

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

ELADYNOS (ABALOPARATIDA)

Tratamento da osteoporose em mulheres pós-menopáusicas com risco aumentado de fraturas

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

02/07/2025

Eladynos (Abaloparatida)

DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO: 30/06/2025

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): Abaloparatida

Nome do medicamento: Eladynos

Apresentação: 1 unidade, solução injetável em caneta pré-cheia doseada a 80 mcg/dose, nº registo 5875653

Titular da AIM: Theramex Ireland Limited

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA: tratamento da osteoporose grave em mulheres pós-menopáusicas com risco muito elevado de fraturas.

RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Eladynos (Abaloparatida) foi sujeito a avaliação de comparticipação para tratamento da *osteoporose em mulheres pós-menopáusicas com risco muito elevado de fraturas*. 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 Eladynos (abaloparatida) 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 doença

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 $\leq -2,5$ 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. Estimou-se, em 2019, que em Portugal 80,4% dos doentes eram do sexo feminino e a prevalência cerca de 22% nas mulheres com ≥ 50 anos, 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. Em Portugal estimou-se uma incidência de mortalidade associada a um evento de fratura de 89/100.000 pessoas-ano em indivíduos com ≥ 50 anos e 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 QALY perdidos).

De acordo com o estudo epidemiológico Epireuma.pt a prevalência de osteoporose entre as mulheres adultas portuguesas foi estimada em 17,0% (14,7% a 19,2%). Tendo por base os dados do INE relativos aos censos 2021 existirão cerca de 2. 547.957 mulheres com mais de 50 anos, o que corresponde a 433.152 casos de OP. Não dispomos de dados nacionais de prevalência de osteoporose com risco muito elevado de fratura, conforme definido no PICO.

Dados de um estudo retrospectivo realizado nos EUA identificou 48,7% dos doentes com osteoporose como tendo risco muito elevado de fraturas de acordo com as *guidelines* da AACE/ACE 2020, 97% dos

quais com idade superior a 50 anos (47,4% dos casos de OP com idade >50 anos). Dos doentes considerados de muito elevado risco de fratura 32,8% cumpriam critérios para tratamento e não tinham contraindicações ou condições que limitassem o uso de qualquer terapêutica para OP. Assumindo este valor para a população portuguesa podemos concluir que haverá possivelmente 142.074 doentes com risco muito elevado de fratura elegíveis para tratamento.

No entanto, o sub-tratamento da OP é uma realidade em todo o mundo e apenas uma pequena percentagem de doentes é efetivamente tratada. No estudo mencionado apenas 16,8% identificados como sendo de elevado risco para fraturas e elegíveis para tratamento recebia terapêutica dirigida, maioritariamente com alendronato (63,6%) e 21,2% recebia teriparatida, ácido zoledrónico, denosumab, abaloparatida ou romosozumab; num outro estudo realizado no Canadá apenas 23,2% das mulheres com elevado risco de fratura estavam medicadas.

2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

A abaloparatida é um péptido com 41% de homologia com a paratormona e 76% de homologia com o péptido relacionado com a paratormona e medeia os seus efeitos biológicos através da ativação da via de sinalização do recetor da PTH1. Estimula a osteossíntese nas superfícies do osso esponjoso e cortical mediante a estimulação osteoblástica.

Para tratamento farmacológico da osteoporose estão disponíveis medicamentos antirreabsortivos (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 intravenosa (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 por via intravenosa anual ou denosumab por via subcutânea 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 subcutânea (SC) diária durante um período de 18-24 meses, após o qual o doente deve iniciar um fármaco antirreabsortivo. Reduz o risco de fraturas vertebrais e não vertebrais, mas a sua eficácia nas fraturas da anca não está bem estabelecida.

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Foi avaliado o benefício adicional de abaloparatida para “tratamento da osteoporose em mulheres pós-menopáusicas com risco muito elevado de fraturas.”

A Tabela 1 mostra a população, a intervenção, e os comparadores selecionados para avaliação de abaloparatida.

Tabela 1 - População, intervenção e comparadores selecionados

População	Intervenção	Comparador
Mulheres na pós-menopausa com osteoporose grave e risco <u>muito</u> elevado de fratura*	– Abaloparatida	– Teriparatida

* Risco muito elevado de fratura – 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	Abaloparatida - A dose recomendada é de 80 microgramas uma vez por dia. A duração total máxima do tratamento com abaloparatida deve ser de 18 meses. Cada dose de 40 microlitros contém 80 microgramas de abaloparatida
	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
Qualidade de vida (ex. EQ 5D 5L)	9	Crítica
Estado Funcional (ex. <i>Oswestry disability Index</i>)	9	Crítica
Fraturas da anca	9	Crítica
Fraturas vertebrais (clínicas)	8	Crítica
Fratura de fragilidade (Global)	6	Importante

Aumento da DMO	5	Importante
Mortalidade associada a eventos adversos	9	Crítica
Taxa de abandono por eventos adversos	8	Crítica
Eventos adversos graves	7	Crítica
Reações adversas de especial interesse (eventos cardiovasculares)	7	Crítica
Eventos adversos (global)	6	Importante

5. Descrição dos estudos avaliados

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

O TAIM submeteu o CSR do estudo ACTIVE (BA058-05-003): ensaio de fase 3, multicêntrico, multinacional, em dupla ocultação, controlado por placebo, que comparou a eficácia e segurança de abaloparatida (SC) com teriparatida e placebo, na prevenção de fraturas vertebrais em mulheres pós-menopáusicas com osteoporose grave e risco de fraturas, tratadas em regime ambulatorio e saudáveis. As doentes foram recrutadas em 28 centros de 10 países: Polónia, Brasil, EUA, Dinamarca, República Checa, Estónia, Lituânia, Roménia, Hong Kong e Argentina. A avaliação dos resultados excluindo os centros de investigação 131 e 132 foi realizada a pedido do CHMP devido a possíveis não conformidades com diretrizes de boas práticas clínicas. Foram excluídas 393 mulheres, e os resultados foram reavaliados incluindo apenas 2070 mulheres (adenda ao estudo BA058-05-003) e foram aleatorizadas na proporção de 1:1:1, para receber placebo (n=688), abaloparatida (n=696) e teriparatida (n=686). Este estudo foi considerado relevante para esta avaliação.

Submeteu também o CSR do estudo ACTIVEExtend (BA058-05-005) (adenda com resultados excluindo os centros 131 e 132): estudo de extensão do estudo BA058-05-003, multinacional, que decorreu em 25 centros de 10 países: Polónia, Brasil, EUA, Dinamarca, República Checa, Estónia, Lituânia, Roménia, Hong Kong e Argentina. Todas as participantes neste estudo de extensão, aberto, receberam alendronato, na dosagem de 70 mg por via oral, semanal, durante 24 meses. O objetivo do estudo ACTIVEExtend foi avaliar a segurança a longo prazo, fraturas e a DMO em mulheres pós-menopáusicas com osteoporose, previamente tratadas em dupla ocultação com abaloparatida/alendronato ou placebo/alendronato, durante 18 meses. Este estudo foi considerado não relevante para esta avaliação, uma vez que abaloparatida foi administrada concomitantemente com alendronato, o que não corresponde à intervenção de estudo.

O TAIM submeteu ainda estudos de comparação indireta (Network meta-analysis, NMA) e estudos observacionais, que no âmbito desta avaliação, foram considerados não relevantes para a decisão.

Estudo ACTIVE (BA058-05-003) e ACTIVEExtend (BA058-05-005) – resultados conforme adenda excluindo os centros 131 e 132

O estudo ACTIVE (BA058-05-003) foi um ensaio de fase 3, multicêntrico, multinacional, em dupla ocultação, controlado por placebo, que comparou a eficácia e segurança de abaloparatida (SC) com teriparatida e placebo, na prevenção de fraturas vertebrais em mulheres pós-menopáusicas com osteoporose grave e risco de fraturas, tratadas em regime ambulatorio e saudáveis. As doentes foram recrutadas em 28 centros de 10 países: Polónia, Brasil, EUA, Dinamarca, República Checa, Estónia, Lituânia, Roménia, Hong Kong e Argentina.

A avaliação dos resultados excluindo os centros de investigação 131 e 132 foi realizada a pedido do CHMP devido a possíveis não conformidades com diretrizes de boas práticas clínicas. Foram excluídas 393 mulheres, e os resultados foram reavaliados incluindo apenas 2070 mulheres (adenda ao estudo BA058-05-003).

Desenho do estudo

O desenho do estudo está indicado na Figura 1.

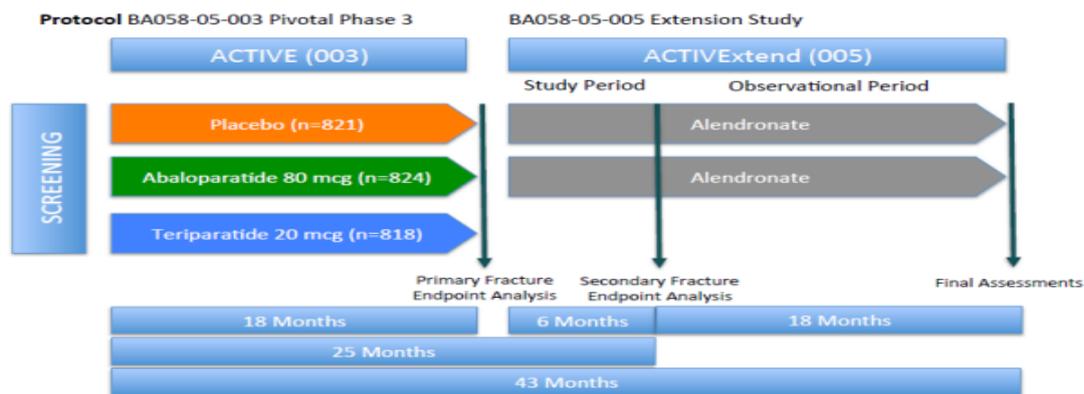


Figura 1 - Desenho do estudo ACTIVE (BA058-05-003) – Fonte: Extraído da referência 2

Critérios de inclusão e exclusão

O estudo incluiu mulheres pós-menopáusicas com idades entre 49 e 86 anos, com densidade mineral óssea (DMO) avaliada por DEXA menor ou igual a -2,5 e maior que -5,0 na coluna lombar ou no colo do fêmur e evidência radiográfica de pelo menos duas fraturas vertebrais ligeiras ou pelo menos uma fratura vertebral moderada ou história de fratura de baixo impacto do antebraço, úmero, sacro, bacia, anca, fêmur ou tíbia nos últimos cinco anos. As mulheres com mais de 65 anos que cumpriam o critério de fratura, mas tinham um T-score menor ou igual a -2,0 e maior que -5,0 também eram elegíveis. As mulheres com mais de 65 anos também eram elegíveis sem o critério fratura desde que a DMO fosse menor ou igual a -3,0 e maior que -5,0.

Foram excluídas as mulheres com mais de quatro fraturas vertebrais ligeiras a moderadas ou qualquer fratura vertebral grave. Não eram elegíveis as mulheres com evidência de doença óssea metabólica, má absorção ou medicadas com fármacos que interferissem com o metabolismo ósseo. Também foram excluídas as mulheres que tivessem tomado bifosfonatos durante mais de 3 meses nos últimos 5 anos ou denosumab no último ano e mulheres com história de osteossarcoma.

Aleatorização, alocação aos braços de tratamento, e ocultação

As participantes foram aleatorizadas na proporção de 1:1:1 para receber injeções diárias de abaloparatida 80 µg, placebo ou teriparatida 20 µg. Abaloparatida e o placebo correspondente foram administrados em dupla ocultação, enquanto teriparatida foi administrada de forma não oculta.

O processo de aleatorização decorreu de forma oculta, através da numeração aleatória dos tratamentos em investigação e atribuição de tratamento em kits indistinguíveis de forma sequencial a cada participante elegível.

Procedimentos

Após o período de *screening* de participantes, seguiu-se um período de pré-tratamento, com a duração de 1 semana, em que os participantes iniciaram suplementação com cálcio e vitamina D. O período de tratamento de acordo com a aleatorização foi de 18 meses.

Seguiu-se um período seguimento de um mês para aferir eventos adversos (EA) após tratamento.

Tabela 4 - Procedimentos do estudo ACTIVE (BA058-05-003) - Fonte: Extraído da referência 2

Procedure	Study Period	Screening	Pretreatment	Treatment								Follow-up
	Visit:	1	2	3	4	5	6	7	8	VBR	9	10
	Study Day/ Month:	1 to 2 months	-7 to -1	D1	1	3	6	9	12	15	18	19
	Visit Window (Days)	NA	NA	± 1	± 3	± 7	± 7	± 7	± 14	± 7	± 14	± 3
Informed consent		X										
Review of entrance criteria		X	X									
Medical history		X										
Physical examination ¹		X									X	
Vital signs, weight and height measurements ^{2,3}		X	X	X ¹		X	X					
Electrocardiogram ⁴		X		X ⁴		X	X					
Urinalysis (dipstick) ^{5,6}		X			X	X	X	X	X		X	
Chemistry blood collection ⁶		X		X	X	X	X	X	X		X	
Hematology blood collection ⁶		X		X	X	X	X	X	X		X	
Coagulation (PT and PTT) blood collection ⁶		X									X	
FSH and serum estradiol ⁸		X										
PTH(1-84) ⁸		X				X		X			X	
25-hydroxyvitamin D level ⁶		X			X		X		X		X	
1,25-dihydroxy vitamin D level ⁶			X		X		X		X		X	
Serum markers of bone metabolism ^{8,7}			X				X		X		X	
Abaloparatide antibody levels ⁹				X	X	X	X	X	X		X	
Abaloparatide trough and peak (at randomized time) drug levels ⁹				X ⁹		X						
Calcium (4 hour post-injection) ¹⁰				X	X	X	X	X	X			
24-hour urine collection ¹¹ (for calcium:creatinine and creatinine clearance)				X	X	X	X	X	X		X	
Clinical and radiologic (lumbar and thoracic vertebrae) fracture assessments		X									X	
Bone mineral density of total hip, femoral neck and lumbar spine by DXA ¹²		X					X		X		X	
Bone mineral density of wrist by DXA ¹²				X			X		X		X	
Renal CT Scan (in subset of patients) ¹³				X							X	
Quantitative bone histomorphometric assessment (biopsy in subset of patients) ¹⁴											X	
Calcium and vitamin D supplements ¹⁵												
Injection training for patients ¹⁶			X	X								
Study medication kit assignment via IVRS				X								
Study medication administration ¹⁷												
Local tolerance (dermal reactions) assessment ¹⁷				X	X	X	X	X	X		X	
Patient diary review ¹⁸				X	X	X	X	X	X		X	
Document adverse events and concomitant medications												
Drug resupply										X		
Discuss possible participation in the Extension Study with abaloparatide-SC/placebo patients											X	

Medidas de resultado

A medida de resultado primária de eficácia foi a percentagem de doentes com nova fratura vertebral nos grupos abaloparatida vs. placebo de acordo com o método de *Genant*.

As medidas de resultado de eficácia secundárias incluíram comparações entre os grupos abaloparatida versus placebo para detetar aos 18 meses fraturas não vertebrais incidentes e alteração percentual em relação ao valor basal na DMO que diz respeito a alterações na DMO na anca total, colo do fémur e coluna lombar aos 6, 12 e 18 meses. Outros *endpoints* de eficácia incluíram alterações nos marcadores séricos de remodelação óssea; estes foram avaliados num subconjunto de doentes aos 3, 6 e 12 meses. Os *endpoints* exploratórios pré-especificados (avaliação de fraturas clínicas, incidência e tempo até o

evento) incluíram fraturas osteoporóticas maiores (fraturas do braço, punho, anca ou coluna clínica) e fraturas clínicas (todas as fraturas que levariam um a doente a procurar atendimento médico, independentemente do nível de trauma, incluindo fraturas clínicas da coluna vertebral).

Análise estatística

Foi estimado que um tamanho amostral de 622 participantes, por braço de tratamento, proporcionaria um poder estatístico de 90% a um nível de significância bilateral de 0,05 para detetar uma diferença de 4% entre tratamentos. Para acautelar a possível falta de avaliação imagiológica pós tratamento, estimada em 20%, o número de participantes por braço de tratamento fixou-se em 800. A exclusão dos dois centros de investigação a pedido do CHMP reduziu o poder do estudo, alteração que promoveu a redução do total de participantes avaliáveis em 16% (de 2.463 para 2.070).

A população ITT (intenção de tratar) foi utilizada para todas as avaliações de eficácia exceto para a análise das fraturas vertebrais avaliadas por radiografias da coluna.

A população ITTm (intenção de tratar modificada) incluiu os participantes da população ITT com avaliação radiológica da coluna pré e pós tratamento disponível e foi utilizada para avaliação das fraturas vertebrais aferidas por radiografia.

A população de segurança incluiu todos os participantes que fizeram pelo menos uma dose do tratamento em estudo e foi utilizada para todas as avaliações de segurança.

Para controlo do erro tipo I no contexto de múltiplos testes de hipóteses recorreu-se uma sequência hierárquica de testagem para os resultados primários e secundários, de acordo com o seguinte:

- Fraturas vertebrais (abaloparatida vs. placebo);
- DMO total da anca aos 18 meses (abaloparatida vs. placebo);
- DMO do colo do fémur aos 18 meses (abaloparatida vs. placebo);
- DMO da coluna lombar aos 18 meses (abaloparatida vs. placebo);
- Fraturas não vertebrais (abaloparatida vs. placebo);
- DMO total da anca aos 6 meses (abaloparatida vs. teriparatida);

Eladynos (Abaloparatida)

- DMO do colo do fémur aos 6 meses (abaloparatida vs. teriparatida);
- Fraturas não vertebrais (abaloparatida vs. teriparatida);
- DMO da coluna lombar aos 6 meses (abaloparatida vs. teriparatida).

Resultados

Fluxo de participantes

O estudo decorreu em 28 centros de 10 países (Portugal não incluído). Excluindo as doentes dos centros 131 e 132, foram recrutadas 4.616 mulheres, das quais 2.505 não cumpriam os critérios de elegibilidade ou, por outros motivos, não foram incluídas. No total foram randomizadas 2.017 mulheres que integraram a população de intenção de tratar (ITT), e foram aleatorizadas na proporção de 1:1:1, para receber placebo (n=688), abaloparatida (n=696) e teriparatida (n=686). Completaram o estudo 76,5 % das participantes, sendo que 22,8% no grupo placebo, 27,2% no grupo abaloparatida e 20,4% no grupo teriparatida descontinuaram prematuramente. Os principais motivos de descontinuação foram eventos adversos e a retirada do consentimento.

A população ITT modificada (mITT), incluiu um total de 1.783 participantes, 78,7% dos quais foram incluídos na análise Por Protocolo (PP).

Continuaram para o estudo de extensão BA058-05-005, 67,6% das participantes do grupo abaloparatida e 71,9% do grupo placebo. Os participantes do grupo teriparatida não eram elegíveis para o estudo de extensão. O fluxo de participantes é apresentado na Tabela 5.

Tabela 5 - Disposição dos doentes no estudo ACTIVE (BA058-05-003) - Fonte: Extraído da referência 2

Parameter	Placebo n (%)	Abaloparatide- SC n (%)	Teriparatide n (%)	Overall n (%)
Screened				4616
Screen Failure				2505
Screened, Not Randomized				41
Reason not randomized				
Randomization stopped				39
SAE				1
Missing				1
Randomized (ITT) [1]	688 (100.0)	696 (100.0)	686 (100.0)	2070 (100.0)
Safety Population [2, 3]	687 (99.9)	694 (99.7)	686 (100.0)	2067 (99.9)
Modified ITT (mITT) [3, 4]	600 (87.2)	583 (83.8)	600 (87.5)	1783 (86.1)
Reasons excluded from mITT population				
Did not have pre-treatment radiologic assessment	1 (0.1)	0	0	1 (<0.048)
Did not have post-baseline radiologic assessment	87 (12.6)	113 (16.2)	86(12.5)	286 (13.8)
Per Protocol (PP) population [3, 5]	547 (79.5)	531 (76.3)	552 (80.5)	1630 (78.7)
Completed study [3, 6]				
Yes	531 (77.2)	507 (72.8)	546 (79.6)	1584 (76.5)
No	157 (22.8)	189 (27.2)	140 (20.4)	486 (23.5)
Primary reasons for non-completion [7, 8]				
Adverse Event	41 (26.1)	72 (38.1)	44 (31.4)	157 (32.3)
Withdrew Consent	46 (29.3)	45 (23.8)	43 (30.7)	134 (27.6)
Refusal of Treatment	26 (16.6)	26 (13.8)	17 (12.1)	69 (14.2)
Patient Died During Study	3 (1.9)	3 (1.6)	2 (1.4)	8 (1.6)
Lost to follow up	5 (3.2)	14 (7.4)	9 (6.4)	28 (5.8)
Inability to Complete Study Procedures	7 (4.5)	10 (5.3)	4 (2.9)	21 (4.3)
Non-compliance	9 (5.7)	4 (2.1)	9 (6.4)	22 (4.5)
Serious Intercurrent Illness	0	3 (1.6)	3 (2.1)	6 (1.2)
Protocol Violation	2 (1.3)	4 (2.1)	5 (3.6)	11 (2.3)
Continuing significant deterioration from baseline (>7%) of BMD at lumbar spine or hip (after confirmation of the findings)	11 (7.0)	1 (0.5)	0	12 (2.5)
Administrative Reasons	0	1 (0.5)	0	1 (0.2)
Hypercalcemia or Hypercalciuria	0	1 (0.5)	1 (0.7)	2 (0.4)
Treatment related SAE	0	0	2 (1.4)	2 (0.4)
Severe hypersensitivity to abaloparatide/placebo/teriparatide	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
Other	6 (3.8)	5 (2.6)	1 (0.7)	12 (2.5)
Entered into extension study BA058-05-005 [9]	494 (71.9)	469 (67.6)	0	963 (46.6)

Características demográficas basais de participantes

As características demográficas estavam bem equilibradas entre grupos. A idade mediana era 69 anos (média [DP] 69,4 [6,19]); 20,1% das mulheres tinha ≥ 75 anos e quatro participantes (0,2%) tinham 85 a 86 anos. O número de anos desde a menopausa era em média de 20,9. Aproximadamente 75,8% eram caucasianas, o IMC médio era aproximadamente 24,88 kg/m² (Tabela 6).

Tabela 6 - Características demográficas das doentes - estudo ACTIVE (003), população ITT - Fonte: Extraído da referência 2

Category	Placebo (N = 688)	Abaloparatide-SC (N = 696)	Teriparatide (N = 686)
Female gender, n (%)	688 (100)	696 (100)	686 (100)
Age (years) [1]			
Mean (SD)	69.3 (6.13)	69.5 (6.32)	69.4 (6.14)
Median	69.0	69.0	69.0
Q1, Q3	65.0, 73.0	66.0, 74.0	66.0, 73.0
Min, Max	51, 86	50, 85	50, 84
Age groups n (%)			
<65 years	102 (14.8)	102 (14.7)	99 (14.4)
65 to <75	453 (65.8)	455 (65.4)	443 (64.6)
75 to <85	130 (18.9)	138 (19.8)	144 (21.0)
≥85	3 (0.4)	1 (0.1)	0
Years since menopause (years)	n = 687	n = 696	n = 686
Mean (SD)	20.6 (7.91)	21.2 (8.13)	20.9 (8.10)
Median	20.0	21.0	20.0
Q1, Q3	15.0, 25.0	15.0, 26.0	15.0, 26.0
Min, Max	5, 55	5, 55	5, 56
Years since menopause category (years) n, (%)			
<15	155 (22.6)	138 (19.8)	154 (22.4)
15 to <25	330 (48.0)	338 (48.6)	324 (47.2)
≥25	202 (29.4)	220 (31.6)	208 (30.3)
Height (cm)			
Mean (SD)	155.64 (7.357)	155.53 (7.205)	155.23 (7.150)
Median	154.90	155.50	155.00
Q1, Q3	150.35, 161.00	150.00, 160.90	150.00, 160.00
Min, Max	135.0, 176.3	136.7, 176.9	130.5, 176.5
Weight (kg)			
Mean (SD)	60.33 (9.791)	60.04 (9.679)	60.24 (10.208)
Median	60.00	60.00	59.50
Q1, Q3	53.00, 67.00	54.00, 66.60	53.10, 66.80
Min, Max	39.8, 89.9	37.0, 95.0	38.3, 90.0
BMI (kg/m ²)			
Mean (SD)	24.89 (3.496)	24.80 (3.486)	24.95 (3.488)
Median	24.60	24.70	24.60
Q1, Q3	22.20, 27.50	22.10, 27.00	22.20, 27.50
Min, Max	18.4, 33.0	18.5, 32.9	18.5, 33.2
Race, n (%)			
White	522 (75.9)	535 (76.9)	513 (74.8)
Asian	131 (19.0)	128 (18.4)	137 (20.0)
Black or African America	23 (3.3)	26 (3.7)	24 (3.5)
Other	12 (1.7)	7 (1.0)	12 (1.7)
Ethnicity, n (%)			
Hispanic or Latino	197 (28.6)	199 (28.6)	192 (28.0)
Region n (%)			
North America	13 (1.9)	17 (2.4)	9 (1.3)
South America	217 (31.5)	222 (31.9)	222 (32.4)
Europe	328 (47.7)	332 (47.7)	323 (47.1)
Asia	130 (18.9)	125 (18.0)	132 (19.2)

Os grupos estavam equilibrados no que respeita a DMO e a história de fratura prévia. As características da osteoporose são apresentadas na Tabela 7. Com base em avaliação central, 18% das participantes da população ITT não cumpriam o critério de inclusão #3. A maioria (6,7%) das que não cumpriam o critério #3 eram mulheres com ≥65 anos sem fratura osteoporótica prévia.

Tabela 7 - Características da osteoporose no basal das doentes no estudo ACTIVE (003) pop ITT - Fonte: Extraído da referência 2

Category	Placebo (N=688) n (%)	Abaloparatide-SC (N=696) n (%)	Teriparatide (N=686) n (%)	Overall (N=2070) n (%)
Protocol Inclusion Criterion #3				
<65 years; any prior osteoporotic fracture; any BMD T-score \leq -2.5	66 (9.6)	60 (8.6)	67 (9.8)	193 (9.3)
\geq 65 years; any prior osteoporotic fracture; any BMD T-score \leq -2.0	285 (41.4)	304 (43.7)	287 (41.8)	876 (42.3)
\geq 65 years; no prior osteoporotic fracture; any BMD T-score \leq -3.0	203 (29.5)	208 (29.9)	217 (31.6)	628 (30.3)
None of the above	134 (19.5)	124 (17.8)	115 (16.8)	373 (18.0)
<65 years; any prior osteoporotic fracture				
All BMD T-Score $>$ -2.5; Any BMD T-Score $<$ -1.0	3 (0.4)	14 (2.0)	12 (1.7)	29 (1.4)
<65 years; no prior osteoporotic fracture				
Any BMD T-Score \leq -3.0	18 (2.6)	12 (1.7)	8 (1.2)	38 (1.8)
All BMD T-score $>$ -3.0 and Any BMD T-Score \leq -2.5	12 (1.7)	14 (2.0)	7 (1.0)	33 (1.6)
All BMD T-Score $>$ -2.5; Any BMD T-Score $<$ -1.0	3 (0.4)	1 (0.1)	5 (0.7)	9 (0.4)
\geq 65 years; any prior osteoporotic fracture				
All BMD T-Score $>$ -2.5; Any BMD T-Score $<$ -1.0	16 (2.3)	9 (1.3)	12 (1.7)	37 (1.8)
\geq 65 years; no prior osteoporotic fracture				
All BMD T-score $>$ -3.0 and Any BMD T-Score \leq -2.5	52 (7.6)	43 (6.2)	44 (6.4)	139 (6.7)
All BMD T-Score $>$ -2.5; Any BMD T-Score $<$ -1.0	29 (4.2)	30 (4.3)	26 (3.8)	85 (4.1)
All BMD T-Score \geq -1.0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	2 (0.1)

Globalmente 18,2% tinha osteoporose grave definida como um T score \leq -2,5 e fraturas vertebrais prevalentes no basal, 74% tinha um T score \leq -2,5 na coluna lombar, 29% no colo do fémur e 22,5% no fémur total. Do total das mulheres, 60% tinha uma ou mais fraturas osteoporóticas prévias (fraturas vertebrais prevalentes no basal ou pelo menos uma fratura não vertebral prévia).

Tabela 8 - Fraturas de fragilidade prevalentes, DMO e risco de fratura avaliado pelo FRAX com DMO nos 3 grupos – Fonte: Extraído de referência 2

Category	Placebo (N = 688)	Abaloparatide-SC (N = 696)	Teriparatide (N = 686)
Prevalent Vertebral Fracture at Baseline, n (%) [1]			
Yes	149/687 (21.7)	145/696 (20.8)	182/686 (26.5)
Prior Clinical Fracture, n (%) [2]			
Yes	334/688 (48.5)	334/696 (48.0)	307/686 (44.8)
Prior Nonvertebral Fracture [2, 3]			
Yes	302/688 (43.9)	308/696 (44.3)	271/686 (39.5)
Prior Fracture [4]			
Yes	391/688 (56.8)	407/696 (58.5)	397/686 (57.9)
Prior Osteoporotic fracture [6]			
Yes	370/688 (53.8)	388/696 (55.7)	378/686 (55.1)
Prior Major Osteoporotic Fracture [2,6]			
Yes	226/688 (32.8)	238/696 (34.2)	208/686 (30.3)
BMD T-score [7]			
Lumbar Spine BMD T-score	N= 688	N = 695	N = 686
Mean (SD)	-3.01 (0.796)	-2.94 (0.880)	-2.91 (0.885)
Median	-3.10	-3.00	-3.00
Q1, Q3	-3.50, -2.60	-3.50, -2.50	-3.50, -2.40
Femoral Neck BMD T- score	n = 687	n = 694	n = 686
Mean (SD)	-2.202 (0.6691)	-2.195 (0.6293)	-2.164 (0.6719)
Median	-2.233	-2.187	-2.186
Q1, Q3	-2.671, -1.786	-2.630, -1.818	-2.614, -1.730
Total Hip BMD T-score	n = 687	n = 694	N = 686
Mean (SD)	-1.94 (0.786)	-1.93 (0.723)	-1.89 (0.760)
Median	-2.00	-1.90	-1.90
Q1, Q3 Mean (SD)	-2.50, -1.40	-2.40, -1.40	-2.40, -1.40
Radius Distal 1/3 BMD T-Score	n = 260	n = 258	n = 258
Mean (SD)	-2.99 (1.051)	-2.89 (1.084)	-3.02 (1.048)
Median	-3.00	-2.90	-3.10
Q1, Q3	-3.70, -2.30	-3.70, -2.30	-3.70, -2.40
Radius Ultra-Distal BMD T-Score	n = 260	n = 258	n = 258
Mean (SD)	-3.56 (1.205)	-3.39 (1.301)	-3.48 (1.127)
Median	-3.70	-3.50	-3.60
Q1, Q3	-4.50, -2.80	-4.30, -2.70	-4.30, -2.80
BMD T-Score Category:			
Lumbar Spine BMD T-Score n/N (%)			
≤-2.5	556/688 (80.8)	530/695 (76.3)	511/686 (74.5)
>-2.5	132/688 (19.2)	165/695 (23.7)	175/686 (25.5)
≤-3	401/688 (58.3)	395/695 (56.8)	365/686 (53.2)
>-3	287/688 (41.7)	300/695 (43.2)	321/686 (46.8)
Femoral Neck BMD T-Score n/N (%)			
≤-2.5	216/687 (31.4)	212/694 (30.5)	207/686 (30.2)
>-2.5	471/687 (68.6)	482/694 (69.5)	479/686 (69.8)
≤-3	78/687 (11.4)	73/694 (10.5)	78/686 (11.4)
>-3	609/687 (88.6)	621/694 (89.5)	608/686 (88.6)
Total Hip BMD T-Score n/N (%)			
≤-2.5	183/687 (26.6)	170/694 (24.5)	154/686 (22.4)
>-2.5	504/687 (73.4)	524/694 (75.5)	532/686 (77.6)
≤-3	64/687 (9.3)	52/694 (7.5)	51/686 (7.4)
>-3	623/687 (90.7)	642/694 (92.5)	635/686 (92.6)
Severe Disease n (%) [8]			
Yes	127/687 (18.5)	113/695 (16.3)	142/686 (20.7)
FRAX 10-Year Probability (%) for Major Osteoporotic Fracture Calculated with BMD, n	687	694	686
Mean (SD)	13.107 (8.1458)	13.106 (8.5064)	13.079 (8.3904)
Median	11.060	10.580	11.100
Q1, Q3	6.840, 17.190	6.920, 16.620	6.980, 16.650
FRAX 10-Year Probability (%) for Hip Fracture Calculated with BMD, n	687	694	686
Mean (SD)	4.866 (4.5804)	4.993 (5.2441)	5.024 (5.0756)
Median	3.590	3.440	3.300
Q1, Q3	1.790, 6.400	1.930, 6.360	1.860, 6.390

Eficácia**Redução do risco de novas fraturas vertebrais**

Abaloparatida reduziu significativamente o risco de novas fraturas vertebrais comparativamente ao placebo (0,51% versus 4,17%, respectivamente; $p < 0,0001$) na população mITT, correspondendo a uma redução do risco relativo (RRR) de 88%.

Do mesmo modo, o risco de novas fraturas vertebrais ou agravamento de fraturas prévias também foi significativamente menor com abaloparatida do que com placebo (0,51% versus 4,33%, respectivamente, RRR [IC95%] -0,88 [-0,96 a -0,61; $p < 0,0001$]).

A eficácia da abaloparatida foi comparável à da teriparatida, mas não foram efetuados testes estatísticos comparativos entre estes fármacos. A teriparatida reduziu significativamente a incidência de novas fraturas vertebrais ou agravamento de fraturas vertebrais prévias comparativamente ao placebo (0,83% versus 4,33%, respectivamente, RRR [IC95%] - 0,81 [-0,93 a -0,50; $p < 0,0002$]) (Tabela 9).

Tabela 9 - Incidência de novas fraturas vertebrais na população mITT - Fonte: Extraído da referência 2

Parameter	Statistic	Placebo (N=600)	Abaloparatide-SC (N=583)	Teriparatide (N=600)
At Least One Incidence of New Vertebral Fracture	n/N (%)	25/600 (4.17)	3/583 (0.51)	4/600 (0.67)
	95% CI [1]	2.84, 6.08	0.18, 1.50	0.26, 1.70
	Risk Reduction vs Placebo (95% CI) [3]		-3.65 (-5.59, -2.00)	-3.50 (-5.45, -1.82)
	Relative Risk Reduction vs Placebo (95% CI) [4]		-0.88(-0.96, -0.59)	-0.84 (-0.94, -0.54)
	p-value [2]		<0.0001	<0.0001

A análises de sensibilidade usando a população ITT, excluídos os centros 131 e 132, para avaliar o impacto dos dados em falta e para confirmar a robustez dos achados na população mITT, utilizando métodos de imputação múltipla para criar um total de cinco conjuntos de dados, revelaram resultados semelhantes.

Tempo até à primeira fratura não vertebral

Na população ITT, excluídos os centros 131 e 132, abaloparatida prolongou o tempo até à incidência da 1ª fratura não vertebral comparativamente ao placebo, sem diferença estatisticamente significativa (log-rank $p = 0,3675$). A taxa de eventos estimada pelo *Kaplan-Meier* ao mês 19 foi inferior com abaloparatida do que com placebo (2,7% versus 3,6%, respectivamente), razão de riscos (HR 0,74, (IC95% 0,38 a 1,43). No grupo teriparatida, a taxa de eventos estimada ao mês 19 foi numericamente inferior ao placebo (2,0% versus 3,6%, respectivamente, HR 0,56, (IC95% [0,28 a 1,15; $p = 0,1095$)). A razão de

riscos de abaloparatida vs. teriparatida foi de 1,30 CI [0,61 a 2,79], sem diferença estatisticamente significativa. A redução de risco absoluto a 19 meses entre os dois fármacos foi de 0,73 (IC 95% -1,1 a 2,48). De notar que como o tempo até à primeira fratura não vertebral de abaloparatida vs. placebo não teve significado estatístico, a comparação abaloparatida vs. teriparatida não foi formalmente testada devido à estratégia de controlo de I (Tabela 10, Figura 2).

Tabela 10 - Tempo até à 1ª fratura não vertebral - Fonte: Extraído de referência 2

Time-to-Event Variable	Parameter	Statistic	Placebo (N = 688)	Abaloparatide-SC (N = 696)	Teriparatide (N = 686)
Nonvertebral Fractures	K-M Estimated Event Rate at 19 Months	%	3.6	2.7	2.0
		Standard error	0.7670	0.6891	0.5618
		95% CI [1]	2.33, 5.42	1.63, 4.44	1.11, 3.43
	Absolute Risk Reduction (ARR) vs placebo [2]	ARR (95% CI)		-0.87 (-2.89, 1.15)	-1.61 (-3.47, 0.26)
	Absolute Risk Reduction (ARR) vs teriparatide [2]	ARR (95% CI)		0.73 (-1.01, 2.48)	
	Number of Patients with Event	n (%)	21 (3.1)	15 (2.2)	12 (1.7)
	Number of Patients Censored	n (%)	667 (96.9)	681(97.8)	674 (98.3)
	Hazard ratio vs placebo [3]	Hazard ratio (95% CI)		0.74 (0.38, 1.43)	0.56 (0.28, 1.15)
	Hazard ratio vs teriparatide [3]			1.30 (0.61, 2.79)	
	p-value vs Placebo [4]			0.3675	0.1095
p-value vs teriparatide [4]			0.4919		

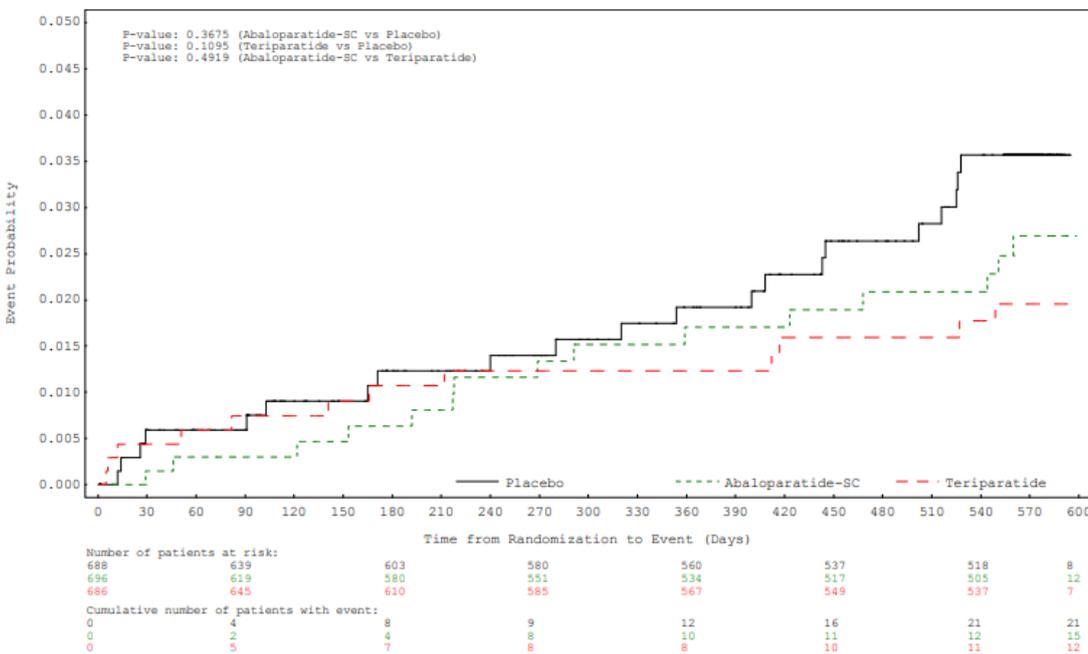


Figura 2 - Curvas de Kaplan Meier para o tempo até à 1ª fratura não vertebral - Fonte: Extraído da referência 2

Análise do tempo até incidência de outra 1ª fratura

Esta análise inclui o tempo até uma 1ª fratura clínica, 1ª fratura osteoporótica major, 1ª fratura do punho, 1ª fratura não vertebral, 1ª fratura vertebral clínica e 1ª fratura não vertebral major (Tabela 11). A análise foi considerada exploratória, uma vez que o *endpoint* anterior (tempo até 1ª fratura não vertebral) não foi estatisticamente significativo.

Ocorreu uma fratura do colo do fêmur no grupo placebo e nenhuma nos grupos abaloparatida e teriparatida.

Tabela 11 - Tempo até incidência de outra 1ª fratura - Fonte: Extraído da referência 2

Time-to-Event Variable	Parameter	Statistic	Placebo (N = 688)	Abaloparatide-SC (N = 696)	Teriparatide (N = 686)
Clinical Fracture	K-M Estimated Event Rate at Month 19	%	7.4	3.8	3.4
	Number of Patients with Event	n (%)	35 (5.1)	21 (3.0)	21 (3.1)
	Number of Patients Censored	n (%)	653 (94.9)	675 (97.0)	665 (96.9)
	Hazard ratio vs placebo [1]	Hazard ratio (95% CI)		0.61 (0.36, 1.06)	0.59 (0.35, 1.02)
	Hazard ratio vs teriparatide [1]	Hazard ratio (95% CI)		1.04 (0.57, 1.90)	
	P-value vs placebo [2]			0.0753	0.0555
	P-value vs teriparatide [2]			0.9037	
Major Osteoporotic Fracture [3]	K-M Estimated Event Rate at Month 19	%	5.4	1.2	2.2
	Number of Patients with Event	n (%)	23 (3.3)	7 (1.0)	14 (2.0)
	Number of Patients Censored	n (%)	665 (96.7)	689 (99.0)	672 (98.0)
	Hazard ratio vs placebo [1]	Hazard ratio (95% CI)		0.31 (0.13, 0.72)	0.60 (0.31, 1.17)
	Hazard ratio vs teriparatide [1]	Hazard ratio (95% CI)		0.51 (0.21, 1.27)	
	P-value vs placebo [2]			0.0041	0.1330
	P-value vs teriparatide [2]			0.1396	
Clinical Wrist Fracture	K-M Estimated Event Rate at Month 19	n (%)	1.7	0.9	1.6
	Number of Patients with Event	n (%)	10 (1.5)	5 (0.7)	10 (1.5)
	Number of Patients Censored	n (%)	678 (98.5)	691 (99.3)	676 (98.5)
	Hazard ratio vs placebo [1]	Hazard ratio (95% CI)		0.52 (0.18, 1.51)	1.00 (0.41, 2.39)
	Hazard ratio vs teriparatide [1]	Hazard ratio (95% CI)		0.51 (0.18, 1.50)	
	P-value vs placebo [2]			0.2198	0.9926
	P-value vs teriparatide [2]			0.2159	
Nonvertebral Fractures (NVF) Including All Trauma Level	K-M Estimated Event Rate at Month 19	%	3.9	2.9	2.1
	Number of Patients with Event	n (%)	23 (3.3)	16 (2.3)	13 (1.9)
	Number of Patients Censored	n (%)	665 (96.7)	680 (97.7)	673 (98.1)
	Hazard ratio vs placebo [1]	Hazard ratio (95% CI)		0.72 (0.38, 1.36)	0.56 (0.28, 1.10)
	Hazard ratio vs teriparatide [1]	Hazard ratio (95% CI)		1.28 (0.62, 2.66)	
	P-value vs placebo [2]			0.3046	0.0886
	P-value vs teriparatide [2]			0.5072	
Clinical Spine Fracture	K-M Estimated Event Rate at Month 19	%	3.0	0	0.5
	Number of Patients with Event	n (%)	9 (1.3)	0 (0.0)	3 (0.4)
	Number of Patients Censored	n (%)	679 (98.7)	696 (100.0)	683 (99.6)
	Hazard ratio vs placebo [1]	Hazard ratio (95% CI)		0.00 (0.00, --)	0.33 (0.09, 1.22)
	Hazard ratio vs teriparatide [1]	Hazard ratio (95% CI)		0.00 (0.00, --)	
	P-value vs placebo [2]			0.0027	0.0793
	P-value vs teriparatide [2]			0.0854	
Hip Fracture	K-M Estimated Event Rate at Month 19	%	0.2	0	0
	Number of Patients with Event	n (%)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Number of Patients Censored	n (%)	687 (99.9)	696 (100.0)	686 (100.0)
	Hazard ratio vs placebo [1]	Hazard ratio (95% CI)		NA	NA

	Hazard ratio vs teriparatide [1]	Hazard ratio (95% CI)		NA	
	P-value vs placebo [2]			NA	NA
	P-value vs teriparatide [2]			NA	
Major Nonvertebral Fractures [4]	K-M Estimated Event Rate at Month 19	%	3.2	1.8	1.8
	Number of Patients with Event	n (%)	19 (2.8)	10 (1.4)	11 (1.6)
	Number of Patients Censored	n (%)	669 (97.2)	686 (98.6)	675 (98.4)
	Hazard ratio vs placebo [1]	Hazard ratio (95% CI)		0.54 (0.25, 1.16)	0.57 (0.27, 1.20)
	Hazard ratio vs teriparatide [1]	Hazard ratio (95% CI)		0.94 (0.40, 2.21)	
	P-value vs placebo [2]			0.1100	0.1370
	P-value vs teriparatide [2]			0.8849	

Análise da Densidade Mineral Óssea no Fémur total, Colo do fémur e Coluna lombar

Enquanto no grupo placebo se observou uma perda de massa óssea ao longo do estudo, houve ganhos significativos na DMO no grupo abaloparatida e teriparatida ao nível do fémur total, colo do fémur e coluna lombar (p<0,001 para todos os três locais aos 18 meses, comparativamente ao placebo). Os resultados da DMO do fémur total na população ITT são apresentados na Tabela 12.

Tabela 12 - Variação da DMO no fémur total aos 18 meses - Fonte: Extraído da referência 2

	Placebo (N = 688)		Abaloparatide-SC (N = 696)		Teriparatide (N = 686)	
	Value	% change	Value	% change	Value	% change
Q1, Q3	0.6920, 0.8330	-1.190, 1.434	0.7190, 0.8470	0.357, 4.574	0.7220, 0.8460	0.000, 3.856
SE	0.0038	0.0948	0.0035	0.1126	0.0036	0.1111
95% CI	0.7559, 0.7708	-0.080, 0.292	0.7777, 0.7915	2.569, 3.012	0.7786, 0.7929	1.951, 2.387
p-value vs placebo				<0.0001		<0.0001
p-value vs teriparatide				<0.0001		
18 months, n	687	687	694	694	686	686
Mean (SD)	0.7623 (0.0995)	-0.029 (2.8125)	0.7887 (0.0942)	3.328 (3.4061)	0.7918 (0.0965)	2.961 (3.3284)
Median	0.7590	0.000	0.7900	2.921	0.7880	2.625
Q1, Q3	0.6940, 0.8290	-1.603, 1.585	0.7220, 0.8530	0.590, 5.509	0.7270, 0.8510	0.394, 5.038
SE	0.0038	0.1073	0.0036	0.1293	0.0037	0.1271
95% CI	0.7549, 0.7698	-0.239, 0.182	0.7817, 0.7957	3.074, 3.581	0.7845, 0.7990	2.712, 3.211
p-value vs placebo				<0.0001		<0.0001
p-value vs teriparatide				0.0211		

O aumento percentual da DMO do fémur total foi superior no grupo abaloparatida versus teriparatida ao mês 6, 12 e 18 (p<0,0001 ao mês 6 e 12 e p=0,0211 ao mês 18). O aumento da DMO do fémur total foi mais rápido com abaloparatida, aproximadamente 6 meses mais célere do que com teriparatida.

A diferença no ganho de DMO também se verificou aos 12 e 18 meses e para avaliação na coluna lombar (exceto 18 meses, com resultados equiparáveis) e colo do fémur. Estas foram avaliações exploratórias ou sem avaliação formal por estratégia de controlo de erro tipo I.

Varição da altura

Verificou-se uma pequena diminuição da altura no final do tratamento em todos os grupos. A variação percentual da altura das participantes, em relação ao basal, foi numericamente superior no grupo placebo (-0,13 [0,330]) e teriparatida (-0,11 [0,352]) do que no grupo que recebeu abaloparatida (-0,09 [0,290]).

Gravidade de novas fraturas vertebrais ou do agravamento de fraturas vertebrais prévias

Uma maior percentagem de doentes no grupo placebo sofreu fraturas graves comparado com o grupo tratado com abaloparatida (Tabela 13).

Tabela 13 - Incidência de novas fraturas vertebrais ou agravamento das pré-existentes aos 18 meses (população mITT) – Fonte: Extraído de referência 2

Semiquantitative (SQ) Assessment	Placebo (N = 600) n (%)	Abaloparatide-SC (N = 583) n (%)	Teriparatide (N = 600) n (%)
New Vertebral Fracture SQ			
1	2 (0.3)	0	1 (0.2)
2	11 (1.8)	2 (0.3)	0
3	12 (2.0)	1 (0.2)	3 (0.5)
Worsening Vertebral Fracture SQ Shift from Baseline			
1 - 2	0	0	1 (0.2)
1 - 3	1 (0.2)	0	0
2 - 3	0	0	0

Biomarcadores de turnover ósseo

O efeito anabólico manteve-se ao longo dos 18 meses com abaloparatida comparativamente ao placebo.

A razão dos valores de P1NP sérico versus valores no basal (representando a atividade anabólica) foi superior ($p < 0,0001$) para abaloparatida comparativamente ao placebo. O aumento de P1NP foi semelhante com abaloparatida e teriparatida ao mês 1, mas tornou-se maior com teriparatida ao mês 3, 6, 12 e 18 ($p < 0,0001$) (Figura 3). Uma evolução semelhante foi observada nos valores de fosfatase alcalina específica do osso. A evolução do CTX (marcador de reabsorção óssea) é apresentada na Figura 4.

Eladynos (Abaloparatida)

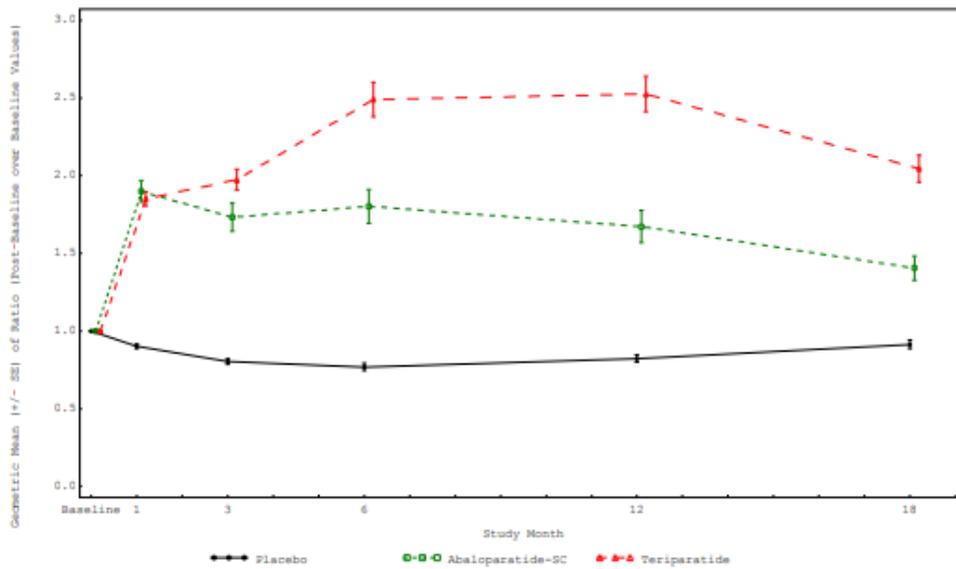


Figura 3 - Razão P1NP sérico versus valor basal - Fonte: Extraído da referência 2

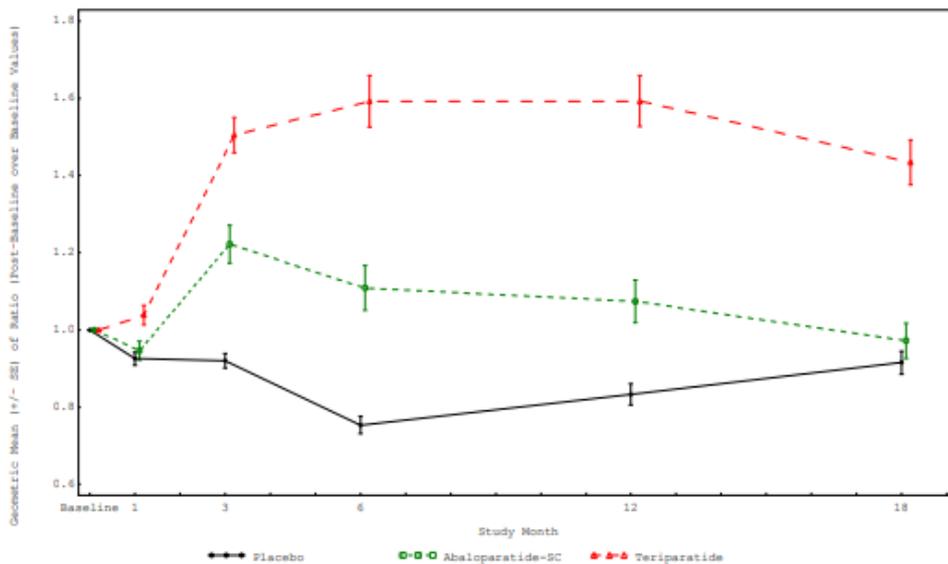


Figura 4 - Razão CTX sérico versus valor basal – Fonte: Extraído da referência 2

Não foram apresentados dados de qualidade de vida nem da capacidade funcional das participantes.

Segurança

Não se verificaram diferenças significativas entre os grupos de tratamento relativamente à percentagem de doentes com um ou mais eventos adversos emergentes do tratamento (TEAE), eventos adversos graves ou eventos adversos que levaram à morte. As tonturas, palpitações e náusea foram os

TEAE que ocorreram mais frequentemente com abaloparatida do que no grupo placebo e também do que no grupo da teriparatida.

Eventos adversos globais

A ocorrência de pelo menos um TEAE foi semelhante nos três grupos: placebo 88,4%; abaloparatida 90,3% e teriparatida 89,5% (Tabela 14). Os mais frequentes foram infecções e infestações, alterações musculoesqueléticas, alterações gastrointestinais e alterações do sistema nervoso.

Tabela 14 - Eventos adversos reportados nos 3 grupos de estudo - Fonte: Extraído da referência 2

	Placebo N = 687 n (%)	Abaloparatide-SC N = 694 n (%)	Teriparatide N = 686 n (%)
At least 1 AE	616 (89.7)	636 (91.6)	620 (90.4)
At least 1 TEAEs	607 (88.4)	627 (90.3)	614 (89.5)
At least 1 Related TEAEs	195 (28.4)	296 (42.7)	280 (40.8)
At least 1 Severe TEAE	37 (5.4)	38 (5.5)	36 (5.2)
At least 1 Severe Related TEAE	2 (0.3)	7 (1.0)	4 (0.6)
At least 1 Serious AE	66 (9.6)	63 (9.1)	65 (9.5)
At least 1 Serious TEAE	65 (9.5)	62 (8.9)	64 (9.3)
At least 1 AEs Leading to Death	3 (0.4)	3 (0.4)	2 (0.3)
At least 1 AEs Leading to Discontinuation	42 (6.1)	68 (9.8)	47 (6.9)

O TEAE mais comum no grupo de abaloparatida foi a hipercalcúria (13,4% versus 14,7% no grupo de teriparatida e 10,6% no grupo placebo). Outros TEAE frequentes ($\geq 8\%$) no grupo abaloparatida incluíram tonturas, infecção respiratória alta, dor lombar, cefaleia, náusea e artralgia. Os TEAE que ocorreram com frequências diferentes entre os três grupos incluíram palpitações, náuseas e tonturas, mas não foram considerados graves (Tabela 15).

Tabela 15 - Eventos adversos reportados nos 3 grupos de estudo - Fonte: Extraído da referência 2

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 687) n (%)	Abaloparatide-SC (N = 694) n (%)	Teriparatide (N = 686) n (%)
Hypertension	37 (5.4)	47 (6.8)	36 (5.2)
Influenza	21 (3.1)	43 (6.2)	23 (3.4)
Nasopharyngitis	56 (8.2)	43 (6.2)	43 (6.3)
Palpitations	3 (0.4)	39 (5.6)	12 (1.7)
Urinary tract infection	36 (5.2)	37 (5.3)	34 (5.0)

Eventos adversos graves

A incidência de TEAE graves foi semelhante nos três grupos: placebo 5,4%, abaloparatida 5,5% e teriparatida 5,2%. Os órgãos e sistemas com eventos graves mais frequentemente reportados no grupo abaloparatida foram as alterações cardíacas, neoplasias benignas, malignas e não especificadas e alterações do sistema nervoso (0,7% cada).

Eventos adversos de especial interesse (eventos cardiovasculares)

A incidência de hipercalcemia, definida por uma calcemia corrigida para a albumina $\geq 10,7$ mg/dl (ou $\geq 2,67$ mmol/L), foi significativamente inferior no grupo abaloparatida do que no grupo teriparatida (3,32% versus 5,99%, RRR [IC95% -0,45 [-0,66 a -0,09]; p=0,0187). A incidência de hipercalcemia no grupo placebo foi inferior face a abaloparatida ou teriparatida (placebo 0,44%; abaloparatida 3,32%; teriparatida 5,99%).

A incidência de hipercalcemia definida por uma calcemia corrigida para a albumina $\geq 10,4$ mg/dl (ou $\geq 2,60$ mmol/L) foi similar ao descrito acima, mas estatisticamente diferente entre abaloparatida e teriparatida (p=0,0053).

Uma análise de todos os eventos adversos cardíacos demonstrou que, nos doentes tratados com abaloparatida não houve diferença na incidência de alterações cardíacas emergentes do tratamento ou graves, em comparação com os outros grupos de tratamento.

Taxa de abandono do tratamento por eventos adversos

Os TEAE que levaram a descontinuação foram menos frequentes com placebo (6,0%) e teriparatida (6,7%) do que no grupo de abaloparatida (9,8%).

Mortalidade associada a eventos adversos

Foram reportadas oito mortes durante o estudo. Nenhum dos óbitos foi considerado pelos investigadores relacionado com a medicação do estudo. Três óbitos ocorreram no grupo abaloparatida, três no grupo placebo e duas no grupo teriparatida.

6. Avaliação da evidência por *outcome*

O benefício adicional de abaloparatida foi depois analisado para cada medida de resultado (Tabela 16).

Resumo da avaliação da evidência por medida de resultado

Tabela 16 - Tratamento da osteoporose em mulheres pós-menopáusicas com risco muito elevado de fraturas

Medida de resultado	Pontuação	Intervenção	Comparador	Benefício adicional	Motivo/Obs.
Qualidade de vida	9	Abaloparatida	Teriparatida	Não provado	Não avaliado
Estado Funcional (ex. <i>Oswestry disability Index</i>)	9	Abaloparatida	Teriparatida	Não provado	Não avaliado
Fraturas da anca	9	Abaloparatida	Teriparatida	Não provado	Não formalmente testado
Fraturas vertebrais (clínicas)	8	Abaloparatida	Teriparatida	Não provado	Não formalmente testado
Fratura de fragilidade (Global)	6	Abaloparatida	Teriparatida	Não provado	Não formalmente testado
Aumento da DMO	5	Abaloparatida	Teriparatida	Não provado	Não formalmente testado
Mortalidade associada a eventos adversos	9	Abaloparatida	Teriparatida	Não provado	Nº reduzido de eventos
Taxa de abandono por eventos adversos	8	Abaloparatida	Teriparatida	Não provado	Mais eventos na intervenção
Eventos adversos graves	7	Abaloparatida	Teriparatida	Não provado	Taxas semelhantes de EA
Reações adversas de especial interesse (eventos cardiovasculares)	7	Abaloparatida	Teriparatida	Não provado	Taxas semelhantes de EA
Eventos adversos (global)	6	Abaloparatida	Teriparatida	Não provado	Taxas semelhantes de EA

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 fraturas da anca, aumento da DMO e a maioria das medidas de segurança, muito baixa para fraturas de fragilidade (global) e mortalidade por eventos adversos. (Tabela 17).

A qualidade global da evidência foi classificada como muito baixa. Esta classificação significa muito baixa certeza de resultados. Isto significa que a confiança nas estimativas de efeito é muito limitada. O verdadeiro efeito pode ser muito diferente da estimativa de efeito.

Tabela 17 - Avaliação da certeza de resultados para abaloparatida versus teriparatida (estudo ACTIVE 003)

	Risco de viés										
	Geração de sequência	Alocação oculta	Ocultação	Dados de <i>outcome</i> incompletos	Reporte seletivo de <i>outcomes</i>	Outros	Comparação indireta	Imprecisão	Inconsistência	Certeza da evidência	Nº de estudos
QoL (ex. EQ 5D 5L)	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	NA	NA	1
Estado Funcional (ex. <i>Oswestry disability Index</i>)	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	NA	NA	1
Fraturas da anca	Sim	Sim	Não*	Sim	Sim	Não**	Incerto&	Sim	NA	Baixa	
Aumento da DMO	Sim	Sim	Não*	Sim	Sim	Não**	Incerto&	Sim	NA	Baixa	1
Fratura de fragilidade (Global)	Sim	Sim	Não*	Sim	Sim	Não**	Incerto&	Não***	NA	Muito Baixa	1
Fraturas vertebrais (clínicas)	Sim	Sim	Não*	Sim	Sim	Não**	Incerto&	Não***	NA	Muito Baixa	1
Eventos adversos globais	Sim	Sim	Não*	Sim	Sim	Sim	Incerto&	Sim	NA	Baixa	1
Eventos adversos graves	Sim	Sim	Não*	Sim	Sim	Sim	Incerto&	Sim	NA	Baixa	1
Eventos adversos de especial interesse (eventos cardiovasculares)	Sim	Sim	Não*	Sim	Sim	Sim	Incerto&	Sim	NA	Baixa	1
Taxa de abandono da terapêutica por eventos adversos	Sim	Sim	Não*	Sim	Sim	Sim	Incerto&	Sim	NA	Baixa	1
Mortalidade associada a eventos adversos	Sim	Sim	Não*	Sim	Sim	Sim	Incerto&	Não***	NA	Muito Baixa	1

Nota: 'sim' significa ausência de problema no domínio respetivo *Estudo aberto; ** não formalmente testado; ***Intervalo de confiança a 95% inclui o valor nulo ou nº de eventos muito pequeno; # apenas quanto ao *outcome* primário: 16,2% no grupo abaloparatida não fizeram avaliação radiológica pós-tratamento contra 12.6% no placebo e 12.5% no teriparatida. Tendo em conta o baixo número de eventos registados nesse *outcome*, esta diferença pode sobrevalorizar o efeito do teriparatida para esse resultado; & a população selecionada excluiu mulheres enquadradas no risco elevado de fraturas e incluiu mulheres com baixo risco.

8. Avaliação e comentários à evidência submetida

Foi avaliado o benefício adicional de abaloparatida para “*tratamento da osteoporose em mulheres pós-menopáusicas com risco muito elevado de fraturas.*”

Os critérios de avaliação definidos pelo INFARMED previam a avaliação do benefício adicional de abaloparatida, para o tratamento de mulheres na pós-menopausa com osteoporose grave e risco muito elevado de fratura, em que a intervenção era abaloparatida e o comparador era teriparatida.

O TAIM submeteu o CSR do estudo ACTIVE (BA058-05-003): ensaio de fase 3, multicêntrico, multinacional, em dupla ocultação, controlado por placebo, que comparou a eficácia e segurança de abaloparatida (SC) com teriparatida e placebo, na prevenção de fraturas vertebrais em mulheres pós-menopáusicas com osteoporose grave e risco de fraturas, tratadas em regime ambulatorio e saudáveis. As doentes foram recrutadas em 28 centros de 10 países: Polónia, Brasil, EUA, Dinamarca, República Checa, Estónia, Lituânia, Roménia, Hong Kong e Argentina. A avaliação dos resultados excluindo os centros de investigação 131 e 132 foi realizada a pedido do CHMP devido a possíveis não conformidades com diretrizes de boas práticas clínicas. Foram excluídas 393 mulheres, e os resultados foram reavaliados incluindo apenas 2070 mulheres (adenda ao estudo BA058-05-003) e foram aleatorizadas na proporção de 1:1:1, para receber placebo (n=688), abaloparatida (n=696) e teriparatida (n=686). Este estudo foi considerado relevante para esta avaliação.

O estudo ACTIVE (BA058-05-003) foi um ensaio de fase 3, multicêntrico, multinacional, em dupla ocultação, controlado por placebo, que comparou a eficácia e segurança de abaloparatida (SC) com teriparatida e placebo, na prevenção de fraturas vertebrais em mulheres pós-menopáusicas com osteoporose grave e risco de fraturas, tratadas em regime ambulatorio e saudáveis. As doentes foram recrutadas em 28 centros de 10 países: Polónia, Brasil, EUA, Dinamarca, República Checa, Estónia, Lituânia, Roménia, Hong Kong e Argentina.

A pedido do CHMP devido a possíveis não conformidades com diretrizes de boas práticas clínicas, a avaliação dos resultados foi realizada excluindo os centros de investigação 131 e 132. Foram excluídas 393 mulheres, e os resultados foram reavaliados incluindo apenas 2070 mulheres (adenda ao estudo BA058-05-003).

O estudo incluiu mulheres pós-menopáusicas com idades entre 49 e 86 anos, com densidade mineral óssea (DMO) avaliada por DEXA menor ou igual a -2,5 e maior que -5,0 na coluna lombar ou no colo do fémur e evidência radiográfica de pelo menos duas fraturas vertebrais ligeiras ou pelo menos uma fratura vertebral moderada ou história de fratura de baixo impacto do antebraço, úmero, sacro, bacia, anca, fémur ou tibia nos últimos cinco anos. As mulheres com mais de 65 anos que cumpriam o critério de fratura, mas tinham um T-score menor ou igual a -2,0 e maior que -5,0 também eram elegíveis. As mulheres com mais de 65 anos também eram elegíveis sem o critério fratura desde que a DMO fosse menor ou igual a -3,0 e maior que -5,0.

Foram excluídas as mulheres com mais de quatro fraturas vertebrais ligeiras a moderadas ou qualquer fratura vertebral grave. Não eram elegíveis as mulheres com evidência de doença óssea metabólica, má absorção ou medicadas com fármacos que interferissem com o metabolismo ósseo. Também foram excluídas as mulheres que tivessem tomado bifosfonatos durante mais de 3 meses nos últimos 5 anos ou denosumab no último ano e mulheres com história de osteossarcoma.

As participantes foram aleatorizadas na proporção de 1:1:1 para receber injeções diárias de abaloparatida 80 µg, placebo ou teriparatida 20 µg. Abaloparatida e o placebo correspondente foram administrados em dupla ocultação, enquanto teriparatida foi administrada de forma não oculta.

A medida de resultado primária de eficácia foi a percentagem de doentes com nova fratura vertebral nos grupos abaloparatida vs. placebo de acordo com o método de *Genant*.

As medidas de resultado de eficácia secundárias incluíram comparações entre os grupos abaloparatida versus placebo para detetar aos 18 meses fraturas não vertebrais incidentes e alteração percentual em relação ao valor basal na DMO que diz respeito a alterações na DMO na anca total, colo do fémur e coluna lombar aos 6, 12 e 18 meses. Outros *endpoints* de eficácia incluíram alterações nos marcadores séricos de remodelação óssea; estes foram avaliados num subconjunto de doentes aos 3, 6 e 12 meses. Os *endpoints* exploratórios pré-especificados (avaliação de fraturas clínicas, incidência e tempo até o evento) incluíram fraturas osteoporóticas maiores (fraturas do braço, punho, anca ou coluna clínica) e fraturas clínicas (todas as fraturas que levariam um a doente a procurar atendimento médico, independentemente do nível de trauma, incluindo fraturas clínicas da coluna vertebral).

A população ITT (intenção de tratar) foi utilizada para todas as avaliações de eficácia exceto para a análise das fraturas vertebrais avaliadas por radiografias da coluna.

Para controlo do erro tipo I no contexto de múltiplos testes de hipóteses recorreu-se uma sequência hierárquica de testagem para os resultados primários e secundários.

No total foram randomizadas 2.017 mulheres que integraram a população de intenção de tratar (ITT), e foram aleatorizadas na proporção de 1:1:1, para receber placebo (n=688), abaloparatida (n=696) e teriparatida (n=686). Completaram o estudo 76,5 % das participantes, sendo que 22,8% no grupo placebo, 27,2% no grupo abaloparatida e 20,4% no grupo teriparatida descontinuaram prematuramente. Os principais motivos de descontinuação foram eventos adversos e a retirada do consentimento.

A população ITT modificada (mITT), incluiu um total de 1.783 participantes, 78,7% dos quais foram incluídos na análise Por Protocolo (PP).

Não foram apresentados resultados comparativos para qualidade de vida e estado funcional (ex. *Oswestry disability Index*).

Não se verificaram fraturas da anca no grupo abaloparatida e teriparatida, durante o estudo. Abaloparatida reduziu significativamente o risco de novas fraturas vertebrais comparativamente ao placebo (0,51% versus 4,17%, respetivamente; $p < 0,0001$) na população mITT, correspondendo a uma redução do risco relativo (RRR) de 88%. Do mesmo modo, o risco de novas fraturas vertebrais ou agravamento de fraturas prévias também foi significativamente menor com abaloparatida do que com placebo (0,51% versus 4,33%, respetivamente, RRR [IC95%] -0,88 [-0,96 a -0,61; $p < 0,0001$]). Teriparatida reduziu significativamente a incidência de novas fraturas vertebrais ou agravamento de fraturas vertebrais prévias comparativamente ao placebo (0,83% versus 4,33%, respetivamente, RRR [IC95%] - 0,81 [-0,93 a -0,50; $p < 0,0002$]). A eficácia da abaloparatida foi comparável à da teriparatida, mas não foram efetuados testes estatísticos comparativos entre estes fármacos.

Relativamente ao tempo até à primeira fratura não vertebral, a razão de riscos de abaloparatida vs. teriparatida foi de 1,30 CI [0,61 a 2,79], sem diferença estatisticamente significativa. A redução de risco absoluto a 19 meses entre os dois fármacos foi de 0,73 (IC 95% -1,1 a 2,48). De notar que como o tempo

até à primeira fratura não vertebral de abaloparatida vs. placebo não teve significado estatístico, a comparação abaloparatida vs. teriparatida não foi formalmente testada devido à estratégia de controlo de I.

O aumento percentual da DMO do fémur total foi superior no grupo abaloparatida versus teriparatida ao mês 6, 12 e 18 ($p < 0,0001$ ao mês 6 e 12; e $p = 0,0211$ ao mês 18). O aumento da DMO do fémur total foi mais rápido com abaloparatida, aproximadamente 6 meses mais célere do que com teriparatida. Quanto à variação da DMO aos 6 meses na anca total, o aumento percentual foi para abaloparatida de 2,038 % (IC95% 1,854 a 2,223) e para a teriparatida 1,425 % (IC95% de 1,247 a 1,602), $p < 0,0001$ (testes de contraste baseados em ANCOVA). A diferença no ganho de DMO também se verificou aos 12 e 18 meses e para avaliação na coluna lombar (exceto aos 18 meses). Estas foram avaliações exploratórias ou sem avaliação formal por estratégia de controlo de erro tipo I.

Este estudo, em virtude da inexistência de ocultação quanto à comparação de interesse (abaloparatida vs. teriparatida) apresenta um risco de viés grave. Adicionalmente, a qualidade da evidência foi reduzida, uma vez que a indicação implica mulheres na menopausa com risco muito elevado de fratura (fraturas graves, recentes ou múltiplas, presença de múltiplos fatores de risco, idade mais avançada ou falência de outras terapêuticas para a osteoporose), no entanto foram excluídas mulheres com mais de 4 fraturas vertebrais ligeiras a moderadas ou qualquer fratura vertebral grave. Para além disso, os critérios de inclusão permitiram a inclusão de mulheres na menopausa sem história de fratura de baixo impacto ou sem especificação de gravidade das fraturas nos últimos 5 anos, o que pode incluir mulheres com risco não muito elevado de fratura e, dessa forma, elegíveis para outro tipo de tratamentos além da teriparatida. Outro aspeto a ter em conta é o facto de todos os resultados comparativos entre abaloparatida e teriparatida não terem sido formalmente testados em consequência da aplicação de estratégia hierárquica de testagem para controlo de erro tipo I. Assim, a evidência comparativa entre abaloparatida e teriparatida que advém do estudo ACTIVE é de confiança muito baixa para efeitos desta avaliação.

Relativamente à segurança, não se identificaram preocupações particulares, nomeadamente na ocorrência de eventos de especial interesse, como eventos cardiovasculares. A descontinuação do tratamento por eventos adversos foi maior com abaloparatida (9,8%) face à teriparatida (6,7%).

Resumo da avaliação global de benefício

Tabela 18 - Resumo da avaliação global de benefício

População	Intervenção	Comparador	Valor Terapêutico Acrescentado
Mulheres pós-menopáusicas com osteoporose grave e risco muito elevado de fraturas	Abaloparatida	Teriparatida	Não demonstrado

9. Valor terapêutico acrescentado

Foi avaliado o benefício adicional de abaloparatida (Eladynos) para “tratamento da osteoporose em mulheres pós-menopáusicas com risco muito elevado de fraturas.”

Concluiu-se que não foi demonstrado valor terapêutico acrescentado de abaloparatida face ao comparador teriparatida. Recomenda-se a sua comparticipação de acordo com a legislação em vigor.

Esta conclusão baseia-se nos seguintes factos:

- O estudo ACTIVE (BA058-05-003) foi um ensaio de fase 3, multicêntrico, multinacional, em dupla ocultação, controlado por placebo, que comparou a eficácia e segurança de abaloparatida (SC) com teriparatida e placebo, na prevenção de fraturas vertebrais em mulheres pós-menopáusicas com osteoporose grave e risco de fraturas. As doentes foram recrutadas em 28 centros de 10 países (Portugal não incluído), os resultados foram reavaliados incluindo apenas 2070 mulheres (adenda ao estudo BA058-05-003) que foram aleatorizadas na proporção de 1:1:1, para receber placebo (n=688), abaloparatida (n=696) e teriparatida (n=686). As participantes foram aleatorizadas na proporção de 1:1:1 para receber injeções diárias de abaloparatida 80 µg, placebo ou teriparatida 20 µg. A abaloparatida e o placebo correspondente foram administrados em dupla ocultação, enquanto teriparatida foi administrada de forma não oculta.
- Não foi possível estimar a razão de riscos para o resultado fraturas da anca por não se terem verificado eventos em ambos os grupos.

- Relativamente ao tempo até à primeira fratura não vertebral, a razão de riscos de abaloparatida vs. teriparatida foi de 1,30 CI [0,61 a 2,79], sem diferença estatisticamente significativa. A redução de risco absoluto a 19 meses entre os dois fármacos foi de 0,73 (IC 95% -1,1 a 2,48).
- Apesar de resultados favoráveis à teriparatida quanto à DMO, outras medidas importantes de eficácia clínica não foram avaliadas.
- Relativamente à segurança, não se identificaram preocupações particulares, nomeadamente na ocorrência de eventos de especial interesse, como eventos cardiovasculares. A descontinuação do tratamento por eventos adversos foi maior com abaloparatida (9,8%) face à teriparatida (6,7%).

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 Eladynos (Abaloparatida) 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

1. Clinical Study Report Addendum, ADDENDUM TO THE FINAL BA058-05-003 STUDY REPORT ANALYSIS OF EFFICACY AND SAFETY EXCLUDING DATA FROM SITES 131 AND 132
2. Clinical Study Report, ABALOPARATIDE-SC, Protocol BA058-05-003, A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBOCONTROLLED, COMPARATIVE PHASE 3 MULTICENTER STUDY TO EVALUATE THE SAFETY AND EFFICACY OF BA058 FOR INJECTION FOR PREVENTION OF FRACTURE IN AMBULATORY POSTMENOPAUSAL WOMEN WITH SEVERE OSTEOPOROSIS AND AT RISK OF FRACTURE, Release date of report: 29 Oct 2015
3. Clinical Study Report, ABALOPARATIDE-SC Protocol BA058-05-005 An Extension Study to Evaluate 24 Months of Standard-of-Care Osteoporosis Management Following Completion of 18 Months of BA058 or Placebo Treatment in Protocol BA058-05-003 Final Report, Release date of report: 19 October 2017