M O N O G R A F I A

EVENITY®

romosozumabe

AMGEN®

MONOGRAFIA EVENITY®

Introdução: carga da osteoporose

Definimos atualmente a osteoporose como uma doença esquelética sistêmica caracterizada por baixa massa óssea e deterioração da microarquitetura do tecido ósseo, com consequente aumento da fragilidade óssea e suscetibilidade à fratura[1] (figura 1). Essa descrição captura a noção de que a **baixa massa óssea é um componente importante do risco de fratura**, mas que outras anormalidades ocorrem no esqueleto, **envolvendo microarquitetura e remodelação óssea, e que propriedades materiais do osso contribuem para a fragilidade esquelética[2]**.

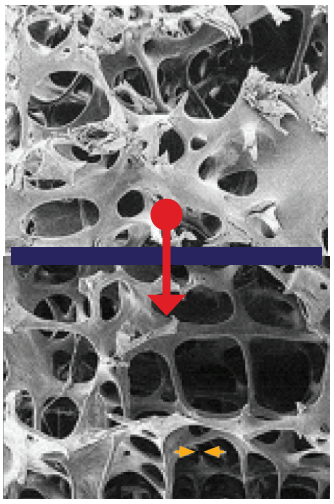
A osteoporose é uma doença silenciosa e assintomática que afeta milhões de idosos. A doença é desproporcionalmente observada em mulheres em todo o mundo[3]. Um estudo randômico realizado no México, Brasil, Argentina, Colômbia, México e Porto Rico com 1.922 mulheres, de 50 anos ou mais, investigou a incidência de osteoporose neste grupo demográfico. Em uma sub-análise, foi observada uma prevalência de até 33,8% de osteoporose em nosso país[4] **. A osteoporose está associada a um alto risco de fraturas de baixa energia do quadril, coluna vertebral, úmero proximal e antebraço. Esse risco aumenta significativamente com a idade, e aproximadamente 90% das fraturas ocorre em pacientes com 60 anos ou mais[5]**. Estima-se que cerca de 8,9 milhões de novas fraturas osteoporóticas ocorram em todo o mundo anualmente, compreendendo 1,6 milhão de fraturas de quadril, 1,7 milhão de fraturas de antebraço e 1,4 milhão de fraturas vertebrais[6].

As fraturas vertebrais são as fraturas osteoporóticas mais frequentes, com um risco maior em mulheres a partir de 50-55 anos e aumentando linearmente com a idade. Elas apresentam consequências importantes: dor lombar, perda de estatura, deformidade (cifose, protrusão abdominal), redução da função pulmonar, diminuição da qualidade de vida e aumento da mortalidade. Além disso, até 20% das mulheres com uma fratura vertebral incidente apresentarão recorrência dessa fratura em um ano[7]. Em nosso meio, o estudo LAVOS encontrou uma prevalência de fraturas vertebrais morfométricas de 14,8% e, extrapolando os dados deste, estima-se em três milhões o número de fraturas vertebrais em mulheres com 50 anos ou mais no Brasil[4].

As fraturas de quadril são o resultado mais devastador da osteoporose e comumente levam à incapacidade física tanto de curto quanto de longo prazo, reduzindo a qualidade de vida e prejudicando a capacidade de viver de forma independente e realizar atividades diárias[8]. De acordo com o Estudo de Validação Brasileira de Osteoporose (BRAVOS), 43,3% dos homens e 31,8% das mulheres que passaram por cirurgia morreram no período de um ano após uma fratura de quadril, em comparação com os 20% a nível mundial[9].

Fraturas osteoporóticas também impõem um grande peso econômico sobre os sistemas de saúde em todo o mundo. No Brasil, o custo anual da osteoporose em 2018 foi de R$1,2 bilhão, sendo que, desse total, R$733,5 milhões foram gastos com perda de produtividade, R$31,9 milhões com medicamentos prescritos, R$45,2 milhões com métodos diagnósticos e R$234 milhões com custos hospitalares[10].

Figura 1. Osteoporose: deterioração da microarquitetura e da resistência óssea[1]



Adaptado de Pedro AO, Plapler P, Szejnfeld VL. Manual brasileiro de osteoporose: orientações práticas para os profissionais de saúde. 1 ed. São Paulo: Editora Clannad; 2021.

Diagnóstico da osteoporose e estratificação de risco de fraturas

Os critérios para o diagnóstico da osteoporose foram recentemente revistos[11]:

1. clinicamente, se houver uma fratura de baixo trauma (ou seja, por fragilidade) na ausência de outra doença óssea metabólica, exceto as fraturas do crânio, face, dedos das mãos e pés;

2. mesmo na ausência de fraturas, com base em um resultado de T-*score* ≤ -2,5 desvios-padrão (DP) obtido em um exame de densitometria óssea (DXA) na coluna lombar (anteroposterior), colo do fêmur, quadril total ou rádio 33%;

3. em pacientes com um escore T-*score* entre -1,0 e -2,5 DP e presença de um risco de fratura acima do limiar de intervenção específico do país utilizando o FRAX® (ferramenta de avaliação de risco de fratura).

O reconhecimento desses três critérios (história de fratura prévia, baixa densidade mineral óssea ao DXA e fatores clínicos de risco modelados no FRAX®) também é um fator prognóstico de fratura futura, e sua oportuna incorporação na estratificação de risco de fraturas representa um dos maiores avanços das recentes atualizações das diretrizes de tratamento de gabaritadas sociedades médicas, como a American Association of Clinical Endocrinology (AACE)[11], Endocrine Society[12] e International Osteoporosis Foundation (IOF)/European Society for Clinical and Economic Evaluation of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO)[13]. **A atual classificação de risco de fraturas nessas novas diretrizes é simples e clara: ajuda a classificar os pacientes em categorias distintas, incluindo risco baixo, alto e muito alto; permite estratégias de tratamento individualizadas, com base na categoria de risco, para que o tratamento possa corresponder à necessidade do paciente; e garante a pacientes com maior risco intervenções com agentes terapêuticos de efeito rápido na redução do risco de fraturas[11-13].**

Uma harmonização da estratificação de risco dessas principais diretrizes é apresentada na abaixo [12-15].

BAIXO RISCO

Todos os fatores

- Idade: pós-menopausa
- Sem fraturas prévias
- T-*score* > -2,5 e baixo risco de fraturas pelo FRAX®

ALTO RISCO

Qualquer fator

- Idade > 65 anos **+**
- Fratura prévia **ou**
- T-*score* ≤ -2.5 **ou**
- T-*score* -1.0 a -2.5 **e** alto risco de fratura no FRAX®

MUITO ALTO RISCO

Um ou mais fatores

- Fratura nos últimos 12 meses
- Múltiplas fraturas
- Fraturas durante tratamento
- Fraturas em uso de medicação que altera o metabolismo ósseo / T-*score* < -3.0
- Muito alto risco de fratura no FRAX®

Harmonização proposta pela Amgen com base nas diretrizes internacionais. Adaptado de Camacho PM, et al. Endocr Pract. 2020 May;26(Suppl 1):1-46. | Shoback D, et al. J Clin Endocrinol Metab. 2020;105(3):1-8. | Eastell R, et al. J Clin Endocrinol Metab. 2019;104:1595-1622. | Kanis JA, et al. Osteoporos Int. 2020;31:1-12.

De acordo com a American Association of Clinical Endrocrinology (AACE), a categoria de muito alto risco inclui pacientes com uma ou mais das seguintes características: fratura recente (por exemplo, nos últimos 12 meses), fraturas durante a terapia aprovada para osteoporose, fraturas múltiplas, fraturas durante o uso de medicamentos que leva à perda massa óssea (por exemplo, glicocorticoides de longo prazo), *T-score* muito baixo (por exemplo, menos de -3,0 DP), alto risco de quedas ou histórico de quedas com lesões e probabilidade de fratura muito alta no FRAX®[14].

Em pacientes com risco muito alto de fraturas, conforme definido anteriormente, esse risco precisa ser reduzido rapidamente. Com agentes antirreabsortivos altamente potentes, a incidência de fratura vertebral é reduzida em cerca de 65% em comparação com o placebo durante o primeiro ano de tratamento[16-17]. **Há robustas evidências indicando que os agentes anabólicos como o romosozumabe produzem uma redução mais rápida e maior no risco de fratura não vertebral, bem como uma maior redução no risco de fratura vertebral em comparação com as terapias antirreabsortivas, além de ganho significativamente maior de densidade mineral óssea[18]. Portanto, as novas diretrizes recomendam o uso de drogas anabólicas como tratamento de primeira escolha dos pacientes com risco muito alto de fraturas e que, almejando um efeito antifratura sustentado, tal terapia seja seguida do uso de potentes agentes antirreabsortivos[11-13]**.

História do desenvolvimento do Evenity® (romosozumabe)

Os agentes farmacológicos disponíveis para o tratamento da osteoporose reduzem o risco de fraturas, mas não podem restaurar a massa baixa e a arquitetura deteriorada do esqueleto de pacientes com doença grave. Os tratamentos mais comumente usados para a osteoporose, entretanto, são medicamentos antirreabsortivos que diminuem a reabsorção óssea, bem como a formação óssea, impedindo sua capacidade de restaurar a microarquitetura do esqueleto. Os análogos do hormônio da paratireoide aumentam a formação óssea, mas também ativam a reabsorção óssea, limitando a resposta anabólica ou de formação óssea[19]. **Assim, o manejo farmacológico ideal da osteoporose deve ter como objetivo diminuir a reabsorção óssea e estimular a formação óssea em todos os envelopes esqueléticos. Tal abordagem não apenas evitará a deterioração estrutural do tecido ósseo como também aumentará substancialmente a massa óssea, levando a uma maior redução do risco de fraturas, particularmente em locais com predomínio de osso cortical[20]**.

A história do romosozumabe, um anticorpo humanizado antiesclerostina, é uma poderosa demonstração de como um profundo entendimento da biologia de doenças genéticas pode levar ao desenvolvimento de medicações que respondem a necessidades terapêuticas não atendidas e resultam em redução da carga de doenças importantes, como a osteoporose. O desenvolvimento do romosozumabe começa com a descoberta da esclerostina, um inibidor chave da formação óssea, feita por grupos que avaliaram pacientes com duas síndromes autossômicas recessivas raras associadas à alta massa óssea[21]. A esclerosteose é uma doença caracterizada por uma massa óssea muito elevada devido a mutações inativadoras do gene SOST no cromossomo 17q21, o gene que codifica a esclerostina. Já os pacientes com Doença de Van Buchem, um distúrbio um pouco menos grave, apresentam uma exclusão não codificadora separada de um gene necessário para a transcrição normal do gene SOST. Casos heterozigotos de ambos os distúrbios têm massa óssea moderadamente alta, sem outras características fenotípicas ou clínicas[21]. **Esses achados estimularam o interesse em explorar o potencial da terapia com antiesclerostina como uma estratégia para aumentar a formação óssea e restaurar a arquitetura esquelética em pacientes com osteoporose. A partir de 2006, tem início uma parceria dos laboratórios AMGEN e UCB, que culmina com um extenso programa de pesquisa de desenvolvimento do romosozumabe, o primeiro agente anabólico ósseo com ação dual, que aumenta a formação óssea e reduz a reabsorção óssea[21].**

Romosozumabe: mecanismo de ação

O romosozumabe é um anticorpo monoclonal que se liga e inibe a esclerostina, atuando como um agente formador de osso com efeito duplo, aumentando a formação óssea e diminuindo a reabsorção óssea. A esclerostina, o produto proteico do gene SOST, que é produzida nos osteócitos, é um inibidor da formação óssea mediada por osteoblastos[22]. O desenvolvimento e a atividade do osteoblasto são regulados em parte pela via de sinalização Wnt. A ativação dessa via de sinalização envolve a ligação de uma proteína Wnt secretada ao seu complexo correceptor, que é composto por um membro da família de receptores *frizzled* (FZD) e um receptor de proteína relacionada ao receptor de lipoproteína de baixa densidade (LRP) (LRP5 ou LRP6). Essa ligação de Wnt aos domínios extracelulares de FZD e LRP ativa os receptores ligados à membrana e **inicia uma cascata de sinalização, que resulta na diferenciação, ativação e formação óssea dos osteoblastos. Essa via também é o alvo de um inibidor da formação óssea secretado por osteócitos, a esclerostina**[23]**.**

Assista ao vídeo sobre o mecanismo de ação de Evenity® (romosozumabe)

A esclerostina é produzida no esqueleto pelos osteócitos e é um regulador negativo da via de sinalização Wnt. Ele inibe o desenvolvimento e a atividade dos osteoblastos ao se ligar ao domínio extracelular de LRP5/6, que geralmente é ocupado por Wnt. Essa ação provoca uma diminuição na sinalização Wnt e limita o acúmulo de massa óssea[22].

Indivíduos com deficiências hereditárias de esclerostina têm alta massa óssea e densidade mineral óssea (DMO) em todo o esqueleto e são resistentes a fraturas[24]. **A administração de um anticorpo de esclerostina, resultando no bloqueio do efeito inibitório da esclerostina na formação óssea, demonstrou aumentar a formação óssea, a DMO e a resistência óssea em vários modelos animais (ratos e macacos normais e com osteoporose)**[25-28]. Os efeitos de formação óssea de romosozumabe foram transitórios (autorreguladores) e ocorrem junto com uma mudança transcricional no osteócito. **A mudança transcricional ocorre inicialmente no osso esponjoso e, posteriormente, no osso cortical**[29].

O romosozumabe aumenta a formação óssea, promovendo a diferenciação de osteoblastos de células osteoprogenitoras e a produção de matriz óssea por osteoblastos maduros. Além disso, o romosozumabe diminui a reabsorção óssea, alterando a expressão de reguladores de osteoclastos, incluindo a diminuição do ligante RANK dos ativadores de osteoclastos (RANKL) e do fator de estimulação de colônia-1 (CSF-1), aumentando, assim, os inibidores de osteoclastos, a osteoprotegerina (OPG) e a via de sinalização induzível Wnt1 (Wisp -1). Esse efeito duplo de aumento da formação óssea e diminuição da reabsorção óssea com romosozumabe melhora a massa óssea, a estrutura e a força[30]**.**

Tabela 1. Resumo da composição e administração do romosozumabe[29,31]

Forma farmacêutica	Solução injetável em embalagens com duas seringas preenchidas contendo 105mg de romosozumabe em 1,17ml cada
Administração	Romosozumabe é administrado por via subcutânea. A administração deve ser realizada por um indivíduo que foi treinado para administrar o produto conforme especificado na bula
Dosagem	A dose recomendada de romosozumabe é de 210mg, administrados com duas seringas preenchidas
Frequência	Uma vez por mês, duas injeções consecutivas
Duração do tratamento	Um ano

Evenity® (romosozumabe). Bula aprovada pela ANVISA em 17/05/2021.

Saiba como deve ser feita a aplicação correta de Evenity® (romosozumabe)

Eficácia e segurança do romosozumabe

O romosozumabe foi avaliado em um programa de desenvolvimento clínico com mais de 14.000 pacientes, projetado para representar o cenário atual da osteoporose e realizado com mulheres na pós-menopausa com osteoporose, mulheres na pós-menopausa com osteoporose e uma fratura por fragilidade anterior, mulheres na pós-menopausa com osteoporose em transição da terapia com bifosfonato. Esse programa forneceu dados sobre romosozumabe contra os comparadores ativos, alendronato e teriparatida, descontinuação de romosozumabe e transição de romosozumabe para denosumabe, alendronato ou ácido zoledrônico[32-37].

A evidência primária para a eficácia de romosozumabe no tratamento da osteoporose em mulheres na pós-menopausa foi fornecida por três estudos (figura 3):

1- Estudo FRAME (*Fracture Study in Postmenopausal Women with Osteoporosis*)[32]: estudo pivotal de fase 3 controlado por placebo em mulheres na pós-menopausa com osteoporose. Avaliou o impacto do romosozumabe na incidência de novas fraturas vertebrais em pacientes ao longo de 12 e 24 meses;

2- Estudo ARCH (*Active-Controlled Fracture Study in Postmenopausal Women with Osteoporosis at High Risk*)[33]: estudo controlado de fase 3 com alendronato em mulheres na pós-menopausa com osteoporose e uma fratura por fragilidade. Avaliou o impacto de romosozumabe vs. alendronato na incidência de nova fratura vertebral e fraturas clínicas em 24 meses;

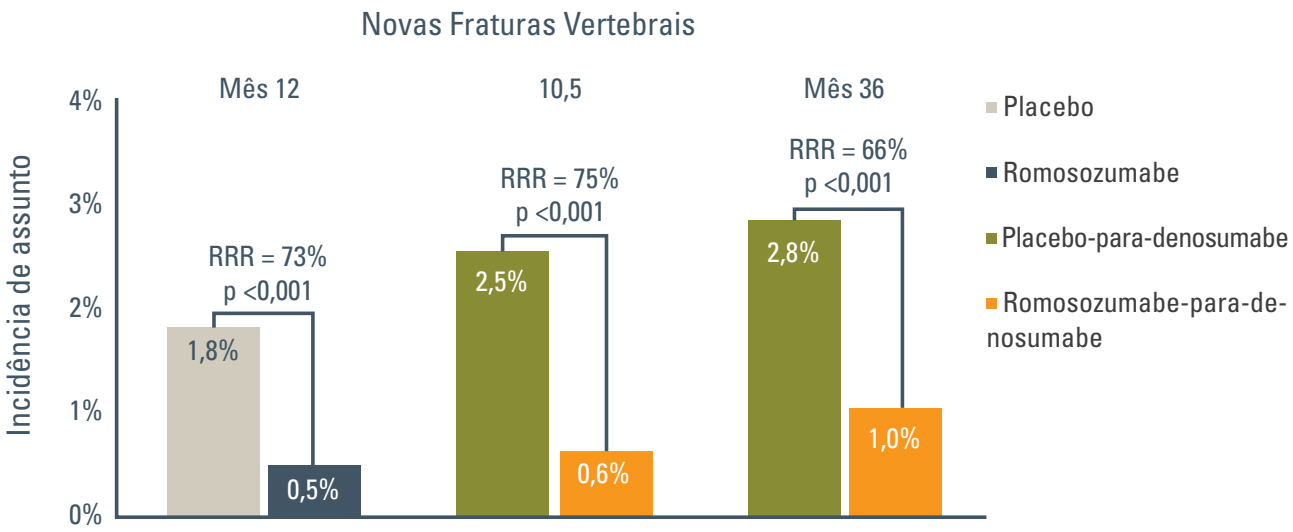
3- Estudo STRUCTURE[34]: estudo avaliou o efeito de romosozumabe comparado com teriparatida em mulheres pós-menopausa com osteoporose em alto risco de fratura previamente tratadas com terapia com bisfosfonatos.

Estudo FRAME

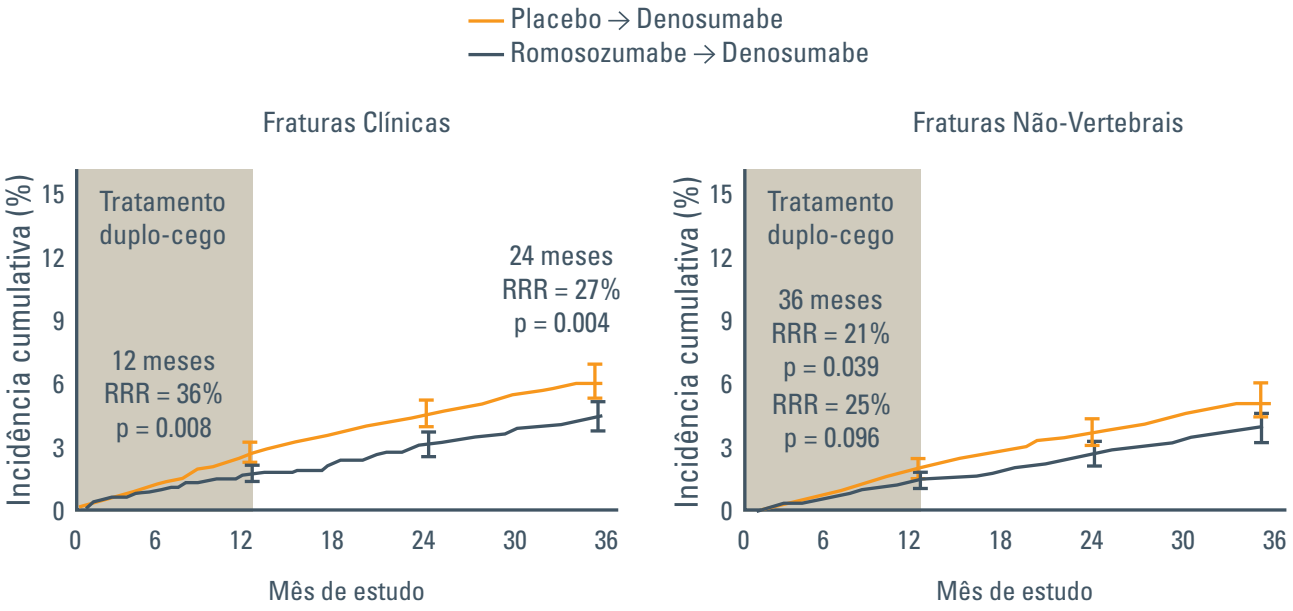
FRAME[32] foi um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, de 7.180 mulheres na pós-menopausa com idades entre 55 e 90 anos (idade média de 70,9 anos). Os *T-scores* médios no momento basal da coluna lombar, do quadril total e do colo femoral foram -2,72, - 2,47 e - 2,75, respectivamente, e 18,3% das mulheres apresentaram fratura vertebral. Elas foram randomizadas para receber injeções subcutâneas de romosozumabe (n = 3589) ou de placebo (n = 3591) uma vez por mês por 12 meses, com suplementação diária de cálcio e de vitamina D. Depois de um período de tratamento de 12 meses, as mulheres dos dois grupos fizeram a transição para denosumabe subcutâneo 60mg (aberto) a cada seis meses, durante 12 meses adicionais. Os desfechos coprimários de eficácia foram a incidência de novas fraturas vertebrais até o mês 12 e até o mês 24. Os desfechos secundários de eficácia, avaliados durante 24 meses, incluíram a incidência de fraturas clínicas (todas as fraturas sintomáticas, incluindo fraturas não vertebrais e vertebrais dolorosas), fraturas não vertebrais, fraturas vertebrais novas ou com piora, fraturas não vertebrais, fraturas do quadril e alteração percentual dos níveis basais de DMO na coluna lombar, quadril total e colo femoral. O romosozumabe atingiu ambos os desfechos coprimários ao reduzir significativamente o risco de novas fraturas vertebrais em comparação com o placebo no mês 12 (redução de 73% [HR = 0,27; IC 95%: 0,16–0,47) e no mês 24 (redução de 75% em comparação com placebo/denosumabe [HR = 0,25; IC 95%: 0,16–0,40]). O romosozumabe também reduziu significativamente o risco de fraturas clínicas (fratura não vertebral e fratura vertebral sintomática) em 36% (HR = 0,64, IC 95%: 0,46–0,89; p = 0,008) e 33% (HR = 0,67, IC 95%: 0,52–0,87; valor nominal de p = 0,002; valor de p ajustado = 0,096) em comparação com placebo em 12 e placebo/denosumabe em 24 meses, respectivamente. Quanto à redução no risco de fratura não vertebral em 24 meses: 96 de 3.589 pacientes [2,7%] no

grupo de romosozumabe e 129 de 3.591 [3,6%] no grupo de placebo (razão de risco = 0,75; IC de 95%: 0,57–0,97; nominal *p* = 0,03; *p* ajustado = 0,06). Não houve diferença significativa no risco de fratura não vertebral após 24 meses entre o grupo que originalmente recebeu romosozumabe e o grupo que originalmente recebeu placebo (redução de risco de 25; HR = 0,75; IC 95%: 0,57–0,97; *p* ajustado = 0,06), mas o estudo mostrou heterogeneidade geográfica nos resultados. Apesar do delineamento aleatório do estudo, os indivíduos recrutados na América do Sul representam um risco significativamente menor de fratura estimado no FRAX® do que o resto do mundo. Essa heterogeneidade pode explicar a falta de eficácia na redução de risco de fratura não vertebral no FRAME porque, quando a coorte sul-americana não foi incluída em uma análise de subgrupo pré-especificada, a eficácia na redução do risco de fraturas não vertebrais foi demonstrada com redução estatisticamente significativa de 42%[38].

Figura 2. Redução de fraturas com o Romosozumabe[39]



Adaptado de: Lewiecki EM, Dinavahi RV, Lazaretti-Castro M et al. One Year of Romosozumab Followed by Two Years of Denosumab Maintains Fracture Risk Reductions: Results of the FRAME Extension Study. J Bone Miner Res. 2019;34(3):419-428.



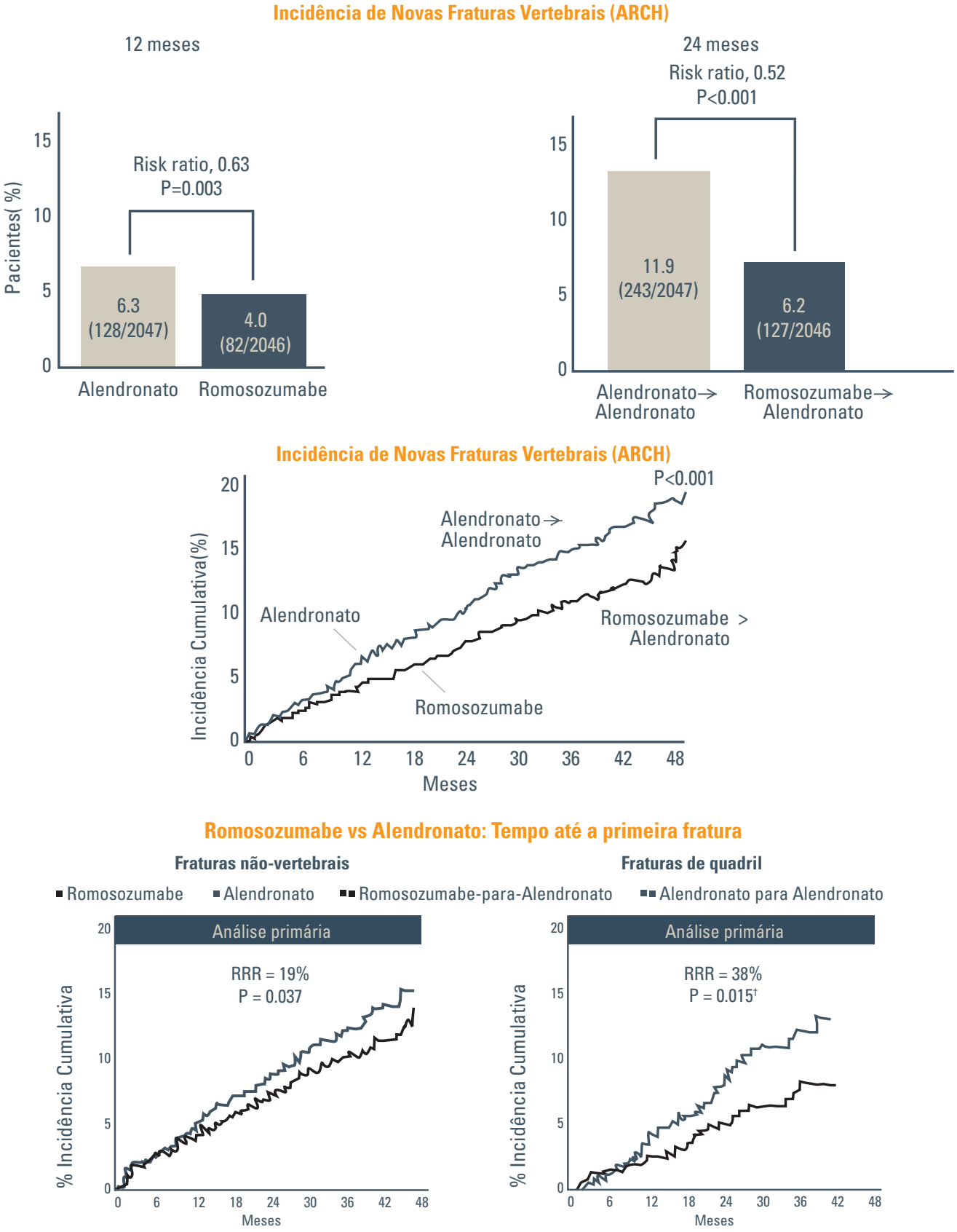
Adaptado de: Lewiecki EM, Dinavahi RV, Lazaretti-Castro M et al. One Year of Romosozumab Followed by Two Years of Denosumab Maintains Fracture Risk Reductions: Results of the FRAME Extension Study. J Bone Miner Res. 2019;34(3):419-428.

Nesse estudo, em relação ao placebo, o romosozumabe aumentou significativamente a densidade mineral óssea em seis meses, e em 12 meses a variação percentual da linha de n foi maior com romosozumabe na coluna lombar em 13,3% (IC 95%, 11,9 a 14,7), no quadril total em 6,9% (IC 95%, 5,6 a 8,1), e no colo femoral em 5,9% (IC 95%, 4,3 a 7,4), com $p < 0,001$ para todas as comparações. A densidade mineral óssea (DMO) continuou a aumentar no grupo do romosozumabe após a transição para o denosumabe ($p < 0,001$ para todas as comparações entre o grupo que recebeu originalmente o romosozumabe e o grupo que recebeu originalmente o placebo) (figura 4). Esses efeitos consistentes na DMO ocorreram independentemente da idade, da área geográfica e dos níveis basais de DMO[38].

Estudo ARCH

ARCH[33] foi um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por alendronato, de 4.093 mulheres na pós-menopausa com idades entre 55 e 90 anos (idade média de 74,3 anos), com acompanhamento médio de 33 meses. Os valores médios basais do T-score da coluna lombar, do quadril total e do colo femoral foram -2,96, -2,80 e -2,90, respectivamente; 96,1% das mulheres tiveram fratura vertebral prevalente e 99,8% das mulheres apresentaram alguma fratura anteriormente. As mulheres foram randomizadas (1:1) para receber injeções subcutâneas mensais de romosozumabe (n = 2046) ou alendronato semanal oral (n = 2047) durante 12 meses, com suplementação diária de cálcio e vitamina D. Depois de um período de 12 meses de tratamento, as mulheres nos dois grupos passaram a receber alendronato e permaneceram mascaradas quanto ao tratamento na fase inicial do estudo (fase cega). A análise primária foi realizada quando todas as mulheres completaram a consulta do mês 24 do estudo e as fraturas clínicas foram confirmadas em, pelo menos, 330 mulheres, que ocorreram após um período médio de 33 meses do estudo. Os desfechos primários de eficácia foram a incidência de uma nova fratura vertebral até o mês 24 e a incidência de fratura clínica na análise primária. Os desfechos secundários de eficácia incluíram a incidência de fraturas não vertebrais, fraturas do quadril e fraturas não vertebrais maiores na análise primária, além da alteração percentual dos níveis basais de DMO na coluna lombar, quadril total e colo femoral no mês 12 e no mês 24. Aos 12 meses, uma redução relativa no risco de fratura vertebral de 37% foi observada com romosozumabe versus alendronato (figura 5). O risco de fratura vertebral foi 48% menor em 24 meses nas mulheres que tomaram romosozumabe nos primeiros 12 meses em comparação com o grupo que recebeu alendronato durante o ano 1 (6,2% vs. 11,9%), demonstrando novamente que o benefício da fratura vertebral proporcionado pela terapia anabólica persistiu após a transição para um agente antirreabsortivo. A redução de 26% no risco de fratura não vertebral com romosozumabe em 12 meses não foi estatisticamente significativa. No entanto, na análise primária (mediana de 2,7 anos nesse estudo conduzido por eventos), o risco de fratura não vertebral foi reduzido em 19% ($p = 0,037$), o risco de fratura clínica foi reduzido em 28% ($p \leq 0,001$) e o risco de fratura no quadril em 38% ($p = 0,015$) no grupo do romosozumabe em comparação ao grupo do alendronato. As alterações na DMO foram muito maiores em 12 meses com o romosozumabe em comparação com alendronato, com ganhos de 13,7% na coluna lombar (diferença de 8,7% em relação ao alendronato), 6,2% no quadril total (diferença de 3,3%) e 4,9% no colo femoral (diferença de 3,2%), diferença essa que permaneceu durante todo o estudo.

Figura 3. Redução de fraturas com o Romosozumabe[33]

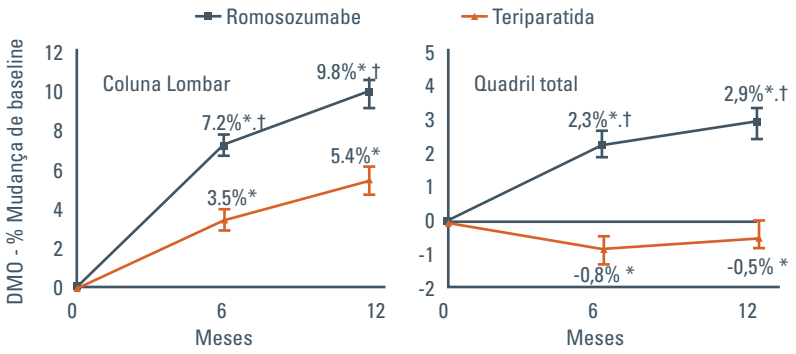


Adaptados de: Saag KG, Petersen J, Brandi ML et al. Romosozumab or alendronate for fracture prevention in women with osteoporosis. N Engl J Med. 2017;377:1417-1427.

Estudo STRUCTURE

STRUCTURE[34] foi um estudo randomizado e aberto com 436 mulheres na pós-menopausa de 56 a 90 anos (idade média de 71,5 anos) que avaliou mulheres com osteoporose em transição do tratamento com bifosfonato para o romosozumabe. Esse estudo avaliou as alterações da DMO com densitometria durante 12 meses de tratamento com o romosozumabe, comparado a 12 meses de tratamento com teriparatida. O estudo também avaliou a força do quadril estimada pela análise de elementos finitos (FEA, finite element analysis) em 12 meses, usando imagens quantitativas de tomografia computadorizada. No mês 12, o romosozumabe aumentou a DMO em 9,8% (95% IC: 9,0–10,5) na coluna lombar, 2,9% (95% IC: 2,5–3,4) no quadril total e 3,2% (95% IC: 2,6–3,8) no colo femoral. As diferenças de DMO entre os grupos de tratamento em 12 meses, em comparação com a teriparatida, foram de 4,4% na coluna lombar (95% IC: 3,4–5,4), 3,4% no quadril total (95% IC: 2,8–4,0) e 3,4% no colo femoral (95% IC: 2,6–4,2; valor de $p < 0,0001$ para todas as comparações). Maiores ganhos na mudança percentual da linha de base na força do quadril (estimativa feita pela análise de elemento finito) foram observados no grupo do romosozumabe em comparação ao grupo da teriparatida no mês 6 (2,1% vs. -1,0%, respectivamente) e no mês 12 (2,5% vs. -0,7%, respectivamente; $p < 0,0001$ entre os grupos de tratamento).

Figura 4. Ganho de DMO com o Romosozumabe[33]



Adaptado de: Langdahl BL, Libanati C, Crittenden DB et al. Romosozumab (sclerostin monoclonal antibody) versus teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis transitioning from oral bisphosphonate therapy: a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet. 2017;390:1585-1594.

Em termos de segurança clínica, os eventos adversos relatados nos estudos FRAME[32] foram bem equilibrados entre os grupos de tratamento, assim como a incidência de eventos classificados como osteoartrite, hiperostose, câncer, hipersensibilidade e eventos cardiovasculares graves adjudicados; houve dois casos de osteonecrose da mandíbula (um evento ocorreu após 12 meses de tratamento com romosozumabe e o outro após 12 meses de tratamento com romosozumabe e uma dose de denosumabe) e um caso de fratura femoral atípica (correu 3,5 meses após a primeira dose de romosozumabe) no grupo do romosozumabe[32].

No estudo ARCH[33], as taxas gerais de eventos adversos não cardiovasculares (CV) e eventos adversos graves foram similares entre os grupos de romosozumabe e alendronato durante o período duplo-cego de 12 meses. Nesse período, um aumento na incidência de eventos adversos cardiovasculares graves (EAGs-CV) foi observado em 50 de 2.040 (2,5%) pacientes tratados com romosozumabe *versus* 38 de 2.014 (1,9%) pacientes tratados com alendronato, mas as diferenças em EAGs-CV não foram estatisticamente significativas[33].

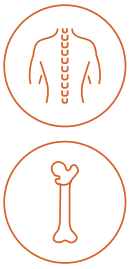
Como a esclerostina é expressa em pequenas quantidades no tecido do músculo liso vascular, um processo de julgamento formal foi estabelecido para revisar e decidir todos os EAGs-CV nos estudos FRAME e ARCH. O comitê de julgamento de cardiologistas especialistas também realizou uma análise *post hoc* comparando as taxas de eventos cardíacos adversos maiores (MACE), consistindo em acidente vascular cerebral (AVC) não fatal, infarto miocárdico

(IM) e mortes cardiovasculares[38]. No FRAME, ao longo de 12 meses, EAGs-CV ocorreram em 1,5% dos grupos de tratamento com romosozumabe e placebo[31], e MACE foi observado em 0,8% de cada grupo[39]. Contudo, após 12 meses de terapia em ARCH, os EAGs-CV julgados ocorreram mais frequentemente com romosozumabe (2,5%) do que com alendronato (1,9%; razão de chances de 1,31; IC 95%: 0,85–2,00)[31]. MACEs ocorreram em 41 indivíduos (2,0%) com romosozumabe e 21 (1,1%) com alendronato, resultando em uma razão de risco de 1,87 (IC 95% 1,11,3–14)[40]. Em contraste com as diferenças nos eventos CV isquêmicos, as incidências de insuficiência cardíaca, revascularização não coronariana e eventos isquêmicos vasculares periféricos sem necessidade de revascularização foram numericamente menores no grupo romosozumabe[33]. A diferença no evento CV isquêmico entre os dois grupos de tratamento ocorreu durante os primeiros três meses no estudo ARCH e não progrediu com o tratamento de longo prazo ou na transição para o alendronato, e as análises de subgrupo não identificaram um subconjunto de pacientes que eram particularmente suscetíveis aos riscos CV observados[39]. A redução estimada de 45% no subgrupo de eventos MACE para alendronato *vs*. placebo está fora dos limites de confiança para estudos anteriores, sugerindo fortemente que a diferença com alendronato em ARCH pode ser ao acaso e que os valores nominais de *p* e limites de confiança para a diferença subestimam a probabilidade de que a diferença seja devida ao acaso[39]. A ausência de um efeito em um ensaio controlado por placebo de romosozumabe e o fato de que as taxas de DCV não mudam quando o romosozumabe é descontinuado reduzem substancialmente a probabilidade de que a diferença seja atribuível ao romosozumabe e aumentam ainda mais a probabilidade de que a diferença seja devido ao acaso. Juntos, esses outros dados indicam que a diferença nas taxas de DCV entre o alendronato e o romosozumabe no estudo ARCH é provavelmente devido ao acaso[39].

Tratamento sequencial

O tratamento com romosozumabe deve ser seguido de um medicamento antirreabsortivo para prevenir a perda rápida da DMO que ocorre quando o romosozumabe é finalizado, após o 12º mês[31]. Além disso, os resultados dos estudos pivotais do romosozumabe demonstram que, quando o tratamento anabólico é seguido por terapia antirreabsortiva, a proteção contra fraturas na sequência terapêutica é potencializada nos pacientes inicialmente randomizados para medicação anabólica. **Na extensão do estudo FRAME, em pacientes randomizados para tratamento com romosozumabe seguido por dois anos de tratamento com denosumabe, as reduções do risco de fratura durante os três anos completos de terapia foram semelhantes em comparação com o grupo que originalmente recebeu placebo seguido por dois anos de denosumabe[40]. O estudo também demonstrou uma eficácia antifratura em pacientes testados randomicamente com romosozumabe *versus* alendronato, seguidos de aplicação somente de alendronato um ano antes da pesquisa, talvez até com um efeito crescente contra a fratura observada durante o período antirreabsortivo após a administração de romosozumabe[33].**

As sequências de tratamento começando com agentes anabólicos seguidas de antirreabsortivo também fornecem ganhos substanciais de DMO. Com um ano de romosozumabe seguido por um ano de denosumabe, o ganho total de DMO na coluna lombar foi de 17,6% e, no quadril total, de 8,8%[32], semelhantes a sete anos de tratamento com denosumabe isoladamente[40]. Maximizar a DMO em pacientes com risco muito alto de fratura é claramente uma meta importante do tratamento. O risco subsequente de fratura vertebral e não vertebral é significativamente minimizado em pacientes que atingiram *T-scores* totais do quadril acima de -2,5 DP durante o tratamento antiosteoporose, segundo dados da Força-Tarefa *Treat-to Target*, da *American Society of Bone and Mineral Research* (ASBMR)[41].



Com um ano de romosozumabe seguido por um ano de denosumabe, o ganho total de DMO na **coluna lombar foi de 17,6%** e, no **quadril total, de 8,8%[32], equivalente a aproximadamente sete anos de tratamento com denosumabe isoladamente[40]**

Conclusões

Há uma clara necessidade médica não atendida em mulheres com osteoporose em risco muito alto de fratura no que tange a maiores ganhos de DMO e redução rápida do risco de fraturas, especialmente as não vertebrais. **Uma vez que uma mulher tem sua primeira fratura devido à osteoporose, ela passa a ter cinco vezes mais chance de fraturar novamente em um ano – e esse risco permanece elevado com o tempo[42]. Além disso, após uma fratura de quadril, uma em cinco pacientes morre dentro de um ano[43]. Supõe-se que os profissionais de saúde usarão romosozumabe nessa população de altíssimo risco de fraturas[43].**

A eficácia antifratura do romosozumabe também se manteve em longo prazo após a transição para a terapia antirreabsortiva[32]. **Esse é o primeiro grande programa de osteoporose a mostrar eficácia antifratura em uma variedade de locais anatômicos (vertebrais, clínicos e não vertebrais, incluindo fraturas de quadril) em comparação com o alendronato, a terapia antirreabsortiva mais comumente usada.** As reduções no risco de fratura são clinicamente significativas e importantes para mulheres com risco muito alto de fratura. **Por meio de seu mecanismo de ação duplo, o romosozumabe aumenta rapidamente a DMO na coluna lombar e no quadril, começando aos seis meses; esses ganhos foram superiores ao alendronato e à teriparatida ao longo de 12 meses de terapia e continuaram a aumentar quando os pacientes fizeram a transição para a terapia antirreabsortiva. O romosozumabe reduziu rapidamente as fraturas em 12 meses. Em resumo, o romosozumabe pode beneficiar esses pacientes que precisam de um agente formador de ossos para reduzir rapidamente o risco de fratura[44].**

Referências

1. Anonymous. Consensus Development Conference. Diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis. Am J Med. 1993;94:646-50. 2. Klibanski A, Adams-Campbell L, Bassford T et al. NIH consensus development panel on osteoporosis prevention, diagnosis and treatment. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. JAMA. 2001;285:785-795. 3. Svedbom A, Hernlund E, Ivergard M et al. Osteoporosis in the European Union: a compendium of country specific reports. Arch Osteoporos. 2013;8:137. 4. Clark P, Cons-Molina F, Deleze M et al. A prevalência de fraturas vertebrais radiográficas em países latino-americanos: o Estudo Latino-Americano de Osteoporose Vertebral (LAVOS). Osteoporos Int. 2009;20(2):275-82. 5. Pinheiro Mde M, Eis SR. Epidemiology of osteoporotic fractures in Brazil: what we have and what we need. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2010;54(2):164-70. 6. Kim SH, Meehan JP, Blumenfeld T, Szabo RM. Hip fractures in the United States: 2008 nationwide emergency department sample. Arthritis Care Res (Hoboken). 2012;64:751-757. 7. Johnell O, Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. Osteoporos Int. 2006;17:1726-1733. 8. Triantafyllopoulos IK, Lambropoulou-Adamidou K, Nacopoulos CC et al. EMAS position statement: the management of postmenopausal women with vertebral osteoporotic fracture. Maturitas. 2014;78(2):131-7. 9. Ferrari S, Reginster JY, Brandi ML et al. Unmet needs and current and future approaches for osteoporotic patients at high risk of hip fracture. Arch Osteoporos. 2016;11(1):37. 10. Albergaria, BH., Zerbini, C.A.F., Szejnfeld, V.L. et al. An updated hip fracture incidence rate for Brazil: the Brazilian Validation Osteoporosis Study (BRAVOS). Arch Osteoporos 17, 90 (2022). https://doi.org/10.1007/s11657-022-01127-4. 11. Aziziyeh R, Amin M, Habib M et al. The burden of osteoporosis in four Latin American countries: Brazil, Mexico, Colombia, and Argentina. J Med Econ. 2019;22(7):638-644. 12. Camacho PM, Petak SM, Binkley N et al. American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology Clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis - 2020 update executive summary. Endocr Pract. 2020;26(5):564-570. 13. Shoback D, Rosen CJ, Black DM et al. Pharmacological management of osteoporosis in postmenopausal women: an Endocrine Society guideline update. J Clin Endocrinol Metab. 2020;105(3):1-8. 14. Kanis JA, Harvey NC, McCloskey E et al. Algorithm for the management of patients at low, high and very high risk of osteoporotic fractures. Osteoporos Int. 2020;31(1):1-12. 15. AACE: Camacho PM, et al. Endocr Pract. 2020 May;26(Suppl 1):1-46. 16. Eastell R, et al. Pharmacological Management of Osteoporosis in Postmenopausal Women: An Endocrine Society* Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2019;104:1595-1622. 17. Black DM, Delmas PD, Eastell R et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med. 2007;356:1809-1822. 18. Cosman F. Anabolic therapy and optimal treatment sequences for patients with osteoporosis at high risk for fracture. Endocr Pract. 2020;26(7):777-786. 19. McClung MR. Romosozumab for the treatment of osteoporosis. Osteoporos Sarcopenia. 2018;4(1):11-15. 20. Appelman-Dijkstra NM, Papapoulos SE. Sclerostin inhibition in the management of osteoporosis. Calcif Tissue Int. 2016;98(4):370-80. 21. van Lierop AH, Appelman-Dijkstra NM, Papapoulos SE. Sclerostin deficiency in humans. Bone. 2017;96:51-62. 22. Baron R, Kneissel M. WNT signaling in bone homeostasis and disease: from human mutations to treatments. Nat Med. 2013;19:179-192. 23. Baron R, Rawadi G. Targeting the Wnt/beta-catenin pathway to regulate bone formation in the adult skeleton. Endocrinology. 2007;148:2635-2643. 24. Hamersma H, Gardner J, Beighton P. The natural history of sclerosteosis. Clin Genet. 2003;63:192-197. 25. Li X, Ominsky MS, Warmington KS et al. Increased bone formation and bone mass induced by sclerostin antibody is not affected by pretreatment or cotreatment with alendronate in osteopenic, ovariectomized rats. Endocrinology. 2011;152:3312-3322. 26. Ominsky MS, Vlasseros F, Jolette J et al. Two doses of sclerostin antibody in cynomolgus monkeys increases bone formation, bone mineral density, and bone strength. J Bone Miner Res. 2010;25:948-959. 27. Ominsky MS, Brown DL, Van G et al. Differential temporal effects of sclerostin antibody and parathyroid hormone on cancellous and cortical bone and quantitative differences in effects on the osteoblast lineage in young intact rats. Bone. 2015;81:380-391. 28. Ominsky MS, Boyd SK, Varela A et al. Romosozumab improves bone mass and strength while maintaining bone quality in ovariectomized cynomolgus monkeys. J Bone Miner Res. 2017;32:788-801. 29. Taylor S, Ominsky MS, Hu R et al. Time-dependent cellular and transcriptional changes in the osteoblast lineage associated with sclerostin antibody treatment in ovariectomized rats. Bone. 2016;84:148-159. 30. EVENITY® (romosozumabe). Bula aprovada pela ANVISA em 17/05/2021. 31. McClung MR, Grauer A, Boonen S et al. Romosozumab in postmenopausal women with low bone mineral density. N Engl J Med. 2014;370:412-420. 32. EVENITY® (romosozumabe). Bula aprovada pela ANVISA em 17/05/2021. 33. Cosman F, Crittenden DB, Ferrari S, Khan A, Lane NE, Lippuner K, Matsumoto T, Milmont CE, Libanati C, Grauer A. FRAME Study: The Foundation Effect of Building Bone With 1 Year of Romosozumab Leads to Continued Lower Fracture Risk After Transition to Denosumab. J Bone Miner Res. 2018 Jul;33(7):1219-1226. doi: 10.1002/jbmr.3427. Epub 2018 May 17. PMID: 29573473. 34. Saag KG, Petersen J, Brandi ML et al. Romosozumab or alendronate for fracture prevention in women with osteoporosis. N Engl J Med. 2017;377:1417-1427. 35. Langdahl BL, Libanati C, Crittenden DB et al. Romosozumab (sclerostin monoclonalantibody) versus teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis transitioning from oral bisphosphonate therapy: a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet. 2017;390:1585-1594. 36. McClung MR, Brown JP, Diez-Perez A et al. Effects of 24 months of treatment with romosozumab followed by 12 months of denosumab or placebo in postmenopausal women with low bone mineral density: a randomized, double-blind, phase 2, parallel group study. J Bone Miner Res. 2018;33(8):1397-1406. 37. McClung MR, Bolognese MA, Brown JP et al. A single dose of zoledronate preserves bone mineral density for up to 2 years after a second course of romosozumab. Osteoporos Int. 2020;31(11):2231-2241. 38. Cosman F, Crittenden DB, Ferrari S et al. Romosozumab FRAME Study: a post hoc analysis of the role of regional background fracture risk on nonvertebral fracture outcome. J Bone Miner Res. 2018;33:1407-16. 39. Cummings SR, McCulloch C. Explanations for the difference in rates of cardiovascular events in a trial of alendronate and romosozumab. Osteoporos Int. 2020;31:1019-1021. 40. Lewiecki EM, Dinavahi RV, Lazaretti-Castro M et al. One year of romosozumab followed by two years of denosumab maintains fracture risk reductions: results of the FRAME Extension study. J Bone Miner Res. 2019;34:419-428. 41. Langdahl B. Treatment of postmenopausal osteoporosis with bone-forming and antiresorptive treatments: combined and sequential approaches. Bone. 2020;139:115516. 42. van Geel TA, van Helden S, Geusens PP, Winkens B, Dinant GJ. Clinical subsequent fractures cluster in time after first fractures. Ann Rheum Dis. 2009;68:99-102. 43. Osnes EK, Lofthus CM, Meyer HE et al. Consequences of hip fracture on activities of daily life and residential needs. Osteoporos Int. 2004;15:567-574. 44. Takada J, Dinavahi R, Miyauchi A, et al. Relationship between P1NP, a biochemical marker of bone turnover, and bone mineral density in patients transitioned from alendronate to romosozumab or teriparatide: a post hoc analysis of the STRUCTURE trial [published correction appears in J Bone Miner Metab. 2020 Mar 20;:]. J Bone Miner Metab. 2020;38(3):310-315.

Copyright© 2023 by DOC. Todas as marcas contidas nesta publicação, desenvolvida exclusivamente pela DOC para o laboratório Amgen, bem como os direitos autorais incidentes, são reservados e protegidos pelas leis 9.279/96 e 9.610/98. É proibida a reprodução total ou parcial, por quaisquer meios, sem autorização prévia, por escrito, da DOC. Publicação destinada à classe médica. O conteúdo deste material é de responsabilidade de seu autor, não refletindo necessariamente a opinião da Amgen.

EVENITY®: PRIMEIRO E ÚNICO FORMADOR ÓSSEO COM EFEITO DUPLO[1,2,4]

EVENITY® aumenta a formação óssea ao mesmo tempo que diminui a reabsorção óssea[1]

Imagem ilustrativa.

Mecanismo de AÇÃO INOVADOR[2]

Considere começar EVENITY® para reduzir rapidamente[$] o risco de novas fraturas em seus pacientes[2]

Mais rápido[1,3,4*]

Constrói ossos novos, mais resistentes**, em apenas 12 meses[1]

Redução superior[2]

Maior redução do risco de fratura nos seguintes sítios avaliados: coluna lombar, quadril total e colo femoral, em comparação com alendronato[2]

EVENITY® entrega todo o seu benefício em apenas 12 doses[1]

1 DOSE (2 INUEÇÕES) 1X POR MÊS

POR 12 MESES

E então transicione para um agente antirreabsortivo como Prolia®[3,4]

Adaptado de: referência 1

$ Em 1 ano | * Aumento da DMO
** Em comparação com teriparatida

Referências: 1. EVENITY (romosozumabe). Bula aprovada pela Anvisa em 03/04/2024. **2.** Saag KG, Petersen J, Brand ML, et al. Romosozumabe or Alendronate for Fracture Prevention in Women with Osteoporosis. N Engl J Med. 2017;377(15):1417-27. **3.** Kanis JA, Harvey NC, McCloskey. Algorithm for the management of patients at low, high and very high risk of osteoporotic fractures. Osteoporosis International (2020) 31:1-12. **4.** Langdahl BL, et al. Lancet 2017;390:1585-1594.

EVENITY® (romosozumabe). INDICAÇÕES: indicado para o tratamento da osteoporose em mulheres na pós-menopausa com alto risco de fratura, definido como histórico de fratura osteoporótica ou múltiplos fatores de risco para fratura; ou pacientes que falharam ou são intolerantes a outra terapia de osteoporose disponível. **CONTRAINDICAÇÕES:** O EVENITY é contraindicado em pacientes com hipocalcemia não corrigida e em pacientes com hipersensibilidade clinicamente significativa conhecida para romosozumabe ou para qualquer componente da formulação do produto. **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES:** a hipocalcemia transiente foi observada em pacientes que receberam o EVENITY. Os pacientes devem ser adequadamente suplementados com cálcio e vitamina D. Reações de hipersensibilidade clinicamente significativas, incluindo angioedema, eritema multiforme e urticária, ocorreram no grupo EVENITY nos estudos clínicos. Se ocorrer uma reação anafilática ou outra reação alérgica clinicamente significativa, inicie o tratamento adequado e interrompa o uso do EVENITY. Em dois testes grandes e controlados de fratura do EVENITY para o tratamento de osteoporose em mulheres na pós-menopausa, eventos cardiovasculares de infarto do miocárdio (IM) e derrame foram considerados posteriormente. EVENITY não deve ser iniciado em pacientes que sofreram infarto do miocárdio ou derrame no ano anterior. Considere o risco-benefício em pacientes com maior risco de IM ou derrame. Os pacientes devem ser instruídos a observar os sintomas de IM e derrame e a procurar atendimento médico imediato, se os sintomas ocorrerem. Se um paciente apresentar infarto do miocárdio ou derrame durante o tratamento, considere a interrupção do EVENITY. Pacientes com suspeita de ter ou que desenvolvem osteonecrose de mandíbula enquanto no tratamento com o EVENITY devem receber tratamento de um dentista ou de um cirurgião oral. A interrupção do tratamento com EVENITY deve ser considerada, de acordo com a avaliação de risco-benefício individual. Qualquer paciente que apresentar dor nova ou incomum na coxa, quadril ou virilha, deve ser suspeito de ter uma fratura atípica e deve ser avaliado para descartar uma fratura femoral incompleta. O paciente que apresentar uma fratura atípica do fêmur também deve ser avaliado com relação a sintomas e sinais de fratura no membro contralateral. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** Nenhum estudo de interação medicamentosa foi realizado com o EVENITY. **POSOLOGIA:** a dose recomendada de EVENITY é de 210 mg, administrada de forma subcutânea. Administre o EVENITY uma vez por mês para 12 doses. Se a dose de EVENITY for perdida, administre-a assim que puder ser reagendada. Depois disso, o EVENITY pode ser programado todos os meses a partir da data da última dose. São necessárias duas seringas separadas (e duas injeções subcutâneas) para administrar a dose total de 210 mg de EVENITY. Injete duas seringas preenchidas de 105 mg/1,17 mL, uma após a outra. A administração deve ser feita por uma pessoa adequadamente treinada em técnicas de injeção. É importante que você ou o seu cuidador não administre a injeção se não tiver recebido treinamento do médico ou profissional de saúde. Administre o EVENITY no abdômen, na coxa ou no braço de forma subcutânea. Se desejar usar o mesmo local de injeção, certifique-se de que não seja o mesmo ponto no local de injeção usado para uma injeção anterior. Não injete em áreas em que a pele está sensível, com hematomas, vermelha ou rígida; **REAÇÕES ADVERSAS:** muito comuns: infecção viral do trato respiratório superior, artralgia; comuns: erupção, dermatite, dor de cabeça, tosse, dor no pescoço, espasmos musculares, edema periférico, reações no local de injeção; incomuns: urticária, hipocalemia; raras: angioedema, eritema multiforme. MS 1.0244.0018 **Venda sob prescrição médica.** AO PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO. **Distribuição exclusiva à classe médica**. (MB-EVE-01-2)

Material aprovado em Janeiro de 2025 - BRA-785-1124-80008

Material promocional aprovado de acordo com as regulamentações locais, destinado apenas aos profissionais da saúde habilitados a prescrever e/ou dispensar medicamentos. A Amgen® recomenda o uso de seus medicamentos, de acordo com a aprovação regulatória local. Todas as referências citadas neste material estão disponíveis mediante solicitação dos profissionais de saúde ao SIC(Serviço de Informações Científicas), através do número gratuito: 0800 742 0800 e/ou e-mail: sicbrasil@amgen.com

AMGEN®

0800 264 0800 SAC sacbrasil@amgen.com

SERVIÇO DE INFORMAÇÕES CIENTÍFICAS SIC 0800 742 0800 sicbrasil@amgen.com