

Osenvelt[®] **(denosumabe)**

**Celltrion Healthcare Distribuição de Produtos Farmacêuticos
do Brasil Ltda.
Solução injetável
120 mg/1,7 mL**

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Osenvelt®

denosumabe

Osenvelt® é um medicamento biossimilar desenvolvido para ser altamente semelhante ao Xgeva®. O desenvolvimento do Osenvelt® demonstrou que ele é comparável ao Xgeva® em termos de qualidade, segurança e eficácia.

APRESENTAÇÃO**Osenvelt® 120 mg solução injetável no frasco-ampola**

- Solução injetável 120 mg em embalagem com 1 frasco-ampola de 1,7 mL

USO SUBCUTÂNEO**USO ADULTO E PEDIÁTRICO A PARTIR DE 12 ANOS****COMPOSIÇÃO**

Cada 1,7 mL contém:

	120 mg
denosumabe	120 mg
Excipientes: ácido acético, acetato de sódio tri-hidratado, sorbitol, polissorbato 20 e água para injetáveis	q.s.p.

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**1. INDICAÇÕES**

Osenvelt® é indicado para prevenção de eventos relacionados ao esqueleto em pacientes com mieloma múltiplo e em pacientes com metástase óssea de tumores sólidos.

Osenvelt® é indicado para o tratamento de células gigantes do osso em adultos ou adolescentes esqueleticamente maduros, quando esse tumor é irressecável ou quando a ressecção cirúrgica pode resultar em morbidade grave.

Osenvelt® é indicado para o tratamento de hipercalcemia associada à malignidade refratária a bisfosfonato intravenoso.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Osenvelt® é um medicamento biológico desenvolvido pela via de comparabilidade (biossimilar). O programa de desenvolvimento do produto foi projetado para demonstrar a comparabilidade entre Osenvelt® e o medicamento comparador Xgeva®.

*** Medicamento biológico comparador (produto comparador):** Xgeva® (denosumabe), registrado por Amgen Biotecnologia do Brasil LTDA.

Dados de Xgeva®**Prevenção de eventos relacionados ao esqueleto em adultos com neoplasias malignas avançadas envolvendo os ossos**

O Xgeva® foi avaliado em três estudos randomizados, duplo-cegos e controlados por ativo, nos quais o Xgeva® ou 4 mg de ácido zoledrônico a cada 4 semanas foram comparados em pacientes com neoplasias malignas avançadas e lesões ósseas. Em cada estudo, os desfechos primários e secundários avaliaram a ocorrência de um ou mais eventos relacionados ao esqueleto (EREs), definidos como qualquer um dos seguintes: fratura patológica, radioterapia óssea, cirurgia óssea ou compressão da medula espinhal. Em estudos demonstrando a superioridade do Xgeva® em relação ao ácido zoledrônico, foram oferecidos aos pacientes Xgeva® em uma fase pré especificada de 2 anos de tratamento de extensão em caráter aberto. Os resultados de eficácia são apresentados na Tabela 1.

Tratamento de metástases ósseas em pacientes com câncer de mama avançado

No Estudo 1, em pacientes com câncer de mama e metástases ósseas, o Xgeva® reduziu significativamente o risco de desenvolver um ERE em 18%, em comparação ao ácido zoledrônico (razão de risco e IC de 95%: 0,82 [0,71, 0,95]; $p < 0,0001$ para não inferioridade e $p = 0,0101$ para superioridade). O tempo médio até o primeiro ERE foi de 26,4 meses para o ácido zoledrônico e não foi alcançado para o grupo Xgeva®.

Em uma análise de vários eventos, o Xgeva® também reduziu significativamente o risco de desenvolver o primeiro ERE e os EREs posteriores em 23%, em comparação ao ácido zoledrônico (razão de risco e IC de 95%: 0,77 [0,66, 0,89]; $p = 0,0012$ para superioridade).

O Xgeva® reduziu o risco de desenvolver um primeiro ERE ou hipercalcemia em 18% em comparação ao ácido zoledrônico (razão de risco e IC de 95%: 0,82 [0,70, 0,95]; $p = 0,0074$ para superioridade). O Xgeva® também reduziu o risco de tempo até a primeira radiação óssea em 26% (razão de risco e IC de 95%: 0,74 [0,59, 0,94]; $p = 0,0121$ para superioridade).

O Xgeva® reduziu a proporção de pacientes com um ERE em 22% (30,7% dos pacientes no grupo Xgeva® *versus* 36,5% dos pacientes no grupo ácido zoledrônico). A incidência média anual de eventos por paciente (taxa de morbidade esquelética) foi de 0,46 por ano no grupo Xgeva® e de 0,60 por ano no grupo ácido zoledrônico.

As análises da dor incluíram a avaliação das alterações em relação ao valor da avaliação inicial no índice de agravamento da dor do BPI-SF (Formulário Resumido de Inventário Breve da Dor); avaliações do tempo até o agravamento da dor, dor moderada ou intensa, ou melhora da dor; e as proporções de pacientes que atenderam a esses critérios. As pontuações médias de dor mais intensa foram semelhantes entre os grupos de tratamento com Xgeva® e com ácido zoledrônico. O tempo médio até o agravamento da dor (índice de pior dor > 4 pontos e tempo até o aumento ≥ 2 pontos em relação à avaliação inicial) foi mais longo no grupo Xgeva® em comparação ao grupo de tratamento com ácido zoledrônico (88 vs. 64 dias e 259 vs. 226 dias, respectivamente). Em uma análise *ad hoc* de subgrupos em pacientes com dor leve ou sem dor na avaliação inicial, o tempo até o agravamento da dor (> 4 pontos no índice de pior dor) também foi retardado no grupo Xgeva® em comparação ao grupo de tratamento com ácido zoledrônico (295 vs. 176 dias). O tempo até a melhora da dor (ou seja, redução ≥ 2 pontos do índice de pior dor no BPI-SF em relação à avaliação inicial) foi semelhante para o Xgeva® e o ácido zoledrônico.

A sobrevida global e a progressão global da doença foram semelhantes entre os grupos de tratamento com Xgeva® e com ácido zoledrônico (a razão de risco e o IC de 95% para a sobrevida global foram de 0,95 [0,81, 1,11] e para a progressão global da doença foram de 1,00 [0,89, 1,11]).

Tratamento de metástases ósseas em pacientes com tumores sólidos (câncer avançado [exceto câncer de mama e de próstata]) ou mieloma múltiplo

No Estudo 2, em pacientes com tumores sólidos (excluindo câncer de mama e de próstata) e metástases ósseas ou mieloma múltiplo, o Xgeva® reduziu o risco de desenvolver um primeiro ERE durante o estudo em 16%, em comparação ao ácido zoledrônico (razão de risco e IC de 95%: 0,84 [0,71, 0,98]) ($p = 0,0007$ para não inferioridade, $p = 0,0309$ [não ajustado] e 0,0619 [ajustado] para superioridade); este nível de redução não atingiu significância estatística para superioridade.

O tempo médio até o primeiro ERE foi de 16,3 meses para o ácido zoledrônico e de 20,6 meses para o grupo Xgeva®. Análises de subgrupos que examinaram os efeitos do Xgeva® em cada tipo de tumor mostraram que o efeito do Xgeva® foi maior ou semelhante ao do ácido zoledrônico na redução do risco de um primeiro ERE no estudo, independentemente do tipo de tumor. Para todos os pacientes com tumores sólidos, o risco de desenvolver um ERE foi 19% menor no grupo Xgeva® do que no grupo ácido zoledrônico (razão de risco e IC de 95%: 0,81 [0,68, 0,96]; $p = 0,0168$).

Em uma análise de vários eventos que avaliou o risco de desenvolver o primeiro ERE e EREs subsequentes, a razão de risco (IC de 95%) para Xgeva® em comparação ao ácido zoledrônico foi: 0,90 (0,77, 1,04), $p = 0,1447$.

O Xgeva® também reduziu o risco de desenvolvimento do primeiro ERE ou hipercalcemia em 17% em comparação ao ácido zoledrônico (razão de risco e IC de 95%: 0,83 [0,71, 0,97]; $p = 0,0215$). O Xgeva® também reduziu o risco de tempo até a primeira radiação óssea em 22% (razão de risco e IC de 95%: 0,78 [0,63, 0,97]; $p = 0,0256$).

O Xgeva® também reduziu a proporção de pacientes com ERE em 13% (31,4% dos pacientes no grupo Xgeva® versus 36,3% dos pacientes no grupo ácido zoledrônico). A incidência média anual de eventos por paciente (taxa de morbidade esquelética) foi de 0,86 por ano no grupo Xgeva® e de 1,04 por ano no grupo ácido zoledrônico.

As análises da dor incluíram a avaliação das alterações em relação ao valor da avaliação inicial no índice de agravamento da dor do BPI-SF; avaliações do tempo até o agravamento da dor, dor moderada ou intensa, ou melhora da dor; e as proporções de pacientes que atenderam a esses critérios. As pontuações médias de dor mais intensa foram semelhantes entre os grupos de tratamento com Xgeva® e com ácido zoledrônico. O tempo médio até o agravamento da dor (índice de pior dor > 4 pontos e tempo até o aumento $\geq$ 2 pontos em relação à avaliação inicial) foi mais longo no grupo Xgeva® em comparação ao grupo de tratamento com ácido zoledrônico (57 vs. 36 dias e 169 vs. 143 dias, respectivamente). Em uma análise *ad hoc* de subgrupos em pacientes com dor leve ou ausente na avaliação inicial, o tempo até o agravamento da dor (índice de pior dor > 4 pontos) foi retardado no grupo Xgeva® em comparação ao grupo tratado com ácido zoledrônico (144 vs. 102 dias).

A sobrevida global e a progressão global da doença foram semelhantes entre os grupos de tratamento com Xgeva® e com ácido zoledrônico (a razão de risco e o IC de 95% para a sobrevida global foi de 0,95 [0,83, 1,08] e para a progressão global da doença foi de 1,00 [0,89, 1,12]).

Além disso, uma análise *ad hoc* no Estudo 2 examinou a sobrevida global para os três tipos de tumor usados para estratificação (câncer de pulmão de não pequenas células, mieloma múltiplo e “outros”). A sobrevida foi mais longa no grupo de tratamento com Xgeva® no câncer de pulmão de não pequenas células (razão de risco [IC 95%] de 0,79 [0,65, 0,95]; n = 702) e mais longa no grupo de tratamento com ácido zoledrônico no mieloma múltiplo (razão de risco [IC de 95%] de 2,26 [1,13, 4,50]; n = 180) e semelhante entre os grupos de tratamento com Xgeva® e ácido zoledrônico na categoria de tumor “outros” (razão de risco [IC de 95%] de 1,08 [0,90, 1,30]; n = 894). Este estudo não controlou os fatores prognósticos e os tratamentos antineoplásicos para o mieloma múltiplo.

Tratamento de metástases ósseas em pacientes com câncer de próstata avançado

No Estudo 3, em pacientes com câncer de próstata e metástases ósseas, o Xgeva® reduziu significativamente o risco de desenvolver um ERE em 18%, em comparação ao ácido zoledrônico (razão de risco e IC de 95%: 0,82 [0,71, 0,95]; p = 0,0085 para superioridade e p = 0,0002 para não inferioridade). O tempo médio até o primeiro ERE foi de 17,1 meses para o ácido zoledrônico e de 20,7 meses para o grupo Xgeva®.

Em uma análise de vários eventos, o Xgeva® também reduziu significativamente o risco de desenvolver o primeiro ERE e os EREs posteriores em 18%, em comparação ao ácido zoledrônico (razão de risco e IC de 95%: 0,82 [0,71, 0,94]; p = 0,0085 para superioridade)

O Xgeva® reduziu o risco de desenvolver o primeiro ERE ou hipercalcemia em 17% em comparação ao ácido zoledrônico (razão de risco e IC de 95%: 0,83 [0,72, 0,96]; p = 0,0134). O Xgeva® também reduziu o risco de tempo até a primeira radiação óssea em 22% (razão de risco e IC de 95%: 0,78 [0,66, 0,94]; p = 0,0071).

O Xgeva® também reduziu a proporção de pacientes com ERE em 12% (35,9% dos pacientes no grupo Xgeva® versus 40,6% dos pacientes no grupo ácido zoledrônico). A incidência média anual de eventos por paciente (taxa de morbidade esquelética) foi de 0,79 por ano no grupo Xgeva® e de 0,83 por ano no grupo ácido zoledrônico.

As análises da dor incluíram a avaliação das alterações em relação ao valor da avaliação inicial no índice de agravamento da dor do BPI-SF; avaliações do tempo até o agravamento da dor, dor moderada ou intensa, ou melhora da dor; e as proporções de pacientes que atenderam a esses critérios. Os índices médios de pior dor e as análises do tempo médio até ao agravamento da dor foram semelhantes entre os grupos de tratamento com Xgeva® e ácido zoledrônico: o tempo até o índice de pior dor > 4 pontos foi de 86 vs. 80 dias e o tempo até ao aumento $\geq$ 2 pontos em relação à avaliação inicial foi de 145 vs. 142 dias. Em uma análise *ad hoc* de subgrupos em pacientes com dor leve ou sem dor na avaliação inicial, o tempo até o agravamento da dor (índice de pior dor > 4 pontos) foi de 177 vs. 148 dias.

A sobrevida global e a progressão global da doença foram semelhantes entre os grupos de tratamento com Xgeva® e com ácido zoledrônico (a razão de risco e o IC de 95% para a sobrevida global foi de 1,03 [0,91, 1,17] e para a progressão global da doença foi de 1,06 [0,95, 1,18]).

Análise combinada de câncer avançado

Em uma análise combinada pré-especificada dos Estudos 1, 2 e 3, o Xgeva® reduziu significativamente o risco de desenvolver um ERE em 17%, em comparação ao ácido zoledrônico (razão de risco e IC de 95%: 0,83 [0,76, 0,90]; $p < 0,0001$ para não inferioridade e superioridade). O tempo médio até o primeiro ERE foi de 19,4 meses para o grupo ácido zoledrônico e 27,6 meses para o grupo Xgeva®.

Em uma análise de vários eventos, o Xgeva® também reduziu significativamente o risco de desenvolver o primeiro ERE e os EREs posteriores em 18%, em comparação ao ácido zoledrônico (razão de risco e IC de 95%: 0,82 [0,75, 0,89]; $p < 0,0001$ para superioridade).

O Xgeva® reduziu o risco de desenvolver um primeiro ERE ou hipercalcemia em 17% em comparação ao ácido zoledrônico (razão de risco e IC de 95%: 0,83 [0,76, 0,90]; $p < 0,0001$ para superioridade). O Xgeva® também reduziu significativamente o risco de tempo até o primeiro ERE para os componentes mais frequentes do desfecho de ERE: redução de 14% nas fraturas (razão de risco e IC de 95%: 0,86 [0,76, 0,96]; $p = 0,0093$ para superioridade) e redução de 23% na radiação nos ossos (razão de risco e IC de 95%: 0,77 [0,69, 0,87]; $p < 0,0001$ para superioridade).

O Xgeva® também reduziu a proporção de pacientes com ERE em 15% (32,6% dos pacientes no grupo Xgeva® e 37,8% dos pacientes no grupo ácido zoledrônico). A incidência média anual de eventos por paciente (taxa de morbidade esquelética) foi de 0,69 por ano no grupo Xgeva® e de 0,81 por ano no grupo ácido zoledrônico.

As análises da dor incluíram a avaliação das alterações em relação ao valor da avaliação inicial no índice de agravamento da dor do BPI-SF; avaliações do tempo até o agravamento da dor, dor moderada ou intensa, ou melhora da dor; e as proporções de pacientes que atenderam a esses critérios. As pontuações médias de dor mais intensa foram semelhantes entre os grupos de tratamento com Xgeva® e com ácido zoledrônico. Em uma análise *ad hoc* do conjunto de dados combinados, o tempo médio até o agravamento da dor (índice de pior dor > 4 pontos e tempo até o aumento ≥ 2 pontos em relação à avaliação inicial) foi mais longo no grupo Xgeva® em comparação com o grupo de tratamento com ácido zoledrônico (65 vs. 59 dias e 181 vs. 169 dias, respectivamente). Em uma análise adicional *ad hoc* de subgrupos em pacientes com dor leve ou ausente na avaliação inicial, o tempo até o agravamento da dor (índice de pior dor > 4 pontos) foi retardado no grupo Xgeva® em comparação ao grupo tratado com ácido zoledrônico (198 vs. 143 dias). 158 O tempo até a melhora da dor (ou seja, diminuição ≥ 2 pontos em relação à avaliação inicial no índice de pior dor do BPI-SF) foi semelhante para o Xgeva® e o ácido zoledrônico em cada estudo e nas análises integradas.

A sobrevida global e a progressão global da doença foram semelhantes entre os grupos de tratamento com Xgeva® e com ácido zoledrônico (a razão de risco e o IC de 95% para a sobrevida global foi de 0,99 [0,91, 1,07] e para a progressão global da doença foi de 1,02 [0,95, 1,08]).

Tabela 1 - Resultados de eficácia de Xgeva® em comparação com o ácido zoledrônico em pacientes que apresentavam câncer avançado com envolvimento ósseo

	Estudo 1 Câncer de mama avançado		Estudo 2 Câncer avançado (Outros tumores sólidos e mieloma múltiplo)		Estudo 3 Câncer de Próstata Avançado		Câncer Avançado Combinado ⁴	
	Xgeva®	ácido zoledrônico	Xgeva®	ácido zoledrônico	Xgeva®	ácido zoledrônico	Xgeva®	ácido zoledrônico
N	1.026	1.020	886	890	950	951	2.862	2.861
Primeiro ERE								
Tempo mediano (meses)	NA	26,4	20,6	16,3	20,7	17,1	27,6	19,4

denosumabe

	Estudo 1 Câncer de mama avançado		Estudo 2 Câncer avançado (Outros tumores sólidos e mieloma múltiplo)		Estudo 3 Câncer de Próstata Avançado		Câncer Avançado Combinado ⁴	
	Xgeva®	ácido zoledrônico	Xgeva®	ácido zoledrônico	Xgeva®	ácido zoledrônico	Xgeva®	ácido zoledrônico
Diferença de tempo mediano (meses)	ND		4,2		3,5		8,2	
Razão de Risco (RR) (IC de 95%)	0,82 (0,71 a 0,95)		0,84 (0,71 a 0,98)		0,82 (0,71 a 0,95)		0,83 (0,76 a 0,90)	
Redução de risco (%)	18		16		18		17	
Valor de p não inferioridade	< 0,0001		0,0007		0,0002		< 0,0001	
Valor de p superioridade	0,0101		0,0619		0,0085		< 0,0001	
Proporção de indivíduos (%)	30,7	36,5	31,4	36,3	35,9	40,6	32,6	37,8
Primeiro ERE e EREs subsequentes*†								
Número médio/paciente	0,46	0,60	0,44	0,49	0,52	0,61	0,48	0,57
Razão entre taxas (IC de 95%)	0,77 (0,66 a 0,89)		0,90 (0,77 a 1,04)		0,82 (0,71 a 0,94)		0,82 (0,75 a 0,89)	
Redução de risco (%)	23		10		18		18	
Valor de p superioridade	0,0012		0,1447		0,0085		< 0,0001	
Taxa de morbidade esquelética por ano	0,45	0,58	0,86	1,04	0,79	0,83	0,69	0,81
Primeiro ERE ou HCM								
Tempo mediano (meses)	NA	25,2	19,0	14,4	20,3	17,1	26,6	19,4
Razão de Risco (IC de 95%)	0,82 (0,70 a 0,95)		0,83 (0,71 a 0,97)		0,83 (0,72 a 0,96)		0,83 (0,76 a 0,90)	
Redução de risco (%)	18		17		17		17	
Valor de p superioridade	0,0074		0,0215		0,0134		< 0,0001	
Primeira Radiação ao Osso								
Tempo mediano (meses)	NA	NA	NA	NA	NA	28,6	NA	33,2
Razão de Risco (IC de 95%)	0,74 (0,59 a 0,94)		0,78 (0,63 a 0,97)		0,78 (0,66 a 0,94)		0,77 (0,69 a 0,87)	

denosumabe

	Estudo 1 Câncer de mama avançado		Estudo 2 Câncer avançado (Outros tumores sólidos e mieloma múltiplo)		Estudo 3 Câncer de Próstata Avançado		Câncer Avançado Combinado ⁴	
	Xgeva®	ácido zoledrônico	Xgeva®	ácido zoledrônico	Xgeva®	ácido zoledrônico	Xgeva®	ácido zoledrônico
Redução de risco (%)	26		22		22		23	
Valor de p superioridade	0,0121		0,0256		0,0071		< 0,0001	
Primeira fratura patológica								
Tempo mediano (meses)	NA	NA	NA	NA	NA	34,0	NA	34,0
Razão de Risco (IC de 95%)	0,83 (0,70 a 0,99)		0,87 (0,69 a 1,08)		0,89 (0,71 a 1,10)		0,86 (0,76 a 0,96)	
Redução de risco (%)	17		13		11		14	
Valor de p superioridade	0,0404		0,2048		0,2797		0,0093	

NA = não alcançado;

ND = não disponível;

HCC = hipercalcemia associada à malignidade;

ERE = eventos relacionados ao esqueleto;

IC = intervalo de confiança;

† Valores de p ajustados são apresentados para os Estudos 1, 2 e 3 (primeiro ERE e primeiro e demais desfechos a EREs).

* Considera todos os eventos esqueléticos ao longo do tempo; apenas os eventos que ocorrem ≥ 21 dias após o evento anterior são contabilizados.

Mieloma Múltiplo

No Estudo 4, Xgeva® foi avaliado em um estudo internacional, randomizado (1:1), duplo-cego, controlado por ativo comparando Xgeva® com ácido zoledrônico em pacientes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado.

Neste estudo, 1.718 pacientes com mieloma múltiplo com pelo menos 1 lesão óssea foram randomizados para receber 120 mg Xgeva® subcutaneamente a cada 4 semanas ou 4 mg ácido zoledrônico intravenosamente (IV) a cada 4 semanas (dose ajustada para insuficiência renal e pacientes com depuração de creatinina abaixo de 30 mL/min foram excluídos com base nas informações da bula do ácido zoledrônico). A medida de desfecho primário foi a demonstração de não-inferioridade de tempo ao primeiro evento relacionado ao esqueleto (ERE) conforme comparação ao ácido zoledrônico. Medidas de desfecho secundário incluíram superioridade de tempo ao primeiro ERE, superioridade de tempo ao primeiro e subsequente ERE, e sobrevida global. Um ERE foi definido como qualquer um dos seguintes: fratura patológica (vertebral ou não-vertebral), terapia de radiação aos ossos (incluindo o uso de radioisótopos), cirurgia dos ossos ou compressão da medula espinhal.

Neste estudo, a randomização foi estratificada por intenção de realizar (sim ou não) transplante autólogo de células-tronco do sangue periférico (PBSC), o agente anti-mieloma utilizado ou planejado para ser utilizado na terapia de primeira linha [baseado em terapia nova ou baseado em terapia não-nova (terapias novas incluem bortezomibe, lenalidomida ou talidomida)], estágio no diagnóstico (Sistema Internacional de Estágio I ou II ou III), ERE anterior (sim ou não) e região (Japão ou outros países). Em ambos os braços de estudo, 54,5% dos pacientes pretendiam passar por transplante PBSC autólogo, 95,8% dos pacientes utilizaram/planejaram utilizar um agente anti mieloma novo em terapia de primeira linha, e 60,7% dos pacientes tiveram ERE anterior. O número de pacientes em ambos os braços de estudo com ISS estágio I, estágio II e estágio III no diagnóstico foram de 32,4%, 38,2% e 29,3%, respectivamente.

Idade média era de 63 anos, 82,1% dos pacientes eram brancos e 45,6% dos pacientes eram mulheres. O número

denosumabe

médio de doses administradas foi de 16 para Xgeva® e 15 para ácido zoledrônico.

Em pacientes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado, Xgeva® foi não-inferior ao ácido zoledrônico em atrasar o tempo do primeiro ERE após a randomização (veja Figura 1 e Tabela 2).

Figura 1 - Gráfico de Kaplan-Meier do tempo até o primeiro ERE do estudo

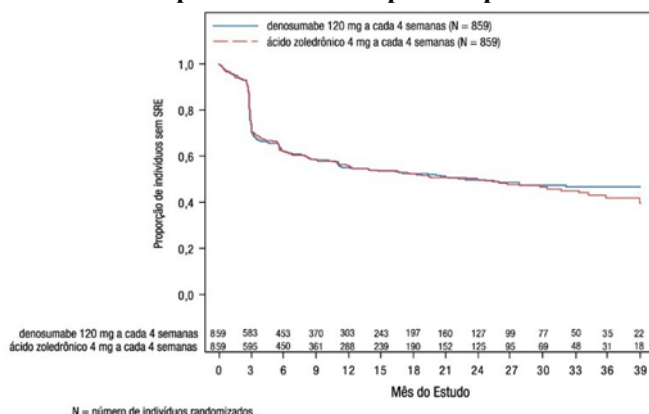


Tabela 2 - Resultados de eficácia para Xgeva® comparado ao ácido zoledrônico em pacientes com mieloma múltiplo recém- diagnosticado

	Xgeva® (N = 859)	ácido zoledrônico (N = 859)
Primeiro ERE		
Número de pacientes que tiveram EREs (%)	376 (43,8)	383 (44,6)
Tempo médio para ERE (meses)	22,8 (14,7, NE)	23,98 (16,56, 33,31)
Razão de Risco (IC 95%)	0,98 (0,85, 1,14)	
Valor de p de não-inferioridade	0,010	
Valor de p * de superioridade	0,84	
Componentes do primeiro ERE		
Radiação aos ossos	47 (5,5)	62 (7,2)
Fratura patológica	342 (39,8)	338 (39,3)
Cirurgia dos ossos	37 (4,3)	48 (5,6)
Compressão da medula espinhal	6 (0,7)	4 (0,5)
Primeiro e subsequente ERE		
Número médio de eventos/pacientes	0,66	0,66
Razão de taxa (IC 95%)	1,01 (0,89, 1,15)	
Valor de p* de superioridade	0,84	
Taxa de morbidade esquelética por ano	0,61	0,62
Primeiro ERE ou HCM		
Tempo médio (meses)	22,14 (14,26, NE)	21,32 (13,86, 29,7)
Razão de risco (IC 95%)	0,98 (0,85, 1,12)	
Valor de p	0,71	
Primeira radiação aos ossos		
Tempo médio (meses)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)

denosumabe

Razão de risco (IC 95%)	0,78 (0,53, 1,14)
Valor de p	0,19

NE = não estimável

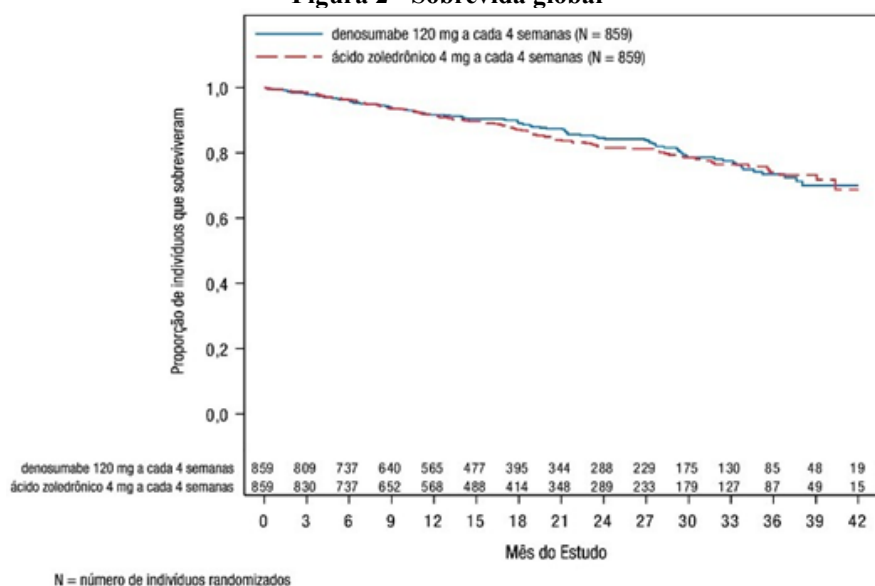
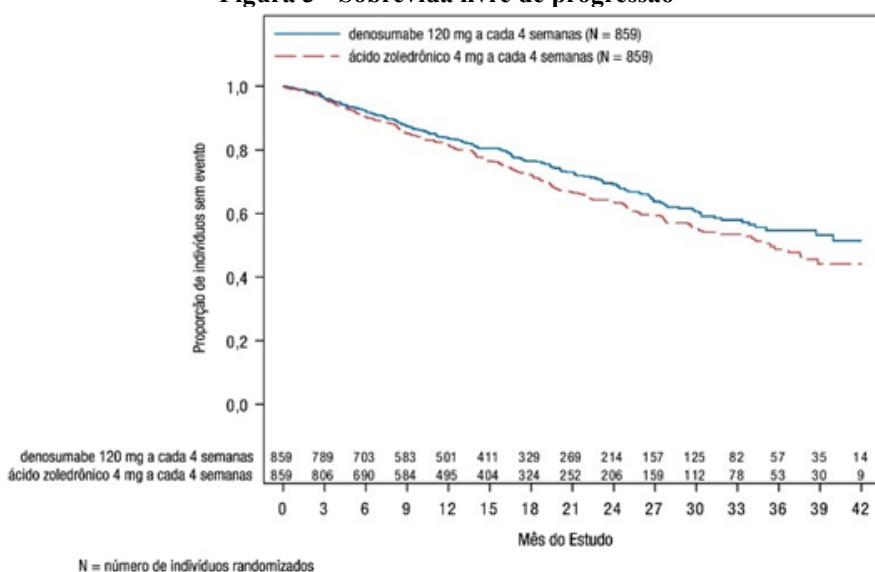
HCM = hipercalcemia associada à malignidade

ERE = eventos relacionados ao esqueleto

IC = intervalo de confiança

* Valor de p ajustado apresentado

A razão de risco entre os grupos de tratamento de Xgeva® e ácido zoledrônico e IC 95% para sobrevida global (SG) foi de 0,90 (0,70, 1,16) (veja Figura 2). A sobrevida livre de progressão (SLP) média (IC 95%) foi de 46,1 (34,3, não estimável) meses para o grupo de tratamento de Xgeva® e 35,4 (30,2, não estimável) meses para o grupo de ácido zoledrônico (RR [IC 95%] de 0,82 [0,68, 0,99]; valor de p (multiplicidade não ajustada) = 0,036) (veja Figura 3).

Figura 2 - Sobrevida global**Figura 3 - Sobrevida livre de progressão**

Efeito na dor

Para medidas de dor com base em BPI-SF, a estimativa pontual (IC 95%) da área sob a curva (AUC) média de piora da dor, relacionada ao início, foi de -1,04 (-1,32, -0,77) para Xgeva® e -0,69 (-0,95, -0,43) para ácido zoledrônico com uma estimativa pontual (IC 95%) para a diferença de tratamento de -0,35 (-0,73, 0,03) e $p = 0,072$, e a estimativa pontual (IC 95%) da AUC média do índice de intensidade de dor, relacionado ao início, foi de -0,72 (-0,92, -0,51) para Xgeva® e -0,40 (-0,59, -0,20) para ácido zoledrônico, com uma estimativa pontual (IC 95%) para a diferença de tratamento de -0,32 (-0,60, -0,04) e $p = 0,024$, outras medidas demonstraram resultados similares entre Xgeva® e ácido zoledrônico. O Xgeva® e ácido zoledrônico demonstraram resultados similares em tempo até, e proporção por visita para, redução de ≥ 2 pontos, aumento de ≥ 2 pontos e > 4 pontos no índice de pior dor.

Tratamento de Tumor de Células Gigantes do Osso em Adultos ou Adolescentes Esqueleticamente Maduros

A segurança e eficácia de Xgeva® foi estudada em dois estudos de Fase 2, abertos, braço-único (Estudos 5 e 6) que recrutaram 554 pacientes com tumor de células gigantes do osso que era irresssecável ou para os quais a cirurgia estaria associada à morbidade grave. Os pacientes receberam 120 mg de Xgeva® por via subcutânea a cada 4 semanas com uma dose de ataque de 120 mg nos dias 8 e 15. Os pacientes que interromperam o tratamento com Xgeva® entraram, então, na fase de acompanhamento de segurança por um mínimo de 60 meses. Novo tratamento com Xgeva® enquanto no acompanhamento de segurança foi permitido para pacientes que demonstraram inicialmente uma resposta ao Xgeva® (por exemplo, no caso de doença recorrente).

O estudo 5 incluiu 37 pacientes adultos com tumor de células gigantes do osso histologicamente confirmado irresssecável ou recorrente. O desfecho principal do estudo foi a taxa de resposta, definida como pelo menos 90% de eliminação de células gigantes em relação à linha basal (ou eliminação completa de células gigantes nos casos em que as células gigantes representam $< 5\%$ das células tumorais) ou a falta de progressão da lesão-alvo por medidas radiográficas nos casos em que a histopatologia não estava disponível. Dos 35 pacientes incluídos na análise de eficácia, 85,7% (95% IC: 69,7, 95,2) tiveram uma resposta ao tratamento com Xgeva®. Todos os 20 pacientes (100%) com avaliações histológicas atingiram os critérios de resposta. Dos 15 pacientes restantes, 10 (67%) atingiram os critérios de resposta baseados em dados radiológicos.

O estudo 6 recrutou 535 adultos ou adolescentes esqueleticamente maduros com tumor de células gigantes do osso. Destes pacientes, 28 tinham entre 12 e 17 anos (veja “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”). Os pacientes foram alocados em uma das três coortes: a Coorte 1 incluiu pacientes com doença irrecuperável cirurgicamente (por exemplo, lesões sacrais, espinhais ou múltiplas, incluindo metástases pulmonares); a Coorte 2 incluiu pacientes com doença recuperável cirurgicamente, cuja cirurgia planejada estava associada à morbidade grave (por exemplo, ressecção articular, amputação de membros ou hemipelvectomy); a Coorte 3 incluiu pacientes que participaram previamente do Estudo 5 e foram recrutados para este estudo. As medidas de desfecho do estudo foram tempo para a progressão da doença (baseado na avaliação do investigador) para a Coorte 1 e proporção de pacientes sem qualquer cirurgia no mês 6 para a Coorte 2. Resultados da dor e benefício clínico também foram avaliados.

Uma análise interina incluiu uma revisão independente de dados de imagens radiográficas para pacientes recrutados nos estudos 5 e 6. Dos 305 pacientes no momento da análise interina inscritos nos estudos 5 e 6, 190 tiveram pelo menos uma resposta no período avaliável e foram incluídos na análise (consulte a Tabela 3).

Tabela 3 - Resposta Objetiva ao Tratamento em Pacientes com Tumor de Célula Gigante do Osso

	Número de pacientes avaliáveis para o desfecho ^a	Número de pacientes com o desfecho	Proporção (%) (IC 95%) ^a	Estimativa KM da mediana (IC 95%) (Meses)
Proporção de pacientes com uma resposta tumoral objetiva (Resposta Completa, Resposta Parcial)				
Baseado na melhor resposta	190	136	71,6(64,6, 77,9)	-
RECIST 1.1	187	47	25,1(19,1, 32,0)	-
EORTC	26	25	96,2(80,4, 99,9)	-
Densidade/Tamanho	176	134	76,1(69,1, 82,2)	-

denosumabe

Duração da resposta objetiva do tumor (tempo até a progressão da doença a partir da primeira resposta objetiva do tumor)				
Baseado na melhor resposta	136	1	0,7	NE (NE, NE) ^b
RECIST 1.1	47	3	6,4	NE (19,94, NE)
EORTC	25	0	0,0	NE (NE, NE)
Densidade/Tamanho	134	1	0,7	NE (NE, NE)
Tempo para a primeira resposta objetiva do tumor				
Baseado na melhor resposta	190	136	71,6	3,1 (2,89, 3,65)
RECIST 1.1	187	47	25,1	NE (20,93, NE)
EORTC	26	25	96,2	2,7 (1,64, 2,79)
Densidade/Tamanho	176	134	76,1	3,0 (2,79, 3,48)

^a Intervalo Exato de Confiança^b NE = Não Estimável

Os pacientes foram avaliados de acordo com os seguintes critérios de resposta para determinar a resposta objetiva do tumor:

- Critérios de avaliação de resposta modificada em tumores sólidos (RECIST 1.1) para avaliar a carga tumoral com base em tomografia computadorizada (TC)/imagens de ressonância magnética (RMI);
- Critérios modificados da Organização Europeia para Pesquisa e Tratamento de Câncer (EORTIC) para avaliar a resposta metabólica usando tomografia de emissão de pósitrons de fluorodesoxiglicose (FDG-PET);
- Critérios modificados de Choi inverso para avaliar o tamanho e a densidade do tumor usando unidades de Hounsfield baseadas em TC/RM (Densidade/Tamanho).

No geral, nessa análise retrospectiva interina, Xgeva® atingiu respostas objetivas do tumor em 71,6% (IC 95%, 64,6, 77,9) de pacientes (Tabela 4). A resposta de tempo médio foi de 3,1 meses (IC 95% 2,89, 3,65). A duração média da resposta não pode ser estimada, pois alguns pacientes apresentaram progressão da doença, com um acompanhamento médio de 13,4 meses. Os resultados da eficácia em adolescentes esqueleticamente maduros pareceram ser semelhantes aos observados em adultos.

Na análise final, nas coortes 1 e 2 combinadas, 500 de 501 indivíduos avaliáveis (99,8%) (ou seja, os que tinha uma avaliação de status da doença depois do seu início) tiveram uma melhor resposta relatada pelo investigador de doença estável ou melhor (CR em 195 indivíduos [38,9%], PR em 161 indivíduos [32,1%] e doença estável em 144 pacientes [28,7%]).

Na análise final da Coorte 1, o tempo médio até a progressão da doença não foi atingido, pois apenas 28 dos 260 pacientes tratados (10,8%) tiveram progressão da doença. Na Coorte 2, Xgeva® prolongou o tempo para a cirurgia, reduziu a morbidade da cirurgia planejada e reduziu a proporção de pacientes submetidos à cirurgia. 219 dos 238 (92,0%; IC 95%: 87,8%, 95,1%) avaliáveis tratados com Xgeva® não tinham sido operados até o mês 6. Dos 239 indivíduos na Coorte 2 com localização da lesão alvo de início ou com localização durante o estudo em local diferente dos pulmões ou tecido mole, um total de 82 indivíduos (34,3%) conseguiu evitar cirurgia durante o estudo. Dos 157 pacientes que receberam cirurgia GCTB durante o estudo, 106 (67,5%) passaram por um procedimento mórbido a partir do início planejado (consulte a Tabela 4).

Tabela 4 - Distribuição de cirurgia planejada *versus* atual em pacientes com tumor de células gigantes do osso (Coorte 2)

Procedimento Cirúrgico, n	Início Planejado (N = 239)	Total Real (N = 239)
Todas as cirurgias	239	157
Cirurgias principais	109	18
Hemipelvectomy	11	1
Amputação	36	2

denosumabe

Substituição de articulação/prótese	27	11
Ressecção articular	35	4
Excisão marginal, excisão em bloco ou ressecção em bloco	95	42
Curetagem	29	95
Outro	6	2
Sem cirurgia	0	82

N = Número de indivíduos da coorte 2 na análise de eficácia definidos, excluindo aqueles com localização da lesão de destino de início no pulmão/tecido mole ou com localização da cirurgia em estudo no pulmão/tecido mole.

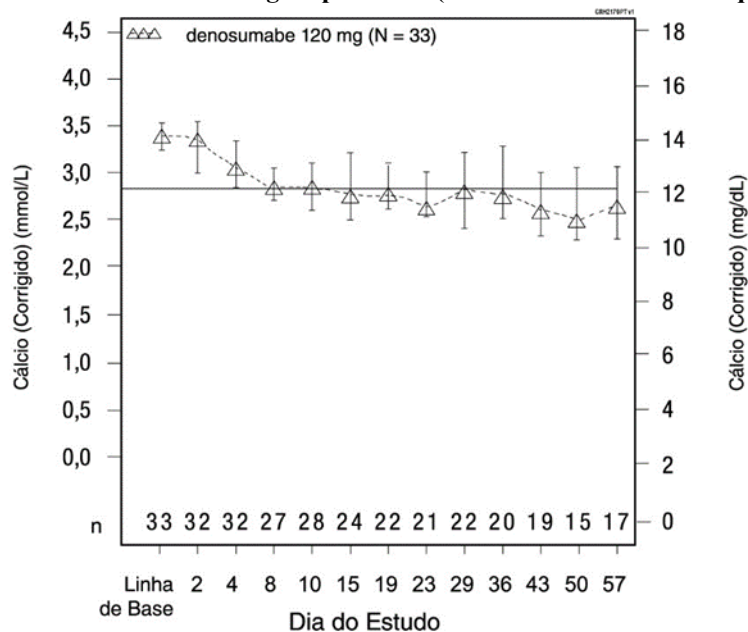
Na análise final das Coortes 1 e 2 combinadas, uma redução clinicamente significativa na piora da dor (ou seja, $\geq$ uma redução de dois pontos do início) foi relatada para 30,8% dos pacientes com risco (ou seja, aqueles que tiveram uma pontuação de piora na dor ≥ 2 no início) durante uma semana de tratamento e $\geq 50\%$ na semana 5. Essas melhorias na dor foram mantidas em todas as avaliações posteriores.

Tratamento da hipercalcemia associada à malignidade

A segurança e eficácia de Xgeva® foi estudada em um ensaio clínico aberto de Fase 2, braço único (Estudo 8) que recrutou 33 pacientes com hipercalcemia associada à malignidade (com ou sem metástases ósseas) refratárias ao tratamento com bisfosfonato intravenoso. Os pacientes receberam Xgeva® por via subcutânea a cada 4 semanas com doses adicionais de 120 mg nos dias 8 e 15 do primeiro mês de terapia.

Neste estudo, a hipercalcemia associada à malignidade refratária foi definida como cálcio corrigido de albumina $> 12,5$ mg/dL (3,1 mmol/L), apesar do tratamento com bisfosfonato intravenoso nos últimos 7-30 dias. O desfecho primário foi a proporção de pacientes que alcançaram uma resposta, definida como cálcio sérico corrigido (CSC) $\leq 11,5$ mg/dL (2,9 mmol/L), dentro do prazo de 10 dias após a administração de Xgeva®. O Xgeva® foi associado a diminuições rápidas e sustentadas no cálcio sérico na maioria dos pacientes, incluindo aqueles com ou sem metástases ósseas (veja Figura 4 e Tabela 5)

Figura 4 - Cálcio sérico corrigido por visita (mediana e intervalo interquartil)



N = Número de pacientes que receberam pelo menos 1 dose de denosumabe

n = Número de pacientes que não tinham dados faltantes na linha basal e no ponto de tempo de interesse

AI = Avaliação Inicial

Tabela 5 - Resultados de eficácia em pacientes com hipercalcemia esquelética ou humoral de malignidade

denosumabe**refratária ao tratamento com bisfosfonato intravenoso**

	Número de pacientes avaliados para o desfecho	Número de pacientes com o desfecho	Proporção (%) (IC 95%)	KM estimado (mediana) (IC 95%)
Resposta no Dia 10 ^a	33	21	63,6 (45,1, 79,6)	--
Resposta global em estudo	33	23	69,7 (51,3, 84,4)	--
Duração da resposta (dias) ^b	23	10	--	104 (9,0, Não Estimável)
Resposta completa no Dia 10 ^c	33	12	36,4 (20,4, 54,9)	--
Resposta completa global em estudo	33	21	63,6 (45,1, 79,6)	--
Duração da resposta completa ^d	21	14	--	34 (1,0, 134,0)

^a CSC ≤ 11,5 mg/dL (2,9 mmol/L)^b Número de dias desde a ocorrência da primeira resposta até a última CSC ≤ 11,5 mg/dL (2,9 mmol/L)^c CSC ≤ 10,8 mg/dL (2,7 mmol/L)^d Número de dias desde a ocorrência da primeira resposta completa até a última CSC ≤ 10,8 mg/dL (2,70 mmol/L)**3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS****- Fórmula estrutural**

O denosumabe é um anticorpo monoclonal IgG2 totalmente humano. O denosumabe tem alta afinidade e especificidade pelo ligante RANK humano (RANKL). O denosumabe tem um peso molecular aproximado de 147 kDa. O denosumabe é produzido em células de mamíferos geneticamente modificadas (ovário de hamster chinês).

- Mecanismo de ação

O ligante RANK existe como uma proteína transmembranar ou solúvel. O ligante RANK é essencial para a formação, função e sobrevivência dos osteoclastos, o único tipo de célula responsável pela reabsorção óssea. O aumento da atividade dos osteoclastos, estimulado pelo ligante RANK, é um mediador fundamental da destruição óssea em doenças ósseas em tumores metastáticos e mieloma múltiplo. O denosumabe liga-se com alta afinidade e especificidade ao ligante RANK, impedindo que o ligante RANK ative seu único receptor, o RANK, na superfície dos osteoclastos e seus precursores. A prevenção da interação entre o ligante RANK e o RANK resulta na redução do número e da função dos osteoclastos, diminuindo assim a reabsorção óssea, a liberação de cálcio do esqueleto e a destruição óssea induzida pelo câncer.

Os tumores de células gigantes do osso são caracterizados pela expressão de ligante RANK pelas células estromais e células gigantes semelhantes a osteoclastos expressando RANK. Em pacientes com tumor de células gigantes do osso, o denosumabe se liga ao ligante RANK, reduzindo ou eliminando significativamente células gigantes semelhantes a osteoclastos. Consequentemente, a osteólise é reduzida e o estroma tumoral proliferativo é substituído por um novo tecido ósseo denso, não-proliferativo e diferenciado.

Dados de Xgeva®**- Farmacodinâmicos**

Em um estudo de Fase II de pacientes com câncer de mama e metástases ósseas que não haviam recebido terapia intravenosa com bisfosfonatos anteriormente, doses subcutâneas de Xgeva® 120 mg a cada 4 semanas (Q4W) causaram uma rápida redução nos marcadores de reabsorção óssea (uNTX/creatinina e CTx sérico), com redução mediana de 82% para uNTX/Cr em 1 semana. Reduções nos marcadores de movimento ósseo foram mantidas, com reduções medianas de uNTX/Cr de 74% a 82% da semana 2 à 25 de dosagem contínua de 120 mg Q4W. Em estudos de Fase III com pacientes com câncer avançado, foram observadas reduções medianas de aproximadamente 80% no uNTX/Cr em relação ao valor basal após 3 meses de tratamento em 2.075 pacientes com câncer avançado (mama, próstata, mieloma múltiplo ou outros tumores sólidos) tratados com Xgeva®.

denosumabe

Da mesma forma, em pacientes com câncer avançado e metástases ósseas (inclusive com mieloma múltiplo e doenças ósseas) que estavam recebendo terapia intravenosa com bisfosfonatos, mas apresentavam níveis de uNTx/Cr > 50 nM/mm, a administração múltipla de Xgeva® por via subcutânea a cada 4 ou 12 semanas causou uma redução aproximada de 80% no uNTX/Cr em relação ao valor da linha basal após 3 e 6 meses de tratamento. No geral, 97% dos pacientes nos grupos Xgeva® apresentaram pelo menos um valor de uNTX/Cr < 50 nM/mM até a semana 25 do estudo.

Em um estudo de Fase III de pacientes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado que receberam doses SC de Xgeva 120 mg a cada 4 semanas (Q4W), reduções médias em uNTx/Cr de aproximadamente 75% foram observadas na semana 5. Reduções nos marcadores de movimento ósseo foram mantidos, com reduções médias de 74% a 79% para uNTx/Cr da semana 9 a 49 de dosagem contínua de 120 mg Q4W.

Em um estudo de Fase II de pacientes com tumor de células gigantes do osso que receberam doses SC de Xgeva® 120 mg a cada 4 semanas com doses de ataque nos dias 8 e 15, reduções médias em uNTx/Cr e sCTx de aproximadamente 80% foram observadas na semana 9. As reduções nos marcadores de renovação óssea foram mantidas, com reduções medianas de 77% a 87% para o uNTx/Cr e de 78% a 83% para o sCTx das semanas 5 a 25 da administração continuada de 120 mg a cada 4 semanas.

- Imunogenicidade

Em estudos clínicos, anticorpos contra Xgeva® não foram observados em pacientes com câncer avançado ou em pacientes com tumor de células gigantes do osso. Utilizando um imunoensaio sensível, < 1% dos pacientes tratados com Xgeva® apresentou resultados positivos para anticorpos ligantes não neutralizantes, sem evidência de alteração na farmacocinética, resposta farmacodinâmica ou toxicidade.

- Abuso e dependência

Não há evidências de que o denosumabe cause dependência ou possa levar à dependência.

- Farmacocinética

Após administração subcutânea, a biodisponibilidade foi de 62% e o denosumabe apresentou farmacocinética não linear em uma grande faixa de doses, mas houve aumentos mais ou menos proporcionais à dose na exposição a 60 mg (ou 1 mg/kg) ou mais. Em pacientes com câncer avançado, que receberam múltiplas doses de 120 mg a cada 4 semanas, observou-se acúmulo de cerca de duas vezes nas concentrações séricas do denosumabe e o estado de equilíbrio foi alcançado em 6 meses, consistente com uma farmacocinética independente do tempo. Em pacientes com mieloma múltiplo que receberam 120 mg a cada 4 semanas, a média nos níveis variaram em menos de 8% entre os meses 6 e 12. Em pacientes com tumor de células gigantes do osso que receberam 120 mg a cada 4 semanas com uma dose reforço nos dias 8 e 15, os níveis do estado de equilíbrio foram atingidos no primeiro mês de tratamento. Entre as semanas 9 e 49, os níveis medianos variaram em menos de 9%. No estado de equilíbrio, a concentração sérica mínima média foi de 20,6 mcg/mL (variação: 0,456 mcg/mL a 56,9 mcg/mL). Nos indivíduos que interromperam as doses de 120 mg a cada 4 semanas, a meia-vida média foi de 28 dias (variação: 14 a 55 dias).

Realizou-se uma análise farmacocinética populacional para avaliar os efeitos das características demográficas. Essa análise não mostrou diferença significativa de farmacocinética no que se refere a idade (18 a 87 anos), raça, peso corporal (36 kg a 174 kg) ou entre pacientes com tumores sólidos e mieloma múltiplo e tumor de células gigantes do osso. A farmacocinética e a farmacodinâmica do denosumabe foram semelhantes em homens e em pacientes em transição da terapia com bisfosfonatos IV. A farmacocinética e a farmacodinâmica do denosumabe não foram afetadas pela formação de anticorpos de ligação ao denosumabe.

- Populações especiais de pacientes**Gênero**

A farmacocinética do denosumabe não apresentou diferenças entre homens e mulheres.

Idosos

A farmacocinética do denosumabe não foi afetada pela idade entre 18 e 87 anos.

Crianças

Em adolescentes esqueleticamente maduros (12 a 17 anos de idade; N=10) com tumor de células gigantes do osso

denosumabe

que receberam 120 mg a cada quatro semanas com uma dose de ataque nos dias 8 e 15, a farmacocinética do denosumabe foi semelhante à observada em pacientes adultos com GCTB (N = 15).

Raça

A farmacocinética do denosumabe não foi influenciada pelo fator raça.

Insuficiência hepática

Não foram realizados estudos clínicos para avaliar o efeito da insuficiência hepática na farmacocinética do denosumabe.

Insuficiência renal

Em estudos com denosumabe (60 mg, N = 55 e 120 mg, N = 32) em pacientes sem câncer avançado, porém com função renal de graus variados, incluindo pacientes em diálise, o grau de insuficiência renal não afetou a farmacocinética nem a farmacodinâmica do denosumabe; portanto, no caso de insuficiência renal não é necessário fazer ajustes de dose.

Carcinogenicidade

O potencial carcinogênico do denosumabe não foi avaliado em estudos de longo prazo em animais.

Mutagenicidade

O potencial genotóxico do denosumabe não foi avaliado.

Comprometimento da fertilidade

O denosumabe não teve efeito sobre a fertilidade feminina ou os órgãos reprodutivos masculinos em macacos em exposições que foram 9,5 a 16 vezes maiores, respectivamente, do que a exposição humana a 120 mg SC administrados uma vez a cada 4 semanas.

Interações com outros medicamentos e outras formas de interação

Não se realizou nenhum estudo formal sobre interação medicamentosa com o denosumabe.

Em ensaios clínicos, o denosumabe foi administrado em combinação com tratamento anticâncer padrão e em pacientes que receberam bisfosfonatos anteriormente. A farmacocinética e a farmacodinâmica do denosumabe não foram alteradas pela quimioterapia e/ou terapia hormonal concomitante, nem pela exposição prévia a bisfosfonatos intravenosos.

Interface com testes laboratoriais e diagnósticos

Nenhuma conhecida.

4. CONTRAINDICAÇÕES

O uso deste medicamento é contraindicado para pacientes que apresentam hipersensibilidade clinicamente significativa à denosumabe ou qualquer componente de Osenvelt®.

O uso deste medicamento é contraindicado para pacientes com hipocalcemia grave não tratada e lesões não cicatrizadas resultantes de cirurgia dentária ou oral.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**- Hipocalcemia**

Hipocalcemia preexistente deve ser corrigida antes de iniciar o tratamento com denosumabe. Suplementação com cálcio e vitamina D é exigida em todos os pacientes, a menos que haja a presença de hipercalcemia. Hipocalcemia pode ocorrer durante o tratamento com denosumabe. Recomenda-se o monitoramento dos níveis de cálcio durante o tratamento, principalmente nas primeiras semanas de início do tratamento.

No contexto pós-comercialização, houve relato de hipocalcemia sintomática grave (veja “9. REAÇÕES ADVERSAS”). Caso ocorra hipocalcemia, pode ser necessária suplementação adicional de cálcio no curto prazo.

denosumabe

- Osteonecrose da mandíbula (ONM)

ONM ocorreu em pacientes tratados com denosumabe. Nos estudos clínicos, a incidência de ONM foi maior, com a duração de exposição mais longa (veja “9. REAÇÕES ADVERSAS”).

Higiene oral insatisfatória, procedimentos dentários invasivos (por exemplo: extração dentária), o tratamento com medicação antiangiogênica, infecção local nas gengivas ou oral foram fatores de risco para ONM nos pacientes que receberam denosumabe em estudos clínicos.

Recomenda-se um exame dentário com odontologia preventiva apropriada antes do tratamento com denosumabe, principalmente em pacientes com fatores de risco para ONM. Deve-se manter boas práticas de higiene oral durante o tratamento com denosumabe.

Evite os procedimentos dentários invasivos durante o tratamento com denosumabe. Para os pacientes nos quais procedimentos dentários invasivos não podem ser evitados, o julgamento clínico do médico deve orientar o plano de tratamento de cada paciente com base na avaliação de benefício/risco individual.

Os pacientes sob suspeita de ONM ou que já desenvolveram a doença durante o uso do denosumabe devem receber cuidados de um cirurgião-dentista ou de um cirurgião buco-maxilo-facial. Nos pacientes que desenvolvem ONM durante o tratamento com denosumabe, deve-se considerar a interrupção temporária do tratamento com base na avaliação de benefício/risco individual até que a condição se resolva.

- Fraturas femorais atípicas

Foram relatadas fraturas femorais atípicas com denosumabe. Fraturas femorais atípicas podem ocorrer com pouco ou nenhum trauma nas regiões subtrocanterianas ou diafisárias do fêmur e podem ser bilaterais. Achados radiológicos específicos caracterizam esses eventos. Também foram relatadas fraturas femorais atípicas em pacientes com certas condições de comorbidade (por exemplo, deficiência de vitamina D, artrite reumatoide, hipofosfatemia) e com o uso de determinados agentes farmacêuticos (por exemplo bisfosfonatos, glicocorticoides, inibidores da bomba de prótons). Esses eventos também ocorreram sem terapia anti-reabsortiva. Durante o tratamento com denosumabe os pacientes devem ser orientados a relatar o aparecimento de novas dores ou dores incomuns localizadas na coxa, quadril ou virilha. Os pacientes que apresentarem esses sintomas devem ser avaliados para uma fratura femoral incompleta e o fêmur contralateral também deve ser avaliado.

- Hipercalcemia após a descontinuação do tratamento em pacientes com tumor de células gigantes do osso e em pacientes com esqueletos em crescimento

Hipercalcemia clinicamente significativa que requer hospitalização e complicada por lesão renal aguda foi relatada em pacientes com tumor de células gigantes do osso e pacientes com esqueletos em crescimento tratados com denosumabe de semanas a meses após a descontinuação do tratamento. Após a descontinuação do tratamento, monitorar os pacientes quanto a ocorrência de sinais e sintomas de hipercalcemia, considerar a avaliação periódica de cálcio sérico como indicado clinicamente e reavaliar os requisitos de suplementação de cálcio e vitamina D dos pacientes. Gerenciar a hipercalcemia como clinicamente apropriada (veja “9. REAÇÕES ADVERSAS”).

- Múltiplas fraturas vertebrais (MFV) após a descontinuação do tratamento

Múltiplas fraturas vertebrais (MFV), não devido a metástases ósseas, podem ocorrer após a descontinuação do tratamento com denosumabe, particularmente em pacientes com fatores de risco tais como osteoporose ou fraturas anteriores.

Aconselhar os pacientes a não interromper o tratamento com denosumabe sem o aconselhamento de seu médico. Quando o tratamento com denosumabe é descontinuado, avaliar o risco do paciente individual para fraturas vertebrais.

- Medicamentos com o mesmo princípio ativo

O Osenvelt contém o mesmo princípio ativo encontrado no Stoboclo (denosumabe). Os pacientes em tratamento com Osenvelt não devem receber Stoboclo ou outros medicamentos que contenham denosumabe.

- Osteonecrose do canal auditivo externo

A osteonecrose do canal auditivo externo foi relatada em associação ao uso do denosumabe. Os possíveis fatores de risco para osteonecrose do canal auditivo externo incluem o uso de esteroides e quimioterapia e/ou fatores de

denosumabe

risco locais, como infecção ou trauma. A possibilidade de osteonecrose do canal auditivo externo deve ser considerada em pacientes que estejam recebendo denosumabe e que apresentem sintomas no ouvido, incluindo infecções crônicas do ouvido.

- Populações especiais**Gravidez**

A segurança e eficácia do denosumabe em mulheres grávidas não foram estabelecidas.

O denosumabe não é recomendável para mulheres grávidas. As mulheres devem ser aconselhadas a não engravidar durante o tratamento com denosumabe e por no mínimo 5 meses após o tratamento.

Em exposições a AUC até 16 vezes superiores à exposição humana (120 mg uma vez a cada 4 semanas), o denosumabe não mostrou nenhuma evidência de deterioração da fertilidade em macacas *cynomolgus*.

Em estudo em que macacas *cynomolgus* receberam o denosumabe durante o período equivalente ao primeiro trimestre em exposições a AUC até 10 vezes superiores à exposição humana (120 mg a cada 4 semanas), não houve evidência de danos à mãe ou ao feto. Nesse estudo não se examinaram os nódulos linfáticos fetais.

Em outro estudo com macacas *cynomolgus*, que receberam o denosumabe durante toda a gestação em exposições a AUC até 12 vezes superiores à exposição humana (120 mg a cada 4 semanas), houve aumento de natimortos e de mortalidade pós-natal; crescimento anormal do osso que resulta em redução da resistência óssea, redução da hematopoiese e desalinhamento dos dentes; ausência de linfonodos periféricos; e diminuição do crescimento neonatal. Não houve evidência de dano à mãe antes do nascimento; eventos adversos maternos ocorreram raramente durante o parto. O desenvolvimento da glândula mamária materna foi normal.

Estudos com camundongos sugerem que a ausência de RANKL durante a gestação pode interferir na maturação da glândula mamária materna, levando a uma deficiência de lactação pós-parto.

Categoria C para gravidez

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação do médico ou do cirurgião-dentista.

Lactação

Não se sabe se o denosumabe é excretado no leite humano. Como existe a possibilidade de que denosumabe cause reações adversas em lactentes, deve-se tomar uma decisão sobre a interrupção da amamentação ou do medicamento.

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano: O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento de seu médico ou cirurgião-dentista.

Pediátricos

A segurança e a eficácia do denosumabe não foram estabelecidas em pacientes pediátricos que não os pacientes pediátricos esqueleticamente maduros (com idades de 12 a 17 anos) com tumor de células gigantes do osso.

O denosumabe não é recomendado para uso em pacientes pediátricos que não os pacientes pediátricos esqueleticamente maduros (com idades de 12 a 17 anos) com tumor de células gigantes do osso. A hipercalcemia clinicamente significativa após a descontinuação do tratamento foi relatada no contexto de pós-comercialização em pacientes pediátricos com esqueletos em crescimento que receberam denosumabe para indicações não aprovadas [veja acima "Hipercalcemia após a descontinuação do tratamento em pacientes com tumor de células gigantes do osso e em pacientes com esqueletos em crescimento"].

O Xgeva® foi estudado em um ensaio clínico de Fase II que incluiu um subgrupo de 28 pacientes pediátricos (com idade entre 12 e 17 anos) com tumor de células gigantes do osso que atingiram a maturidade esquelética definida por pelo menos 1 osso longo maduro (por exemplo, placa de crescimento epifisário do úmero fechada) e peso corporal ≥ 45 kg (veja "1. INDICAÇÕES" e "3. RESULTADOS DE EFICÁCIA").

Primatas adolescentes que receberam denosumabe a 2,8 e 15 vezes (dose de 10 e 50 mg/kg) a exposição clínica

denosumabe

baseada na AUC apresentaram placas de crescimento anormais. Em macacos *cynomolgus* recém-nascidos expostos ao denosumabe no útero a 50 mg/kg, houve aumento na mortalidade pós-natal; crescimento ósseo anormal resultando em redução da resistência óssea, redução da hematopoiese e desalinhamento dos dentes; ausência de linfonodos periféricos; e diminuição do crescimento neonatal. Após um período de recuperação desde o nascimento até os 6 meses de idade, os efeitos nos ossos retornaram ao normal; não houve efeitos adversos na erupção da dentição; e foi observada mineralização mínima a moderada em vários tecidos em um animal em recuperação. Em ratos recém-nascidos, a inibição de ligante RANK (alvo da terapia com denosumabe) foi associada à inibição do crescimento ósseo, placas de crescimento alteradas e inibição da erupção da dentição; essas alterações foram parcialmente reversíveis após a interrupção da inibição de RANKL. Portanto, o tratamento com denosumabe pode prejudicar o crescimento ósseo em crianças com placas de crescimento abertas e pode inibir a erupção da dentição.

Geriátricos

De modo geral, não se constataram diferenças de eficácia e de segurança em pacientes jovens e idosos. Estudos clínicos controlados do denosumabe no tratamento de mieloma múltiplo e de metástases ósseas de tumores sólidos em pacientes com mais de 65 anos de idade revelaram eficácia e segurança semelhantes em pacientes jovens e idosos.

Insuficiência renal

Não há necessidade de ajuste de dose em pacientes com insuficiência renal. Em estudos clínicos de pacientes sem câncer avançado com variados graus de função renal (incluindo pacientes com insuficiência renal grave [clearance de creatinina < 30 mL/min] ou em diálise), houve maior risco de desenvolvimento de hipocalcemia com o aumento do grau da insuficiência renal e na ausência de suplementação com cálcio. É importante monitorar os níveis e a absorção adequados de cálcio e de vitamina D em pacientes com insuficiência renal grave ou que estão em diálise.

Insuficiência hepática

Nenhum estudo clínico foi realizado em pacientes com insuficiência hepática.

- Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e de operar máquinas

Não foram conduzidos estudos sobre o efeito na capacidade de dirigir veículos ou de operar maquinaria pesada em pacientes sob tratamento com denosumabe.

Atenção: Contém sorbitol.**6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

Não se realizou nenhum estudo formal sobre interação medicamentosa com denosumabe.

Em estudos clínicos, denosumabe foi administrado em combinação com tratamento padrão anticâncer em indivíduos previamente tratados com bisfosfonatos (veja “3. RESULTADOS DE EFICÁCIA”). A farmacocinética e a farmacodinâmica do denosumabe não se alteraram com a administração concomitante de quimioterapia e/ou terapia hormonal nem com a exposição anterior a bisfosfonato intravenoso.

Interferência com testes laboratoriais e diagnósticos

Nenhuma conhecida.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar em geladeira (temperatura entre 2°C e 8°C). Não congelar.

Manter o frasco-ampola em sua embalagem original até o momento do uso. Proteger da luz.

Este medicamento tem o prazo de validade de 48 meses a partir da data de fabricação.

Este medicamento pode ser armazenado em temperaturas de até 30 °C por um período de até 63 dias.

Após o medicamento atingir a temperatura ambiente (até 30 °C), ele pode ser armazenado em temperatura ambiente por um período único de até 63 dias, mas não ultrapassando a data de validade original. Se necessário, o medicamento pode ser refrigerado uma vez dentro desses 63 dias e armazenado lá até a data de validade original.

denosumabe

Descarte o frasco se não for utilizado dentro do período único de 63 dias fora da geladeira ou até a data de validade original, o que ocorrer primeiro.

Não agite excessivamente.

Aspecto físico/características organolépticas

Solução límpida, de incolor a ligeiramente amarelada. Pode conter pequenas quantidades de partículas proteicas translúcidas ou brancas.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**Posologia**

Eventos relacionados ao esqueleto – A dose recomendada de **Osenvelt®** é de 120 mg, administrados como injeção subcutânea na coxa, no abdome ou no braço, uma vez a cada 4 semanas.

Hipercalcemia associada à malignidade – A dose recomendada de **Osenvelt®** é 120 mg, administrados como injeção subcutânea a cada 4 semanas com doses adicionais de 120 mg nos dias 8 e 15 do primeiro mês de terapia.

Tumor de Células Gigantes do Osso – Dose SC de 120 mg uma vez a cada 4 semanas com uma dose de reforço de 120 mg nos dias 8 e 15 do tratamento.

Os pacientes devem receber suplementos de cálcio e vitamina D durante o tratamento.

Modo de Usar

A administração deve ser realizada por profissional de saúde adequadamente treinado em técnicas de injeção.

Antes da administração, examine **Osenvelt®** para ver se existem partículas e descoloração. Não se deve utilizar a solução se estiver turva ou descolorida.

Não agite.

Recomenda-se o uso de agulha de calibre 27 para a administração do denosumabe. Não recoloque o produto no frasco. Todo produto não utilizado ou material residual deve ser descartado de acordo com as normas locais.

Incompatibilidades

Este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas identificadas nos ensaios clínicos e na experiência pós-comercialização com denosumabe são apresentadas abaixo:

Muito comuns	≥ 1/10
Comuns	> 1/100 a < 1/10
Incomuns	> 1/1.000 a < 1/100
Raras	> 1/10.000 a < 1/1.000
Muito raras	< 1/10.000

Reações muito comuns (> 1/10): hipocalcemia^{1,2}, dispneia, dor musculoesquelética².

Reações comuns (> 1/100 a < 1/10): hipofosfatemia, diminuição do apetite, osteonecrose de mandíbula^{1,2}, artralgia², dores ósseas², mialgia², dores na coluna², dores na mandíbula, dores nas extremidades, fadiga, astenia, pirexia, náusea, diarreia, constipação, vômito, aumento na creatinina sérica, cefaleia, anemia, alopecia, nova

denosumabe

malignidade primária, extração dentária, hiperidrose.

Reações incomuns (> 1/1.000 a < 1/100): hipercalcemia após descontinuação do tratamento em pacientes com tumor de células gigantes do osso¹, fratura femoral atípica (FFA)^{1,2}, erupção liquenóide medicamentosa¹, reações no local da injeção³.

Reações raras (> 1/10.000 a < 1/1.000): hipersensibilidade ao fármaco², hipercalcemia após a descontinuação do tratamento em pacientes com esqueleto em crescimento¹, múltiplas fraturas vertebrais após a descontinuação do tratamento¹, erupção cutânea.

Reações desconhecidas: osteonecrose do canal auditivo externo.

Outras reações adversas

Tosse, trombocitopenia, edema periférico, infecção do trato respiratório superior, pneumonia, nasofaringite, dor de dente, infecção, hipomagnesemia.

¹ Veja “5. ADVERTÊNCIAS e PRECAUÇÕES”.

² Veja “Descrição de eventos adversos selecionados”.

³ Incluindo dor no local da injeção.

Descrição de eventos adversos selecionados**Eventos de hipersensibilidade ao medicamento**

Em ensaios clínicos em pacientes com neoplasias malignas avançadas envolvendo osso, eventos de hipersensibilidade a medicamentos foram raramente relatados em pacientes tratados com denosumabe. No período pós-comercialização, a hipersensibilidade, incluindo reações anafiláticas, foram relatadas.

Hipocalcemia

No período pós-comercialização, hipocalcemia sintomática grave (incluindo casos fatais) foi relatada.

Dor musculoesquelética

No período pós-comercialização, dor musculoesquelética, incluindo casos graves, foi relatada.

Osteonecrose de mandíbula (ONM)

Em três estudos clínicos de Fase III controlados-ativo em pacientes com neoplasias avançadas envolvendo osso, a ONM foi confirmada em 1,8% dos pacientes no grupo Xgeva® (exposição mediana de 12,0 meses; intervalo de 0,1 a 40,5) e em 1,3% dos pacientes no grupo do ácido zoledrônico. Os estudos em pacientes com câncer de mama ou próstata incluíram uma fase de extensão de tratamento com Xgeva® (exposição global mediana de 14,9 meses; variação de 0,1 a 67,2). A incidência ajustada por paciente-ano de ONM confirmada foi de 1,1 por 100 no primeiro ano de tratamento, 3,7 no segundo ano e 4,6 por ano posteriormente. O tempo mediano para ONM foi 20,6 meses (intervalo: 4 a 53).

Em um estudo clínico de Fase III, duplo-cego, controlado por ativo em pacientes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado (população de pacientes a qual Xgeva® não é indicado), ONM foi confirmada em 4,1% dos pacientes no grupo Xgeva® (exposição mediana de 15,8 meses; intervalo 1 a 49,8) e 2,8% dos pacientes no grupo ácido zoledrônico. Ao final da fase de tratamento duplo-cego deste estudo, a incidência ajustada por paciente-ano de ONM confirmada no grupo Xgeva® (exposição média de 19,4 meses; variação de 1 a 52), foi de 2,0 por 100 pacientes anos durante o primeiro ano de tratamento, 5,0 no segundo ano e 4,5 posteriormente. O tempo mediano para ONM foi de 18,7 meses (intervalo: 1 a 44).

Em um estudo clínico de Fase III, controlado por placebo, com uma fase de tratamento de extensão para avaliar Xgeva® para a prevenção de metástases ósseas em pacientes com câncer de próstata não metastático (uma população de pacientes para a qual Xgeva® não é indicado), com exposição mais longa ao tratamento de até 7 anos, a incidência ajustada por paciente-ano de ONM confirmada foi de 1,1 por 100 pacientes-ano durante o primeiro ano de tratamento, 3,0 no segundo ano e 7,1 por ano posteriormente.

Em um estudo clínico de Fase II aberto em pacientes com tumor de células gigantes do osso, a ONM foi confirmada em 6,8% dos pacientes (número médio de 34 doses; intervalo de 4 a 116). Na conclusão do estudo, o

denosumabe

tempo médio durante o estudo, incluindo a fase de acompanhamento foi de 60,9 meses (intervalo de 0 a 112,6). A incidência paciente-ano ajustada de OMN confirmadas foi de 1,5 por 100 pacientes-ano no geral (0,2 por 100 pacientes-ano durante o primeiro ano de tratamento, 1,5 no segundo ano, 1,8 no terceiro ano, 2,1 no quarto ano, 1,4 no quinto ano e 2,2 a partir daí). O tempo médio para a OMN foi de 41 meses (intervalo: 11 a 96).

Em um estudo pós-comercialização de acompanhamento de segurança de longo prazo, com duração de cinco anos, em pacientes com tumor de células gigantes do osso que completaram o estudo anterior, a incidência combinada de ONM confirmada foi de 7,2% (38/526) dos pacientes. O tempo médio de tratamento nos dois estudos combinados foi de 62,23 meses (intervalo: 0,0 a 173,0). A incidência combinada paciente-ano ajustada de ONM confirmada foi de 1,4 por 100 pacientes-ano em geral (0,2 por 100 pacientes-ano durante o primeiro ano de tratamento, 1,5 no segundo ano, 1,8 no terceiro ano, 2,1 no quarto ano, 1,4 no quinto ano, 1,7 no sexto ano, 1,9 no sétimo ano, 2,7 no oitavo ano, 0,0 no nono e no décimo ano e 1,4 depois disso).

Fratura Femoral Atípica (FFA)

No programa de estudos clínicos, a fratura femoral atípica foi incomumente notificada em pacientes tratados com Xgeva® 120 mg e o risco aumentou com uma duração mais longa do tratamento. Eventos ocorreram durante o tratamento e até 9 meses após o tratamento ter sido descontinuado.

Em um estudo pós-comercialização de acompanhamento de segurança de longo prazo, com duração de cinco anos, em pacientes com tumor de células gigantes do osso que concluíram o estudo anterior, a incidência combinada de FFA confirmada foi de 1,3% (7/526) dos pacientes.

Erupções liquenóides medicamentosas

Na experiência de pós-comercialização, erupções liquenóides medicamentosas (por exemplo: reações do tipo líquen plano) foram observadas.

Nova malignidade primária

Nas fases de tratamento primário duplo-cego dos quatro estudos clínicos de Fase III controlados por princípio ativo em pacientes com neoplasias malignas avançadas com envolvimento ósseo, foi relatada nova neoplasia primária em 54/3.691 (1,5%) dos pacientes tratados com Xgeva® (exposição mediana de 13,8 meses; intervalo: 1,0 - 51,7) e em 33/3.688 (0,9%) de pacientes tratados com ácido zoledrônico (exposição mediana de 12,9 meses; intervalo: 1,0 - 50,8). A incidência cumulativa após um ano foi de 1,1% para o Xgeva® e de 0,6% para o ácido zoledrônico, respectivamente. Nenhum padrão relacionado ao tratamento foi manifestado em cânceres individuais ou grupos de cânceres.

Atenção: em caso de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Não há experiência com superdosagem em estudos clínicos com seres humanos.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III) DIZERES LEGAIS**Registro 1.9216.0010**

Importado e Registrado por:

Celltrion Healthcare Distribuição de Produtos Farmacêuticos do Brasil Ltda.

Rua Cincinato Braga, 340 – São Paulo/SP

CNPJ 05.452.889/0001-61

Produzido por:

Patheon Italia S.p.A.

Monza - Itália



denosumabe

Destinação comercial:

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

USO RESTRITO A ESTABELECIMENTO DE SAÚDE

Destinação institucional/governamental:

USO SOB PRESCRIÇÃO

PROIBIDA A VENDA AO COMÉRCIO

USO RESTRITO A ESTABELECIMENTO DE SAÚDE

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 06/07/2026.

VPS01

