

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

EVENITY (ROMOSUZUMAB)

Indicado para o tratamento da osteoporose grave em mulheres na pós-menopausa com risco elevado de fratura

Avaliação da comparticipação ao abrigo do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO: 10/07/2025

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): Romosozumab

Nome do medicamento: Evenity

Apresentação: 2 unidades, solução injetável em seringa pré-cheia doseada a 105 mg/1.17 ml, nº registo 5864434

Titular da AIM: UCB Pharma, S.A.

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA: tratamento da osteoporose grave em mulheres na pós-menopausa com risco muito elevado de fratura.

RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Evenity (romosozumab) foi sujeito a avaliação de comparticipação para tratamento da *osteoporose grave em mulheres na pós-menopausa com risco muito elevado de fratura*. Face ao comparador teriparatida o medicamento não demonstrou valor terapêutico acrescentado.

RESTRICÇÕES AO FINANCIAMENTO: Financiamento restrito à população com risco muito elevado de fraturas (fraturas graves, recentes ou múltiplas, presença de múltiplos fatores de risco, idade mais avançada ou falência de outras terapêuticas para a osteoporose).

RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

O medicamento Evenity (romosozumab) demonstrou vantagem económica face ao comparador selecionado na avaliação farmacoterapêutica, tendo sido realizada uma análise de minimização de custos, em conformidade com o previsto no artigo 14.º do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho na sua redação atual.

No seguimento desta análise, prosseguiu-se para negociação, de modo a obter condições mais favoráveis para o Serviço Nacional de Saúde.

1. Epidemiologia e caracterização da doença¹

A osteoporose (OP) é uma doença caracterizada por perda de massa óssea e alterações microestruturais do osso estando associado a um maior risco de fraturas. De acordo com a OMS, o diagnóstico pode ser realizado na presença de um resultado de T-score ≤ -2.5 na Densitometria Óssea ou se existir fratura de fragilidade prévia. Caso coexistam ambas as condições estamos perante uma Osteoporose Grave. A OP não tem manifestações clínicas até ocorrer uma fratura e a mais comum é a fratura vertebral (sendo aproximadamente 2/3 destas assintomáticas), seguida da fratura da anca.

Em termos epidemiológicos a OP é mais frequente nas mulheres e a prevalência aumenta com a idade. Estima-se que em Portugal 80.4% dos doentes sejam do sexo feminino e a prevalência seja cerca de 22% nas mulheres com ≥ 50 anos em 2019 correspondendo a 547.524 doentes com esta patologia (não foi possível obter dados epidemiológicos referentes a doentes com OP grave).

Tal como já foi mencionado, a consequência principal da OP é a fratura de fragilidade e, além de dor e incapacidade, algumas fraturas estão associadas a mortalidade. Estima-se uma incidência de 89/100.000 pessoas-ano em indivíduos com ≥ 50 anos e em Portugal observaram-se 70.700 novas fraturas de fragilidade em 2019. Em termos de custos associados às fraturas osteoporóticas calculou-se que correspondia a 5.6% do orçamento do estado para a saúde correspondendo a cerca de 1 bilião de euros (excluindo os valores de QALYs perdidos).

2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

Romozumab é um anticorpo monoclonal humanizado da classe IgG2 que inibe a esclerostina. Tem uma ação osteoformadora e simultaneamente diminui a reabsorção óssea. Este efeito duplo resulta num rápido aumento da massa óssea trabecular e cortical, melhoria da estrutura e da força óssea. Em mulheres na pós-menopausa com osteoporose, o romozumab aumentou o marcador de formação óssea pró-peptídeo de pró-colagénio tipo 1 N Terminal (P1NP) e diminuiu o marcador de reabsorção óssea telopeptídeo-C (CTX) do colagénio tipo1.

Para tratamento farmacológico da osteoporose estão disponíveis medicamentos anti-reabsortivos (bifosfonatos e denosumab), o modulador seletivo dos recetores de estrogénio (raloxifeno) e um medicamento osteoformador (teriparatida).

Os bifosfonatos estão indicados como primeira linha terapêutica, com eficácia demonstrada na diminuição do risco de fraturas de baixo impacto vertebrais, não vertebrais e do fémur proximal. Estão disponíveis formulações orais (ácido alendrónico, ácido risedrónico e ácido ibandrónico) e uma formulação de administração endovenosa (ácido zoledrónico). Quando a via oral não é apropriada ou em situações em que a adesão ao tratamento não está garantida, deve-se privilegiar a administração parentérica - ácido zoledrónico ev anual ou denosumab sc semestral - podendo este último ser usado nos doentes com insuficiência renal. O ácido zoledrónico também é recomendado como tratamento de primeira linha para doentes com fratura de fragilidade da anca.

O raloxifeno reduz a incidência de fraturas vertebrais nas mulheres pós-menopausa, mas não tem eficácia demonstrada nas fraturas não vertebrais ou da extremidade superior do fémur e a sua utilização é atualmente residual.

A teriparatida é uma opção para os doentes com elevado risco de fratura, isto é, para situações de osteoporose grave com um T score $\leq -2,5$ na densidade mineral óssea e uma ou mais fraturas de fragilidade. A teriparatida é administrada por injeção sc diária durante um período de 18-24 meses, após o qual o doente deve iniciar um fármaco anti-reabsortivo. Reduz o risco de fraturas vertebrais e não vertebrais, mas a sua eficácia nas fraturas da anca não está bem estabelecida.

A comparação com os bifosfonatos (alendronato, risendronato, ibandronato e ácido zoledrónico) e com o denosumab foi excluída após pedido de restrição da indicação em análise pelo TAIM, limitando-a a mulher pós-menopausa com osteoporose grave e risco muito elevado (ou eminente) de fratura, para a qual o comparador, à data da Proposta de Avaliação Inicial é a teriparatida.

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Foi avaliado o benefício adicional de romosozumab “para o tratamento da osteoporose grave em mulheres na pós-menopausa com risco muito elevado de fratura”.

A tabela 1 mostra a população, a intervenção, e o comparador selecionado para avaliação de romosozumab.

Tabela 1 - População, intervenção e comparadores selecionados

População	Intervenção	Comparador
Mulheres na pós-menopausa com osteoporose grave e risco muito elevado de fratura*	- Romosozumab	- Teriparatida

*Risco muito elevado de fratura definido como fraturas graves, recentes ou múltiplas, presença de múltiplos fatores de risco, idade mais avançada ou falência de outras terapêuticas para a osteoporose

Termos de comparação

Tabela 2 - Termos de comparação

Termos de comparação	Medicamento em avaliação	Romosozumab A dose recomendada é de 210 miligramas uma vez por mês durante 12 meses. A administração deve ser feita em duas injeções subcutâneas de 105 miligramas cada, no abdômen, coxa ou braço. A segunda injeção deve ser dada imediatamente após a primeira, mas num outro local de injeção. Cada dose de 1,17 mililitros contém 105 miligramas de romosozumab (90mg/ml), em caneta ou seringa pré-cheia.
	Medicamento comparador	Teriparatida A dose recomendada é de 20 microgramas, administrada uma vez por dia, a duração máxima do tratamento deve ser de 24 meses. O período de tratamento de 24 meses não deve tornar a repetir-se durante a vida do doente. Dose: 20 microgramas/80 microlitros solução injetável em caneta pré-cheia
Outros elementos a considerar na comparação	Medicamento em avaliação	NA
	Medicamento comparador	NA

4. Medidas de avaliação de benefício e dano e classificação da sua importância

As medidas de avaliação de benefício e dano (medida de resultados) encontram-se definidos na Tabela 3. Estas medidas de resultado foram classificadas por grau de importância em “críticos” e “importantes mas não críticos”.

Tabela 3 - medidas de resultado e classificação da sua importância

Medida de resultado	Pontuação	Importância
Aumento da DMO	5	Importante
Fratura de fragilidade (Global)	6	Importante
Fraturas vertebrais (clínicas)	8	Crítica
Fraturas da anca	9	Crítica
Qualidade de vida (ex. EQ 5D 5L)	9	Crítica
Estado Funcional (ex. <i>Oswestry disability Index</i>)	9	Crítica
Eventos adversos	6	Importante
Eventos adversos de especial interesse (eventos cardiovasculares)	7	Crítico
Eventos adversos graves	7	Crítico
Descontinuação por eventos adversos	8	Crítico
Mortalidade associada a eventos adversos	9	Crítico

5. Descrição dos estudos avaliados

Os critérios de avaliação definidos pelo INFARMED previam a avaliação do benefício adicional de romosozumab numa única população (mulheres na pós-menopausa com osteoporose grave e risco muito elevado de fratura), em que a intervenção era romosozumab e o comparador era teriparatida.

O TAIM submeteu o Clinical Study Report (CSR) do estudo 20080289 (STRUCTURE), daqui em diante designado de estudo STRUCTURE. O estudo STRUCTURE, foi um estudo multicêntrico, que teve lugar em 46 centros, da América do Norte, América Latina, e Europa, de fase 3b, aleatorizado, aberto, que incluiu 436 mulheres pós menopausicas, com idades entre 55 e 90 anos, que receberam previamente tratamento com bifosfonato para a osteoporose pós menopausica durante pelo menos 3 anos, e alendronato na dose de 70 mg por semana, no ano anterior, que foram aleatorizadas, numa relação de 1:1, para receberem romosozumab na dose de 210 mg por via subcutânea, uma vez por mês (n= 176), ou teriparatida na dose de 20 mcg por dia, por via subcutânea (n= 178), e avaliou a variação na densidade óssea, por densitometria óssea, entre o basal e o mês 12. Para serem incluídos as doentes tinham de apresentar uma história de fratura não vertebral após os 50 anos de idade ou uma fatura vertebral; e uma pontuação T igual ou inferior a -2,5 por densitometria óssea na coluna lombar, na anca, ou colo femoral.

Assim, importa avaliar se a população incluída no estudo STRUCTURE coincide com a população da indicação em avaliação, que é mulheres na pós-menopausa com osteoporose grave e risco muito elevado de fratura. A definição de risco muito elevado de fratura não é consensual: a Endocrine Society Guideline Update 2020 define risco muito elevado de fratura pela presença de fratura severa ou múltiplas fraturas vertebrais, associada a um T score $\leq -2,5$ na densidade mineral óssea na anca ou na coluna; a American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) e o American College of Endocrinology (ACE) definem risco muito elevado de fratura pela presença de fratura recente (nos últimos 12 meses), fratura sob medicação para a osteoporose, múltiplas fraturas, fraturas sob medicação com glucocorticoides ou outros fármacos com efeito adverso nos ossos, um T score $\leq -3,0$ na densidade mineral óssea, risco elevado de quedas ou história prévia de quedas com lesão dos tecidos moles, e uma probabilidade muito elevada de fraturas (por exemplo, uma pontuação FRAX superior a 30% para fratura osteoporótica major, ou superior a 4,6% para fratura da anca). O NICE (Inglaterra) define risco muito elevado de fratura a presença de fratura osteoporótica major (coluna, anca, antebraço ou braço) nos últimos 24 meses. Para esta avaliação, risco muito elevado de fratura foi definido como fraturas graves, recentes ou múltiplas, presença de múltiplos fatores de risco, idade mais avançada ou falência de outras terapêuticas para a osteoporose. Utilizando estes critérios, a população incluída no estudo STRUCTURE, não parece cumprir os critérios de muito elevado risco de fratura. Assim, a população incluída no estudo STRUCTURE, pode não ser diretamente relevante para esta avaliação. Embora tendo presente essa limitação, o estudo STRUCTURE foi considerado relevante para esta avaliação.

O TAIM submeteu ainda o Clinical Study Report (CSR) do estudo 200603263, um estudo de fase 2b, que comparou múltiplas doses de romosozumab com placebo. Este estudo, por não incluir o comparador de interesse, foi considerado não relevante para a presente avaliação.

O TAIM submeteu depois cópia da publicação de três revisões sistemáticas e meta-análises, incluindo comparações entre romosozumab e teriparatida (Tian et al, 20214; Ayers et al5, 2023; Willems et al, 20226). Estas publicações por não incluírem mulheres na pós-menopausa com osteoporose grave e risco muito elevado de fratura (a população de interesse), e incluírem informação insuficiente para a avaliação, foram consideradas não relevantes para a presente avaliação.

Estudo STRUCTURE

Desenho de estudo

O estudo STRUCTURE, foi um estudo multicêntrico, que teve lugar em 46 centros, da América do Norte, América Latina, e Europa, de fase 3b, aleatorizado, aberto, que incluiu 436 mulheres pós menopausicas, com idades entre 55 e 90 anos, que receberam previamente tratamento com bifosfonato para a osteoporose pós menopáusica durante pelo menos 3 anos, e alendronato na dose de 70 mg por semana no ano anterior, que foram aleatorizadas, numa relação de 1:1, para receberem romosozumab na dose de 210 mg por via subcutânea, uma vez por mês (n= 176), ou teriparatida na dose de 20 mcg por dia, por via subcutânea (n= 178), e avaliou a variação na densidade óssea, por densitometria óssea, entre o basal e o mês 12. Para serem incluídas as doentes tinham de apresentar uma história de fratura não vertebral após os 50 anos de idade ou uma fatura vertebral; e uma pontuação T igual ou inferior a -2,5 por densitometria óssea na coluna lombar, na anca, ou colo femoral.

O desenho do estudo STRUCTURE está representado na Figura 1.

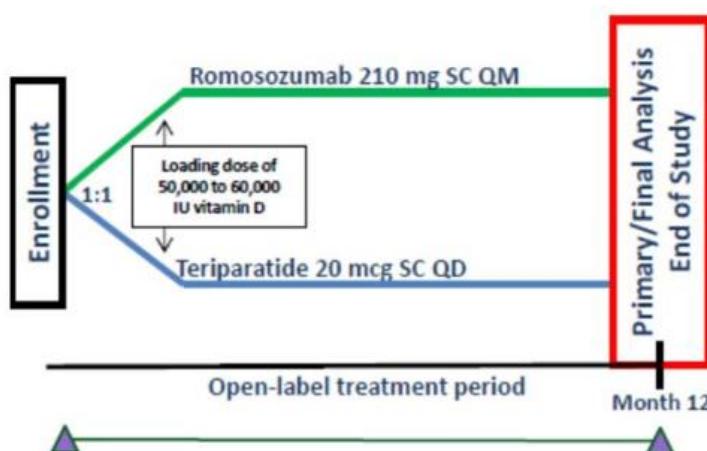


Figura 1 - Desenho do estudo STRUCTURE (Extraído de referência 2)

O estudo teve início a 31 de janeiro de 2013, e data de fim de 23 de abril de 2015.

Crítérios de inclusão e exclusão

O estudo incluiu mulheres pós-menopáusicas, com idades entre 55 e 90 anos, que receberam previamente tratamento com bifosfonato para a osteoporose pós-menopáusica durante pelo menos 3 anos, e alendronato na dose de 70 mg por semana, no ano anterior.

Para serem incluídas as doentes tinham de apresentar uma história de fratura não vertebral após os 50 anos de idade ou uma fatura vertebral; e uma pontuação T igual ou inferior a -2,5 por densitometria óssea na coluna lombar, na anca, ou colo femoral.

Foram excluídas as doentes que tivessem recebido recentemente outros agentes afetando o metabolismo ósseo, com uma concentração sérica de 25-hidroxivitamina D inferior a 50 nmol/L, ou apresentação de história de doença óssea afetando a massa óssea não relacionada com osteoporose.

Aleatorização, alocação aos braços de tratamento, e ocultação

As doentes foram aleatorizadas, numa relação de 1:1, para receberem romosozumab na dose de 210 mg por via subcutânea, uma vez por mês (n= 176), ou teriparatida na dose de 20 mcg por dia, por via subcutânea (n= 178), através de um sistema de resposta web/voz interativa (IVRS), recebendo cada doente um número de aleatorização único na altura da aleatorização.

A aleatorização foi gerada por computador. O estudo teve um desenho aberto, pelo que promotor, doentes, investigadores e monitores tinham conhecimento do braço a que os doentes estavam alocados. Contudo, os braços a que os doentes estavam alocados foram ocultados para os investigadores que avaliaram as medidas de eficácia.

Procedimentos

O romosozumab foi administrado por um profissional de saúde na dose de 210 mg (3 injeções de 70 mg), por via subcutânea, uma vez por mês (n= 176), num total de 12 doses; a teriparatida foi auto-administrada pela doente na dose de 20 mcg por dia, por via subcutânea, durante 12 meses, usando uma caneta de auto-administração. Foi solicitado aos doentes que devolvessem todas as canetas usadas e não usadas para avaliação da adesão ao tratamento. Após a aleatorização, todos as doentes do grupo romosozumab que apresentavam concentrações séricas de 25 hidroxivitamina D entre 50 e 100 nmol/L, receberam vitamina D em doses entre 50.000 e 60.000 UI, preferencialmente pela via oral. A administração de vitamina D era opcional para os doentes do grupo

romosozumab com concentrações séricas de 25 hidroxivitamina D superiores a 100 nmol/L, e para todos os doentes do grupo teriparatida, e foi deixada ao critério do investigador. Foi fornecido cálcio e vitamina D oral a todos os doentes para tomarem no domicílio.

Foi efetuada densitometria óssea regional do fémur proximal e da coluna lombar (L1-L4) no basal, e nos meses 6 e 12, medida por absorciometria de raios X de dupla energia (DEXA). Foi também avaliada a densidade mineral óssea integral, cortical e trabecular, volumétrica, por TAC quantitativa da anca total, no basal, e nos meses 6 e 12. A avaliação das DEXA e TAC quantitativa foi efetuada centralmente, com ocultação dos braços a que as doentes estavam alocadas. A resistência da anca a quedas simuladas foi estimada com o software VirtuOst a partir da TAC quantitativa.

Durante o estudo, as doentes efetuaram visitas mensais para colheita de dados sobre eventos adversos e medicação concomitante.

Medidas de resultado

O estudo STRUCTURE teve como medida de resultado primária a variação percentual, entre o basal e o mês 12 (média dos meses 6 e 12), na densidade mineral óssea da anca total, avaliada por DEXA.

As medidas de resultado secundárias incluíram a variação percentual na densidade mineral óssea da anca total, avaliada por DEXA ou TAC quantitativa (cortical e integral) em vários pontos temporais, e resistência estimada da anca nos meses 6 e 12.

Análise estatística

As análises de eficácia incluíram a população de doentes aleatorizadas, com uma medição basal e pelo menos uma medição pós basal. Para todas as análises de segurança foi utilizada a população de segurança que incluiu todos as doentes aleatorizadas que receberam pelo menos uma dose da medicação de estudo.

Estimou-se que seriam necessárias 400 doentes (200 doentes por grupo de tratamento), assumindo uma variação média percentual, entre o basal e o mês 12, na medição na anca total por DEXA regional, de $0,8\% \pm 1,5$ no grupo romosozumab, e de $-1,2\% \pm 4,5$ no grupo teriparatida, a um nível de significância (bilateral) de 5%, para o estudo fornecer um poder de 99% para detetar uma diferença entre grupos de tratamento na medida de resultado primária, e um poder de 90% para detetar uma diferença entre grupos de tratamento nas medidas de resultado secundárias principais.

Para controlar o erro global de tipo I para 0,05 (bilateral), relacionado com as análises secundárias, foi usada uma estrutura hierarquizada de testes, seguindo a seguinte sequência: variação percentual, entre o basal e o mês 12

(média dos meses 6 e 12), na densidade mineral óssea da anca total, avaliada por DEXA; variação percentual, entre o basal e o mês 12, na densidade mineral óssea da anca total, avaliada por DEXA; variação percentual, entre o basal e o mês 6, na densidade mineral óssea da anca total, avaliada por DEXA; variação percentual, entre o basal e o mês 6, na densidade mineral óssea da anca total, avaliada por TAC quantitativa (cortical); variação percentual, entre o basal e o mês 12, na densidade mineral óssea da anca total, avaliada por TAC quantitativa (cortical); variação percentual, entre o basal e o mês 6, na densidade mineral óssea da anca total, avaliada por TAC quantitativa (integral); variação percentual, entre o basal e o mês 12, na densidade mineral óssea da anca total, avaliada por TAC quantitativa (integral); variação percentual, entre o basal e o mês 6, na resistência estimada da anca, avaliada por TAC quantitativa; variação percentual, entre o basal e o mês 12, na resistência estimada da anca, avaliada por TAC quantitativa.

Resultados

O estudo STRUCTURE teve lugar em 46 centros, da América do Norte, América Latina, e Europa, e teve início a 31 de janeiro de 2013, e data de fim de 23 de abril de 2015.

Fluxo de doentes

O estudo incluiu 436 mulheres pós-menopáusicas, com idades entre 55 e 90 anos, que receberam previamente tratamento com bifosfonato para a osteoporose pós-menopáusica durante pelo menos 3 anos, e alendronato na dose de 70 mg por semana no ano anterior, que foram aleatorizadas, numa relação de 1:1, para receberem romosozumab na dose de 210 mg por via subcutânea, uma vez por mês (n= 176), ou teriparatida na dose de 20 mcg por dia, por via subcutânea (n= 178).

Descontinuaram precocemente o tratamento, 22/218 doentes (10,1%) no grupo romosozumab, e 26/218 doentes (11,9%) no grupo teriparatida. Os motivos mais frequentes de descontinuação do tratamento, nos grupos romosozumab e teriparatida foram, respetivamente, decisão da doente (4,6% vs. 5,0%), e eventos adversos (2,8% vs. 6,0%).

Do total, 0/218 doentes (0%) no grupo romosozumab, e 4/218 doentes (1,8%) no grupo teriparatida não receberam a medicação de estudo.

Completaram o estudo 198/218 doentes (90,8%) no grupo romosozumab, e 200/218 doentes (91,7%) no grupo teriparatida,

Estes dados são apresentados na Tabela 4 e Figura 2.

Tabela 4 - Fluxo de doentes do estudo STRUCTURE (Fonte: Extraído de referência 2)

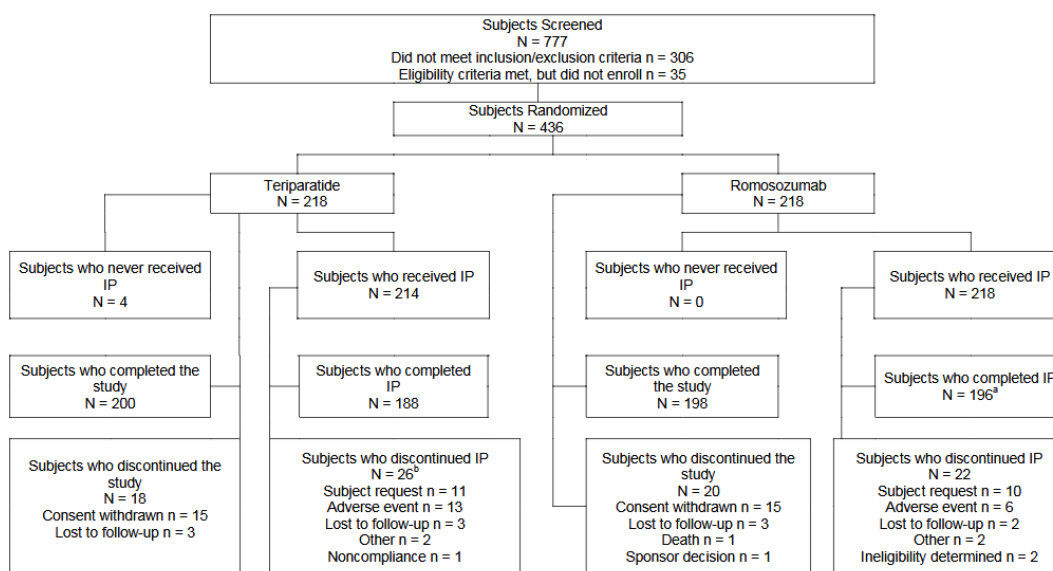
	Teriparatide 20 µg SC QD (N = 218) n (%)	Romosozumab 210 mg SC QM (N = 218) n (%)	All (N = 436) n (%)
Investigational product accounting			
Subjects who never received investigational product	4 (1.8)	0 (0.0)	4 (0.9)
Subjects who received investigational product	214 (98.2)	218 (100.0)	432 (99.1)
Subjects who completed investigational product	188 (86.2)	196 (89.9)	384 (88.1)
Subjects who discontinued investigational product	26 (11.9) ^a	22 (10.1)	48 (11.0)
Subject request	11 (5.0)	10 (4.6)	21 (4.8)
Adverse event	13 (6.0)	6 (2.8)	19 (4.4)
Lost to follow-up	3 (1.4)	2 (0.9)	5 (1.1)
Other	2 (0.9)	2 (0.9)	4 (0.9)
Ineligibility determined	0 (0.0)	2 (0.9)	2 (0.5)
Noncompliance	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.2)
Study completion accounting			
Subjects who completed study	200 (91.7)	198 (90.8)	398 (91.3)
Subjects who discontinued study	18 (8.3)	20 (9.2)	38 (8.7)
Consent withdrawn	15 (6.9)	15 (6.9)	30 (6.9)
Lost to follow-up	3 (1.4)	3 (1.4)	6 (1.4)
Death	0 (0.0) ^b	1 (0.5)	1 (0.2)
Decision by sponsor	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)

N = Number of subjects randomized; QD = each day; QM = each month; SC = subcutaneously

^a Among the 11 subjects who discontinued due to subject request, 4 never received investigational product and are therefore not included in this number.

^b Subject 28922007002 in the teriparatide treatment group ended study on 12 August 2014 and died on 15 August 2014 therefore, this subject is not included in the above table.

Note: Subject 28916001009 was diagnosed with cervical cancer after randomization and ended investigational product. However, the adverse event began in the screening period and therefore is not reflected in Table 14-6.1.4 and Table 14-6.2.3 of treatment-emergent adverse events leading to investigational product discontinuation.



IP = investigational product

^a Subject 28916001009 was diagnosed with cervical cancer after randomization and ended investigational product. However, the adverse event began in the screening period.

^b Among the 11 subjects who discontinued due to subject request, 4 never received investigational product and are therefore not included in this number.

Note: Subject 28910003030 in the romosozumab group completed IP (last dose date on 19 March 2015) but discontinued the study early due to death (death: 12 May 2015).

Figura 2 - Fluxo de doentes do estudo STRUCTURE (Extraído de referência 2)

Características basais dos doentes

A idade média era de 71,5 anos, 77,6% tinha 65 anos ou mais, 100% eram do sexo feminino, 88,8% era de raça branca, sem diferenças entre grupos de tratamento.

As características demográficas basais encontram-se na Tabela 5.

Tabela 5 - Características demográficas da população do estudo STRUCTURE (Extraído de referência 2)

	20 µg SC QD (N = 218)	210 mg SC QM (N = 218)	All (N = 436)
Sex - n (%)			
Female	218 (100.0)	218 (100.0)	436 (100.0)
Age (years)			
n	218	218	436
Mean	71.2	71.8	71.5
SD	7.7	7.4	7.5
Median	70.0	72.0	71.0
Min, Max	57, 90	56, 90	56, 90
Years since menopause			
n	218	218	436
Mean	23.7	24.1	23.9
SD	10.00	8.97	9.49
Median	23.1	23.8	23.6
Min, Max	4, 55	7, 51	4, 55
Geriatric group - n (%)			
< 65 years	48 (22.0)	50 (22.9)	98 (22.5)
≥ 65 - < 75 years	96 (44.0)	83 (38.1)	179 (41.1)
≥ 75 years	74 (33.9)	85 (39.0)	159 (36.5)
Race - n (%)			
White	196 (89.9)	191 (87.6)	387 (88.8)
Other	18 (8.3)	23 (10.6)	41 (9.4)
American Indian or Alaska Native	1 (0.5)	4 (1.8)	5 (1.1)
Asian	2 (0.9)	0 (0.0)	2 (0.5)
Multiple	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.2)
American Indian or Alaska Native, Other	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.2)
Geographic region - n (%)			
Central and Eastern Europe	59 (27.1)	57 (26.1)	116 (26.6)
Latin America	35 (16.1)	44 (20.2)	79 (18.1)
North America	16 (7.3)	16 (7.3)	32 (7.3)
Western Europe	108 (49.5)	101 (46.3)	209 (47.9)

Do total, tinham tido fratura prévia 99,8%, apresentavam no basal um T score entre -5,8 e 4,4 na densidade mineral óssea da coluna lombar medida por DEXA, e apresentavam concentrações séricas de 25 hidroxivitamina D entre 5 e 106 (média 28,2), sem diferenças entre grupos de tratamento.

As características clínicas basais encontram-se na Tabela 6.

Tabela 6 - Características clínicas da população do estudo STRUCTURE (Extraído de referência 2)

	Teriparatide 20 µg SC QD (N = 218)	Romosozumab 210 mg SC QM (N = 218)	All (N = 436)
Lumbar spine BMD T-score			
n	218	218	436
Mean	-2.87	-2.83	-2.85
SD	1.04	1.10	1.07
Median	-2.90	-2.90	-2.90
Min, Max	-5.8, 4.4	-5.2, 2.3	-5.8, 4.4
Total hip BMD T-score			
n	218	218	436
Mean	-2.21	-2.27	-2.24
SD	0.72	0.75	0.74
Median	-2.20	-2.30	-2.30
Min, Max	-4.5, 0.3	-4.2, 0.3	-4.5, 0.3
Femoral neck BMD T-score			
n	218	218	436
Mean	-2.43	-2.49	-2.46
SD	0.66	0.67	0.66
Median	-2.50	-2.60	-2.50
Min, Max	-4.3, 0.3	-4.1, -0.7	-4.3, 0.3
Baseline CTX (ng/L)			
n	218	218	436
Mean	260.1	252.3	256.2
SD	124.9	136.4	130.7
Median	235.0	228.0	233.0
Min, Max	54, 834	50, 814	50, 834
Serum 25 (OH) Vitamin D (ng/ml)			
N	217	218	435
Mean	34.4	34.6	34.5
SD	20.5	20.2	20.3
Median	30.0	31.0	30.0
Min, Max	11, 262	12, 266	11, 266
Baseline P1NP (ug/L)			
N	210	215	425
Mean	27.9	28.5	28.2
SD	13.1	14.5	13.8
Median	25.0	25.0	25.0
Min, Max	5, 101	9, 106	5, 106

Eficácia

Variação percentual, entre o basal e o mês 12 (média dos meses 6 e 12), na densidade mineral óssea da anca total, avaliada por DEXA

A variação percentual, entre o basal e o mês 12 (média dos meses 6 e 12), na densidade mineral óssea da anca total, avaliada por DEXA, foi de 2,6% (IC95% 2,2 a 3,0) no grupo romosozumab, e de -0,6% (IC95% -1,0 a -0,2) no

grupo teriparatida (diferença média dos mínimos quadrados 3,2; IC95% 2,7 a 3,8; $p < 0,0001$). A análise incluiu 206/218 doentes (94,5%) no grupo romosozumab, e 209/218 doentes (95,9%) no grupo teriparatida.

Estes dados podem ser observados na Tabela 7.

Tabela 7 - variação na DMO por DEXA, entre basal e média dos meses 6 e 12 (Extraído de referência 2)

	Teriparatide 20 µg SC QD (N = 209)	Romosozumab 210 mg SC QM (N = 206)	Difference from Teriparatide ^a
Total hip bone mineral density percent change from baseline through month 12			
n	209	206	
LS Mean	-0.6	2.6	3.2
SE	0.2	0.2	0.3
(95% CI)	(-1.0, -0.2)	(2.2, 3.0)	(2.7, 3.8)
p-value			< 0.0001

BMD = bone mineral density; CI = confidence interval; DXA = dual-energy X-ray absorptiometry; LS = least squares; n = number of subjects with values at baseline and at ≥ 1 post baseline visit; N = number of subjects in the primary efficacy analysis set for DXA endpoints; QD = each day; QM = each month; SC = subcutaneously; SE = standard error

^a Based on a repeated measures model adjusting for treatment, visit, baseline serum type 1 collagen C-telopeptide value, baseline BMD value, machine type, baseline BMD value-by machine type interaction, and using an unstructured variance covariance structure. The test through month 12 was based on the main effect of treatment and represents the average treatment effect at months 6 and 12.

Variação percentual, entre o basal e o mês 12 na densidade mineral óssea da anca total, avaliada por DEXA

A variação percentual, entre o basal e o mês 12, na densidade mineral óssea da anca total, avaliada por DEXA, foi de 2,9% (IC95% 2,5 a 3,4) no grupo romosozumab, e de -0,5% (IC95% -0,9 a -0,0) no grupo teriparatida (diferença média dos mínimos quadrados 3,4; IC95% 2,8 a 4,0; $p < 0,0001$). A análise incluiu 197/218 doentes (90,4%) no grupo romosozumab, e 202/218 doentes (95,9%) no grupo teriparatida.

Variação percentual, entre o basal e o mês 6 na densidade mineral óssea da anca total, avaliada por DEXA

A variação percentual, entre o basal e o mês 6, na densidade mineral óssea da anca total, avaliada por DEXA, foi de 2,3% (IC95% 1,9 a 2,7) no grupo romosozumab, e de -0,8% (IC95% -1,2 a -0,4) no grupo teriparatida (diferença média dos mínimos quadrados 3,1; IC95% 2,5 a 3,7; $p < 0,0001$). A análise incluiu 203/218 doentes (93,1%) no grupo romosozumab, e 203/218 doentes (93,1%) no grupo teriparatida.

Estes dados podem ser observados na Tabela 8.

Tabela 8 - Variação na DMO por DEXA, entre basal e o mês 6 ou 12 (Extraído de referência 2)

	Teriparatide 20 µg SC QD (N = 209)	Romosozumab 210 mg SC QM (N = 206)	Difference from Teriparatide ^a
Total hip bone mineral density percent change from baseline			
Month 6			
n	203	203	
LS Mean	-0.8	2.3	3.1
SE	0.2	0.2	0.3
(95% CI)	(-1.2, -0.4)	(1.9, 2.7)	(2.5, 3.7)
p-value			<0.0001
Month 12			
n	202	197	
LS Mean	-0.5	2.9	3.4
SE	0.2	0.2	0.3
(95% CI)	(-0.9, -0.0)	(2.5, 3.4)	(2.8, 4.0)
p-value			<0.0001

BMD = bone mineral density; CI = confidence interval; DXA = dual-energy X-ray absorptiometry; LS = least squares; n = number of subjects with values at baseline and at the time point of interest; N = number of subjects in the primary efficacy analysis set for DXA endpoints; QD = each day; QM = each month; SC = subcutaneously; SE = standard error

^a Based on a repeated measures model adjusting for treatment, visit, baseline serum type 1 collagen C-telopeptide value, baseline BMD value, machine type, baseline BMD value-by machine type interaction, treatment-by-visit interaction, and using an unstructured variance covariance structure.

Variação percentual, entre o basal e o mês 6, na densidade mineral óssea da anca total, avaliada por TAC quantitativa (cortical)

Variação percentual, entre o basal e o mês 6, na densidade mineral óssea da anca total, avaliada por TAC quantitativa (cortical), foi de 0,7% (IC95% 0,3 a 1,1) no grupo romosozumab, e de -2,7% (IC95% -3,1 a -2,3) no grupo teriparatida (diferença média dos mínimos quadrados 3,4; IC95% 2,8 a 4,0; p<0,0001). A análise incluiu 163/218 doentes (74,8%) no grupo romosozumab, e 156/218 doentes (71,6%) no grupo teriparatida.

Variação percentual, entre o basal e o mês 12, na densidade mineral óssea da anca total, avaliada por TAC quantitativa (cortical)

Variação percentual, entre o basal e o mês 12, na densidade mineral óssea da anca total, avaliada por TAC quantitativa (cortical), foi de 1,1% (IC95% 0,6 a 1,6) no grupo romosozumab, e de -3,6% (IC95% -4,1 a -3,1) no grupo teriparatida (diferença média dos mínimos quadrados 4,6; IC95% 3,9 a 5,3; p<0,0001). A análise incluiu 163/218 doentes (74,8%) no grupo romosozumab, e 159/218 doentes (72,9%) no grupo teriparatida.

Estes dados podem ser observados na Tabela 9.

Tabela 9 - Variação na DMO por TAC quantitativa (cortical), entre basal e o mês 6 ou 12 (Extraído de referência 2)

	20 µg SC QD (N = 178)	210 mg SC QM (N = 176)	Difference from Teriparatide ^a
Total hip cortical bone mineral density percent change from baseline			
Month 6			
n	156	163	
LS Mean	-2.7	0.7	3.4
SE	0.2	0.2	0.3
(95% CI)	(-3.1, -2.3)	(0.3, 1.1)	(2.8, 4.0)
p-value			<0.0001
Month 12			
n	159	163	
LS Mean	-3.6	1.1	4.6
SE	0.3	0.3	0.4
(95% CI)	(-4.1, -3.1)	(0.6, 1.6)	(3.9, 5.3)
p-value			<0.0001

CI = confidence interval; FEA = finite element analysis; LS = least squares; n = Number of subjects with values at baseline and at the time point of interest; N = Number of subjects in the primary efficacy analysis set for QCT and FEA endpoints; QCT = quantitative computed tomography; QD = each day; QM = each month; SC = subcutaneously; SE = standard error

^a Based on a repeated measures model adjusting for treatment, visit, baseline serum type 1 collagen C-telopeptide value, parameter baseline value, treatment-by visit interaction, and using an unstructured variance covariance structure.

Segurança

Observaram-se eventos adversos em 164/218 doentes (75,2%) no grupo romosozumab, e em 148/214 doentes (69,2%) no caso do grupo teriparatida (risco relativo 1,088; IC95% 0,967 a 1,223; p nominal= 0,161).

Observaram-se eventos adversos graves, 17/218 doentes (7,8%) no grupo romosozumab, e em 23/214 doentes (10,7%) no caso do grupo teriparatida (risco relativo 0,726; IC95% 0,399 a 1,319; p nominal= 0,293).

Descontinuaram tratamento por adversos, 6/214 doentes (2,8%) no grupo romosozumab, e em 12/214 doentes (5,6%) no caso do grupo teriparatida (risco relativo 0,500; IC95% 0,191 a 1,308; p nominal= 0,158).

Observaram-se mortes por eventos adversos em 1/218 doentes (0,5%) no grupo romosozumab, e em 1/214 doentes (0,5%) no caso do grupo teriparatida.

Eventos adversos mais frequentes no grupo romosozumab foram artralgia (10,1% vs. 6,1%), dor lombar (8,7% vs. 5,6%), nasofaringite (12,8% vs. 10,3%), cefaleias (6,4% vs. 4,2%), quedas (5,5% vs. 2,3%), dor músculo-esquelética (5,0% vs. 2,3%), e dor nas extremidades (5,0% vs. 1,9%).

Um resumo dos eventos adversos mais frequentes está descrito na Tabela 10.

Tabela 10 - Eventos adversos (extraído de referência 2)

Preferred term	Teriparatide 20 µg SC QD (N = 214) n (%)	Romosozumab 210 mg SC QM (N = 218) n (%)
Number of subjects reporting treatment-emergent adverse events ^a	148 (69.2)	164 (75.2)
Nasopharyngitis	22 (10.3)	28 (12.8)
Arthralgia	13 (6.1)	22 (10.1)
Back pain	12 (5.6)	19 (8.7)
Headache	9 (4.2)	14 (6.4)
Fall	5 (2.3)	12 (5.5)
Musculoskeletal pain	5 (2.3)	11 (5.0)
Pain in extremity	4 (1.9)	11 (5.0)
Upper respiratory tract infection	9 (4.2)	11 (5.0)
Hypercalcaemia	22 (10.3)	2 (0.9)

MedDRA = Medical Dictionary of Regulatory Activities; n = Number of subjects reporting ≥ 1 event;
N = Number of subjects who received ≥ 1 dose of investigational product; QD = each day; QM = each
month; SC = subcutaneously

Includes only treatment-emergent adverse events.

Preferred terms are sorted by descending order of frequency in the romosozumab group and coded using
MedDRA version 18.0.

^a Includes all adverse events, not only those occurring with $\geq 5\%$ frequency

6. Avaliação da evidência por *outcome*

O benefício adicional de romosozumab foi depois analisado para cada medida de resultado (Tabela 11).

Tabela 11 - benefício adicional por medida de resultado

Medida de resultado	Pontuação	Intervenção	Comparador	Benefício adicional	Motivo	Exequibilidade da comparação
Aumento da DMO	5	Romosozumab	Teriparatida	Sugerido		
Fratura de fragilidade (Global)	6	Romosozumab	Teriparatida	Não provado	Não avaliado	NA
Fraturas vertebrais (clínicas)	8	Romosozumab	Teriparatida	Não provado	Não avaliado	NA
Fraturas da anca	9	Romosozumab	Teriparatida	Não provado	Não avaliado	NA
Qualidade de vida (ex. EQ 5D 5L)	9	Romosozumab	Teriparatida	Não provado	Não avaliado	NA
Estado Funcional (ex. <i>Oswestry disability Index</i>)	9	Romosozumab	Teriparatida	Não provado	Não avaliado	NA
Eventos adversos	6	Romosozumab	Teriparatida	Não provado	Sem diferença estatística*	NA
Eventos adversos de especial interesse (eventos cardiovasculares)	7	Romosozumab	Teriparatida	Não provado	Não avaliado	NA
Eventos adversos graves	7	Romosozumab	Teriparatida	Não provado	Sem diferença estatística*	NA
Descontinuação por eventos adversos	8	Romosozumab	Teriparatida	Não provado	Sem diferença estatística*	NA
Mortalidade associada a eventos adversos	9	Romosozumab	Teriparatida	Não provado	Sem diferença estatística*	NA

7. Qualidade da evidência submetida

Foram consideradas as questões metodológicas que poderiam reduzir a confiança nas estimativas de efeito.

A certeza da evidência foi classificada como baixa para densidade mineral óssea e segurança (Tabela 12). Não foram reportados dados para todas as outras medidas de resultado (fraturas da anca, fraturas vertebrais clínicas, qualidade de vida, estado funcional, fraturas de fragilidade).

Deste modo, a qualidade global da evidência, que é definida como a qualidade da evidência referente ao efeito do tratamento nas medidas de resultado mais pontuadas (neste caso, fraturas da anca, fraturas vertebrais clínicas, qualidade de vida, ou estado funcional), não foi possível de classificar, por indisponibilidade destas medidas.

Tabela 12 - Avaliação da certeza de resultados

	Risco de viés											
	Geração de sequência	Alocação oculta	Ocultação	Dados de resultado incompletos	Reporte seletivo de resultados	Outros	Comparação indireta	Imprecisão	Inconsistência	Erro de tipo I	Certeza da evidência	Nº de estudos
Aumento da DMO	Sim	Sim	Sim*	Sim	Sim	Não**	Não***	Sim	NA	Sim	Baixa	1
Fratura de fragilidade (Global)	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados
Fraturas vertebrais (clínicas)	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados
Fraturas da anca	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados
Qualidade de vida (ex. EQ 5D 5L)	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados
Estado Funcional (ex. Oswestry disability Index)	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados
Eventos adversos	Sim	Sim	Não*	Não claro	Sim	Não**	Não***	NA	NA	Não β	Baixa	1
Eventos adversos de especial interesse (eventos cardiovasculares)	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados
Eventos adversos graves	Sim	Sim	Não*	Não claro	Sim	Não**	Não***	NA	NA	Não β	Baixa	1
Descontinuação por eventos adversos	Sim	Sim	Não*	Não claro	Sim	Não**	Não***	NA	NA	Não β	Baixa	1
Mortalidade associada a eventos adversos	Sim	Sim	Não*	Não claro	Sim	Não**	Não***	NA	NA	Não β	Baixa	1

8. Avaliação e comentários à evidência submetida

Indicação

A Comissão avaliou o benefício adicional de romosozumab “para o tratamento da osteoporose grave em mulheres na pós-menopausa com risco muito elevado de fratura”.

Matriz de avaliação

Os critérios de avaliação definidos pelo INFARMED previam a avaliação do benefício adicional de romosozumab numa única população (mulheres na pós-menopausa com osteoporose grave e risco muito elevado de fratura), em que a intervenção era romosozumab e o comparador era teriparatida.

Evidência submetida

O TAIM submeteu o Clinical Study Report (CSR) do estudo 20080289 (STRUCTURE). O estudo STRUCTURE foi um estudo multicêntrico, que teve lugar em 46 centros, da América do Norte, América Latina, e Europa, de fase 3b, aleatorizado, aberto, que incluiu 436 mulheres pós menopáusicas, com idades entre 55 e 90 anos, que receberam previamente tratamento com bifosfonato para a osteoporose pós menopáusica durante pelo menos 3 anos, e alendronato na dose de 70 mg por semana, no ano anterior, que foram aleatorizadas, numa relação de 1:1, para receberem romosozumab na dose de 210 mg por via subcutânea, uma vez por mês (n= 176), ou teriparatida na dose de 20 mcg por dia, por via subcutânea (n= 178), e avaliou a variação na densidade óssea, por densitometria óssea, entre o basal e o mês 12. Para serem incluídos as doentes tinham de apresentar uma história de fratura não vertebral após os 50 anos de idade ou uma fatura vertebral; e uma pontuação T igual ou inferior a -2,5 por densitometria óssea na coluna lombar, na anca, ou colo femoral.

Validade externa

Para avaliar a validade externa importa avaliar se a população incluída no estudo STRUCTURE coincide com a população incluída na matriz de avaliação, que é mulheres na pós-menopausa com osteoporose grave e risco muito elevado de fratura.

A definição de risco muito elevado de fratura não é consensual: a Endocrine Society Guideline Update 2020 define risco muito elevado de fratura pela presença de fratura severa ou múltiplas fraturas vertebrais, associada a um T

score $\leq -2,5$ na densidade mineral óssea na anca ou na coluna; a American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) e o American College of Endocrinology (ACE) definem risco muito elevado de fratura pela presença de fratura recente (nos últimos 12 meses), fratura sob medicação para a osteoporose, múltiplas fraturas, fraturas sob medicação com glucocorticoides ou outros fármacos com efeito adverso nos ossos, um T score $\leq -3,0$ na densidade mineral óssea, risco elevado de quedas ou história prévia de quedas com lesão dos tecidos moles, e uma probabilidade muito elevada de fraturas (por exemplo, uma pontuação FRAX superior a 30% para fratura osteoporótica major, ou superior a 4,6% para fratura da anca). O NICE (Inglaterra) define risco muito elevado de fratura a presença de fratura osteoporótica major (coluna, anca, antebraço, ou braço) nos últimos 24 meses. Para esta avaliação, risco muito elevado de fratura foi definido como fraturas graves, recentes ou múltiplas, presença de múltiplos fatores de risco, idade mais avançada ou falência de outras terapêuticas para a osteoporose.

Utilizando estes critérios, a população incluída no estudo STRUCTURE, não parece cumprir os critérios de muito elevado risco de fratura. Assim, a população incluída no estudo STRUCTURE, pode não ser diretamente relevante para esta avaliação, e pode não ser representativa da população de interesse.

Risco de viés

Os doentes foram aleatorizados, numa relação de 1:1, para receberem romosozumab na dose de 210 mg por via subcutânea, uma vez por mês (n= 176), ou teriparatida na dose de 20 mcg por dia, por via subcutânea (n= 178), através de um sistema de resposta web/voz interativa (IVRS), recebendo cada doente um número de aleatorização único na altura da aleatorização. A aleatorização foi gerada por computador. Em geral, a aleatorização parece ter conseguido equilibrar as características basais dos doentes.

Contudo, o TAIM não implementou todas as medidas de mitigação do risco de viés consideradas adequadas: o estudo teve um desenho aberto, pelo que promotor, doentes, investigadores e monitores tinham conhecimento do braço a que os doentes estavam alocados. Este facto compromete irremediavelmente a avaliação de segurança. De salientar, o TAIM implementou algumas medidas de mitigação do risco de viés em relação à avaliação da densidade mineral óssea, que foi efetuada por comissão central independente que desconhecia os braços a que os doentes estavam alocados; em relação à densidade mineral óssea, a Comissão considerou esta medida aceitável.

O estudo usou diferentes procedimentos para os dois braços de tratamento, e este facto pode ter enviesado os resultados, e favorecido o grupo teriparatida: o romosozumab foi administrado por um profissional de saúde, enquanto a teriparatida foi auto-administrada pelo doente usando uma caneta de auto-administração; adicionalmente, após a aleatorização, todos os doentes do grupo romosozumab que apresentavam concentrações séricas de 25 hidroxivitamina D entre 50 e 100 nmol/L, receberam vitamina D em doses entre

50.000 e 60.000 UI, preferencialmente pela via oral, mas administração de vitamina D era opcional para os doentes do grupo romosozumab com concentrações séricas de 25 hidroxivitamina D superiores a 100 nmol/L, e para todos os doentes do grupo teriparatida, tendo sido deixada ao critério do investigador. Estes factos num estudo com um desenho aberto podem ser problemáticos.

Risco de erro de tipo I

O estudo foi controlado para um erro de tipo I, para a medida de resultado primária, e para as medidas de resultado secundárias, através de uma sequência hierarquizada de testes. Todas estas medidas estavam relacionadas com a densidade mineral óssea.

Resultados

Em termos de resultados, romosozumab, esteve associado a benefício adicional em relação a teriparatida, em relação a densidade mineral óssea, e não demonstrou benefício adicional em termos de qualidade de vida, estado funcional, fraturas da anca, fratura vertebrais clínicas, fraturas de fragilidade (global), ou segurança.

Em relação à densidade mineral óssea, a variação percentual, entre o basal e o mês 12 (média dos meses 6 e 12), na densidade mineral óssea da anca total, avaliada por DEXA, foi de 2,6% (IC95% 2,2 a 3,0) no grupo romosozumab, e de -0,6% (IC95% -1,0 a -0,2) no grupo teriparatida (diferença média dos mínimos quadrados 3,2; IC95% 2,7 a 3,8; $p < 0,0001$). A análise incluiu 206/218 doentes (94,5%) no grupo romosozumab, e 209/218 doentes (95,9%) no grupo teriparatida.

O estudo STRUCTURE não avaliou qualidade de vida, estado funcional, fraturas da anca, fratura vertebrais clínicas, ou fraturas de fragilidade (global), pelo que não foi possível comparar o efeito de romosozumab vs. teriparatida em relação a estas medidas de resultado.

Em termos de segurança, não se observaram diferenças entre grupos de tratamento em relação a toxicidade: observaram-se eventos adversos em 164/218 doentes (75,2%) no grupo romosozumab, e em 148/214 doentes (69,2%) no caso do grupo teriparatida (risco relativo 1,088; IC95% 0,967 a 1,223; p nominal= 0,161). Observaram-se eventos adversos graves, 17/218 doentes (7,8%) no grupo romosozumab, e em 23/214 doentes (10,7%) no caso do grupo teriparatida (risco relativo 0,726; IC95% 0,399 a 1,319; p nominal= 0,293). Descontinuaram tratamento por adversos, 6/214 doentes (2,8%) no grupo romosozumab, e em 12/214 doentes (5,6%) no caso do grupo teriparatida (risco relativo 0,500; IC95% 0,191 a 1,308; p nominal= 0,158). Observaram-se mortes por eventos adversos em 1/218 doentes (0,5%) no grupo romosozumab, e em 1/214 doentes (0,5%) no caso do grupo teriparatida.

Valor terapêutico acrescentado

Na determinação de existência ou não de valor terapêutico acrescentado e para cada comparação, o efeito relativo global de tratamento é avaliado pela estimativa de efeito relativo de tratamento observada sobre as medidas de resultado às quais foi atribuída maior importância, neste caso, qualidade de vida, estado funcional, fraturas da anca, e fraturas vertebrais clínicas. Contudo, o estudo STRUCTURE não avaliou o efeito do tratamento na qualidade de vida, estado funcional, fraturas da anca, ou fratura vertebrais clínicas, pelo que não foi possível comparar romosozumab vs. teriparatida em relação a estas medidas de resultado. Assim, não foi demonstrado valor terapêutico acrescentado de romosozumab em relação a teriparatida.

Certeza da evidência

A certeza da evidência foi classificada como baixa para densidade mineral óssea e segurança, não existindo dados para todas as outras medidas de resultado (fraturas da anca, fraturas vertebrais clínicas, qualidade de vida, estado funcional, fraturas de fragilidade).

Deste modo, a qualidade global da evidência, que é definida como a qualidade da evidência referente ao efeito do tratamento nas medidas de resultado mais pontuadas (neste caso, fraturas da anca, fraturas vertebrais clínicas, qualidade de vida, e estado funcional), é impossível de classificar.

Conclusões

Foi avaliado o benefício adicional de romosozumab “para o tratamento da osteoporose grave em mulheres na pós-menopausa com risco muito elevado de fratura”.

Concluiu-se que existe sugestão de benefício adicional de romosozumab em comparação com teriparatida, em relação a densidade mineral óssea, e que não foi demonstrado benefício adicional em relação a qualidade de vida, estado funcional, fraturas da anca, fratura vertebrais clínicas, fraturas de fragilidade (global), ou segurança.

Esta conclusão baseou-se nos seguintes factos:

- Um estudo multicêntrico (STRUCTURE), que teve lugar em 46 centros, da América do Norte, América Latina, e Europa, de fase 3b, aleatorizado, aberto, que incluiu 436 mulheres pós menopáusicas, com idades entre 55 e 90 anos, que receberam previamente tratamento com bifosfonato para a osteoporose pós menopáusica durante pelo menos 3 anos, e alendronato na dose de 70 mg por semana no ano anterior, que foram aleatorizadas, numa relação de 1:1, para receberem romosozumab na dose de 210 mg por via subcutânea, uma vez por mês (n= 176), ou teriparatida na dose de 20 mcg por dia, por via

subcutânea (n= 178), mostrou uma diferença entre grupos de tratamento com significado estatístico, favorecendo romosozumab, em relação à densidade mineral óssea: a variação percentual, entre o basal e o mês 12 (média dos meses 6 e 12), na densidade mineral óssea da anca total, avaliada por DEXA, foi de 2,6% (IC95% 2,2 a 3,0) no grupo romosozumab, e de -0,6% (IC95% -1,0 a -0,2) no grupo teriparatida (diferença média dos mínimos quadrados 3,2; IC95% 2,7 a 3,8; $p < 0,0001$). A análise incluiu 206/218 doentes (94,5%) no grupo romosozumab, e 209/218 doentes (95,9%) no grupo teriparatida.

- O estudo STRUCTURE não avaliou qualidade de vida, estado funcional, fraturas da anca, fratura vertebrais clínicas, ou fraturas de fragilidade (global), pelo que não foi possível comparar o efeito de romosozumab vs. teriparatida em relação a estas medidas de resultado.
- Em termos de segurança, não se observaram diferenças entre grupos de tratamento em relação a toxicidade: observaram-se eventos adversos em 164/218 doentes (75,2%) no grupo romosozumab, e em 148/214 doentes (69,2%) no caso do grupo teriparatida (risco relativo 1,088; IC95% 0,967 a 1,223; p nominal= 0,161). Observaram-se eventos adversos graves, 17/218 doentes (7,8%) no grupo romosozumab, e em 23/214 doentes (10,7%) no caso do grupo teriparatida (risco relativo 0,726; IC95% 0,399 a 1,319; p nominal= 0,293). Descontinuaram tratamento por adversos, 6/214 doentes (2,8%) no grupo romosozumab, e em 12/214 doentes (5,6%) no caso do grupo teriparatida (risco relativo 0,500; IC95% 0,191 a 1,308; p nominal= 0,158). Observaram-se mortes por eventos adversos em 1/218 doentes (0,5%) no grupo romosozumab, e em 1/214 doentes (0,5%) no caso do grupo teriparatida.

9. Valor terapêutico acrescentado

Foi avaliado o benefício adicional de romosozumab “para o tratamento da osteoporose grave em mulheres na pós-menopausa com risco muito elevado de fratura”.

Concluiu-se que não foi demonstrado valor terapêutico acrescentado de romosozumab em relação a teriparatida. Contudo, a Comissão ficou convencida da utilidade do fármaco pelo que recomenda a sua comparticipação à luz da legislação em vigor.

Esta conclusão baseou-se nos seguintes factos:

- Um estudo multicêntrico (STRUCTURE), que teve lugar em 46 centros, da América do Norte, América Latina, e Europa, de fase 3b, aleatorizado, aberto, que incluiu 436 mulheres pós menopáusicas, com idades entre 55 e 90 anos, que receberam previamente tratamento com bifosfonato para a osteoporose pós menopáusica durante pelo menos 3 anos, e alendronato na dose de 70 mg por semana, no ano anterior, que foram aleatorizadas, numa relação de 1:1, para receberem romosozumab na dose de 210 mg por via subcutânea, uma vez por mês (n= 176), ou teriparatida na dose de 20 mcg por dia, por via subcutânea (n= 178), mostrou uma diferença entre grupos de tratamento com significado estatístico, favorecendo romosozumab, em relação à densidade mineral óssea: a variação percentual, entre o basal e o mês 12 (média dos meses 6 e 12), na densidade mineral óssea da anca total, avaliada por DEXA, foi de 2,6% (IC95% 2,2 a 3,0) no grupo romosozumab, e de -0,6% (IC95% -1,0 a -0,2) no grupo teriparatida (diferença média dos mínimos quadrados 3,2; IC95% 2,7 a 3,8; p<0,0001). A análise incluiu 206/218 doentes (94,5%) no grupo romosozumab, e 209/218 doentes (95,9%) no grupo teriparatida.
- O estudo STRUCTURE não avaliou qualidade de vida, estado funcional, fraturas da anca, fratura vertebrais clínicas, ou fraturas de fragilidade (global), pelo que não foi possível comparar o efeito de romosozumab vs. teriparatida em relação a estas medidas de resultado.
- Em termos de segurança, não se observaram diferenças entre grupos de tratamento em relação a toxicidade: observaram-se eventos adversos em 164/218 doentes (75,2%) no grupo romosozumab, e em 148/214 doentes (69,2%) no caso do grupo teriparatida (risco relativo 1,088; IC95% 0,967 a 1,223; p nominal= 0,161). Observaram-se eventos adversos graves, 17/218 doentes (7,8%) no grupo romosozumab, e em 23/214 doentes (10,7%) no caso do grupo teriparatida (risco relativo 0,726; IC95% 0,399 a 1,319; p nominal= 0,293). Descontinuaram tratamento por adversos, 6/214 doentes (2,8%) no grupo romosozumab, e em 12/214 doentes (5,6%) no caso do grupo teriparatida (risco relativo 0,500;

IC95% 0,191 a 1,308; p nominal= 0,158). Observaram-se mortes por eventos adversos em 1/218 doentes (0,5%) no grupo romosozumab, e em 1/214 doentes (0,5%) no caso do grupo teriparatida.

Pergunta de investigação	População	Intervenção	Comparador	Valor Terapêutico Acrescentado	Magnitude do efeito do tratamento
--------------------------	-----------	-------------	------------	--------------------------------	-----------------------------------

1	Mulheres na pós-menopausa com osteoporose grave e risco muito elevado de fratura	– Romosozumab	– Teriparatida	– Não provado	– NA
---	--	---------------	----------------	---------------	------

10. Avaliação económica

Procedeu-se a uma análise de minimização de custos entre o medicamento em avaliação e as alternativas terapêuticas consideradas na avaliação farmacoterapêutica.

Da análise efetuada, conclui-se que o custo da terapêutica com o Evenity (romosozumab) é inferior ao custo da terapêutica alternativa e com menor custo para o SNS, em conformidade com o previsto no artigo 14.º do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho na sua redação atual.

No seguimento desta análise, prosseguiu-se para negociação, de modo a obter condições mais favoráveis para o Serviço Nacional de Saúde.

11. Conclusões

De acordo com os resultados da avaliação farmacoterapêutica e da avaliação económica, e após negociação de melhores condições para o SNS, admite-se a comparticipação pelo Estado no preço do medicamento, tendo em atenção as características específicas do mesmo e da doença em causa, bem como do respetivo impacto no SNS.

12. Referências bibliográficas

Grupo de Avaliação da Evidência. Relatório de Avaliação Farmacoterapêutica. Romosozumab. INFARMED IP. Versão 1.0. 25/02/2025

Clinical Study Report. Study 20080289 (STRUCTURE). An Open-label, Randomized, Teriparatide-controlled Study to Evaluate the Effect of Treatment With Romosozumab in Postmenopausal Women With Osteoporosis Previously Treated With Bisphosphonate Therapy. 9 November 2015

Clinical Study Report. Study 20060326. A Randomized, Placebo-controlled, Multi-dose Phase 2 Study to Determine the Efficacy, Safety and Tolerability of AMG 785 in the Treatment of Postmenopausal Women With Low Bone Mineral Density. 27 January 2016

Tian A et al. Romosozumab versus Teriparatide for the Treatment of Postmenopausal Osteoporosis: A Systematic Review and Meta-analysis through a Grade Analysis of Evidence. Orthopedic Surgery 2021; 13: 1941-1950

Ayers C et al. Effectiveness and Safety of Treatments to Prevent Fractures in People With Low Bone Mass or Primary Osteoporosis: A Living Systematic Review and Network Meta-analysis for the American College of Physicians. Ann Intern Med 2023; 176:182-195

Willems D et al. Importance of Time Point–Specific Indirect Treatment Comparisons of Osteoporosis Treatments: A Systematic Literature Review and Network Meta-Analyses. Clin Therapeutics 2022; 44: 81-97