

Xdeno[®]

denosumabe

120 mg/1,7 mL

Solução injetável, frasco ampola de
1,7 mL

BULA DO PROFISSIONAL DA SAÚDE

Bionovis S.A. - Companhia
Brasileira de Biotecnologia
Farmacêutica

bionovis
BIOTECNOLOGIA FARMACÊUTICA



XDENO[®]
(denosumabe)

**BIONOVIS S.A. – Companhia Brasileira de
Biotecnologia Farmacêutica**

120 mg/1,7 mL

Solução injetável, frasco ampola de 1,7 mL

Bula do Profissional da Saúde

XDENO®

denosumabe

APRESENTAÇÕES

Solução injetável 120 mg em embalagens com 1 frasco-ampola de 1,7 mL (70 mg/mL).

USO SUBCUTÂNEO

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 12 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cada 1,7 mL contém:

denosumabe.....120 mg

Excipientes: ácido acético glacial, hidróxido de sódio, sorbitol , polissorbato 20 e água para injetáveis.

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

II - INFORMAÇÕES AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

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

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

O XDENO® é indicado para o tratamento de adolescentes esqueleticamente maduros e adultos com tumor de células gigantes do osso que é irressecável ou onde a ressecção cirúrgica pode resultar em morbidade grave.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

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

Prevenção de eventos relacionados ao esqueleto em pacientes adultos que apresentam câncer avançado com envolvimento ósseo.

A eficácia e a segurança de denosumabe na prevenção de eventos relacionados ao esqueleto (*SREs* ou *EREs*) foram avaliadas em pacientes com câncer avançado e lesões ósseas em três estudos randomizados, duplo-cegos e controlados (20050136, 20050244 e 20050103).^{1,2,3} Os estudos compararam denosumabe (120 mg em administração subcutânea) e ácido zoledrônico (4 mg em administração intravenosa, com ajuste de dose nos casos de redução de função renal), ambos administrados uma vez a cada 4 semanas. Os desfechos primários e secundários avaliaram a ocorrência de um ou mais *EREs* definidos como qualquer um dos seguintes eventos: fratura patológica, radioterapia óssea, cirurgia óssea ou compressão da medula espinhal. Em estudos demonstrando superioridade de denosumabe (XGEVA®) em relação ao ácido zoledrônico, foram oferecidos aos pacientes denosumabe (XGEVA®) em uma fase pré-especificada de 2 anos de tratamento de extensão aberto.

Denosumabe (XGEVA®) reduziu ou preveniu o risco de desenvolvimento de um ou vários *EREs* (o primeiro ou os subsequentes) em pacientes que apresentavam câncer avançado com envolvimento ósseo. Os resultados de eficácia são mostrados na Tabela 1 e Figura 1.

Tabela 1. Resultados de eficácia de denosumabe (XGEVA®) em comparação com o ácido zoledrônico em pacientes que apresentavam câncer avançado com envolvimento ósseo.

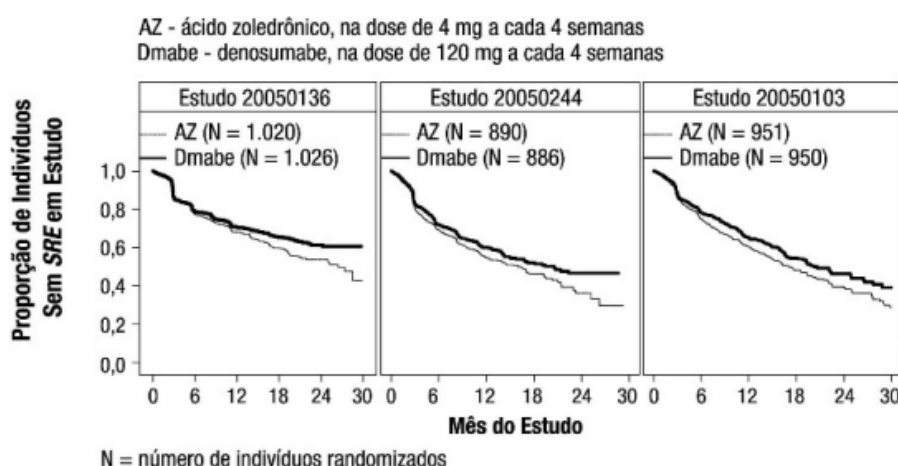
	Estudo 20050136		Estudo 20050244		Estudo 20050103		Combinação dos estudos	
	Câncer de mama¹		Outros tumores sólidos ou mieloma múltiplo²		Câncer de próstata³		sobre câncer avançado⁴	
	denosumabe	ácido zoledrônico	denosumabe	ácido zoledrônico	denosumabe	ácido zoledrônico	denosumabe	ácido zoledrônico
N	1,026	1,020	886	890	950	951	2,862	2,861
Primeiro ERE								
Tempo mediano (meses)	NR	26,4	20,6	16,3	20,7	17,1	27,6	19,4
Diferença de tempo mediano (meses)	NA		4,2		3,5		8,2	
Razão de Risco (RR) (IC de 95%)	0,82 (0,71 a 0,95)		0,84 (0,71 a 0,98)		0,82 (0,71 a 0,95)		0,83 (0,76 a 0,90)	
Redução de risco (%)	18		16		18		17	
Valores de p não inferioridade	< 0,0001**		0,0007**		0,0002**		< 0,0001	
Valor de p superioridade	0,0101**		0,0619**		0,0085**		< 0,0001	

Proporção de indivíduos (%)	30,7	36,5	31,4	36,3	35,9	40,6	32,6	37,8
Primeiro ERE e ERE subsequentes*								
Número Médio por paciente	0,46	0,60	0,44	0,49	0,52	0,61	0,48	0,57
Razão entre taxas (IC de 95%)	0,77 (0,66 a 0,89)		0,90 (0,77 a 1,04)		0,82 (0,71 a 0,94)		0,82 (0,75 a 0,89)	
Redução de risco (%)	23		10		18		18	
Valores p de superioridade	0,0012**		0,1447**		0,0085**		< 0,0001	
TME por ano	0,45	0,58	0,86	1,04	0,79	0,83	0,69	0,81

Primeiro ERE ou primeira HCM								
Tempo Mediano (meses)	NR	25,2	19,0	14,4	20,3	17,1	26,6	19,4
Razão de Risco (IC de 95%)	0,82 (0,70 a 0,95)		0,83 (0,71 a 0,97)		0,83 (0,72 a 0,96)		0,83 (0,76 a 0,90)	
Redução de risco (%)	18		17		17		17	
Valores p de superioridade	0,0074		0,0215		0,0134		< 0,0001	
Primeira radiação no osso								
Tempo mediano (meses)	NR	NR	NR	NR	NR	28,6	NR	33,2
Razão de Risco (IC de 95%)	0,74 (0,59 a 0,94)		0,78 (0,63 a 0,97)		0,78 (0,66 a 0,94)		0,77 (0,69 a 0,87)	
Redução de risco (%)	26		22		22		23	
Valores p de superioridade	0,0121		0,0256		0,0071		< 0,0001	

NA = não alcançado; ND = não disponível; HCC = hipercalcemia associada à malignidade; ERE = eventos relacionados ao esqueleto; IC = intervalo de confiança; ** os valores de p ajustados referem-se aos estudos 20050136, 20050244 e 20050103 (primeiro ERE e primeiro e demais desfechos relacionados a EREs); * engloba todos os eventos ósseos ao longo do tempo, considerando-se apenas aqueles que ocorreram em período ≥ 21 dias após o evento anterior.

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



Efeito sobre a dor

As análises da dor incluíram a avaliação de alterações segundo a pior pontuação no Inventário Breve de Dor – Formulário Resumido (*BPISF*, na sigla em inglês) em relação ao início do estudo, bem como avaliações de tempo até a piora da dor, a avaliação da intensidade da dor (moderada ou intensa) ou de melhora da dor bem como a proporção de indivíduos que satisfaziam esses critérios. Em uma análise *ad hoc* dos dados combinados, o tempo mediano até o agravamento da dor (ou seja, até a pior pontuação > 4 e até um aumento ≥ 2 pontos, em relação ao início do estudo) foi maior com denosumabe (XGEVA®) em comparação ao ácido zoledrônico (65 *versus* 59 dias e 181 *versus* 169 dias, respectivamente). Em outra análise *ad hoc*, de subgrupo de pacientes com dor leve ou sem dor no início do estudo, o tempo até o agravamento (ou seja, até a pior pontuação > 4) foi maior no grupo tratado com denosumabe (XGEVA®) em comparação ao tratado com ácido zoledrônico (198 *versus* 143 dias). O tempo até a melhora (ou seja, até que a pior pontuação da escala *BPI-SF* se reduzisse em ≥ 2 pontos em relação ao início do estudo) foi similar com denosumabe e com ácido zoledrônico em todos os estudos e nas análises integradas.

Sobrevida global e progressão da doença

A progressão da doença foi semelhante com denosumabe (XGEVA®) e ácido zoledrônico nos três estudos e na análise pré-especificada desses estudos em combinação.^{1,2,3}

A sobrevida global observada com denosumabe (XGEVA®) e a observada com ácido zoledrônico foram similares nesses três estudos de pacientes que apresentavam câncer avançado com envolvimento ósseo: nos pacientes com câncer de mama, a Razão de Risco foi de 0,95 (IC de 95%: 0,81 a 1,11); naqueles com câncer de próstata, de 1,03 (IC de 95%: 0,91 a 1,17); e nos com outros tumores sólidos ou mieloma múltiplo, de 0,95 (IC de 95%: 0,83 a 1,08).^{1,2,3} Em uma análise *ad hoc*

do estudo 20050244, em indivíduos com outros tumores sólidos ou mieloma múltiplo, examinou-se a sobrevida global nos três tipos de tumor utilizados na estratificação: câncer de pulmão de células não pequenas, mieloma múltiplo e outro.² A sobrevida global atingida com denosumabe (XGEVA[®]) foi maior em pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas, com Razão de Risco de 0,79 (IC de 95%: 0,65 a 0,95; n = 702); com ácido zoledrônico, a sobrevida global foi maior em pacientes que apresentavam mieloma múltiplo, com Razão de Risco de 2,26 (IC de 95%: 1,13 a 4,50; n = 180). Naqueles que tinham outros tipos de tumor, houve semelhança de sobrevida global entre os dois tratamentos, sendo a Razão de Risco de 1,08 (IC de 95%: 0,90 a 1,30; n = 894).² O estudo 20050244 não incluiu o controle de fatores prognósticos e de tratamentos antineoplásicos para mielomamúltiplo.

Em uma análise pré-especificada dos estudos 20050136, 20050244 e 20050103 em combinação, a sobrevida global foi semelhante com denosumabe (XGEVA[®]) e ácido zoledrônico, sendo a Razão de Risco de 0,99 (IC de 95%: 0,91 a 1,07).^{1,2,3}

Prevenção de eventos relacionados ao esqueleto em pacientes adultos com mieloma múltiplo

Denosumabe (XGEVA[®]) foi avaliado em um estudo internacional, randomizado (1:1), duplo-cego, controlado ativo comparando denosumabe (XGEVA[®]) com ácido zoledrônico em pacientes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado, estudo 20090482.

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

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

Idade média era de 63 anos, 82,1% dos pacientes eram brancos e 45,6% dos pacientes eram mulheres. O número médio de doses administradas foi de 16 para denosumabe (XGEVA[®]) e 15 para ácido zoledrônico.

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

Figura 2. Gráfico Kaplan-Meier para tempo até o primeiro ERE durante o estudo

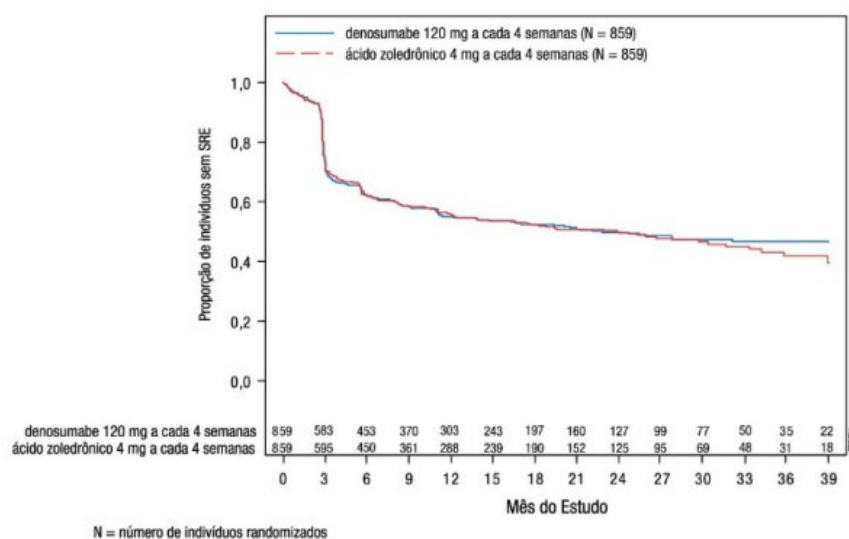


Tabela 2. Resultados de eficácia para denosumabe (XGEVA®) comparado ao ácido zoledrônico em pacientes com mieloma múltiplo recém diagnosticado

	Denosumabe (N = 859)	Ácido zoledrônico (N = 859)
Primeiro ERE		
Número de pacientes que tiveram EREs (%)	376 (43,8)	383 (44,6)
Tempo médio para ERE (meses)	22,8 (14,7, NE)	23,98 (16,56, 33,31)
Razão de risco (IC 95%)	0,98 (0,85, 1,14)	
Valor de p de não-inferioridade	0,010	
Valor de p * de superioridade	0,84	
Componentes do primeiro ERE		
Radiação aos ossos	47 (5,5)	62 (7,2)
Fratura patológica	342 (39,8)	338 (39,3)
Cirurgia dos ossos	37 (4,3)	48 (5,6)
Compressão da medula espinhal	6 (0,7)	4 (0,5)

Primeiro e subsequente ERE		
Número médio de eventos/paciente	0,66	0,66
Razão de taxas (IC 95%)	1,01 (0,89, 1,15)	
Valor de p* de superioridade	0,84	
Taxa de morbidade esquelética por ano	0,61	0,62
Primeiro ERE ou HCM		
Tempo médio (meses)	22,14 (14,26, NE)	21,32 (13,86, 29,7)
Razão de risco (IC 95%)	0,98 (0,85, 1,12)	
Valor de p	0,71	
Primeira radiação aos ossos		
Tempo médio (meses)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Razão de risco (IC 95%)	0,78 (0,53, 1,14)	
Valor de p	0,19	

NE = não estimável

HCM = hipercalemia associada à malignidade

ERE = eventos relacionados ao esqueleto

IC = intervalo de confiança

* Valor de p ajustado apresentado

Sobrevida global e progressão da doença

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

Figura 3. Sobrevida global

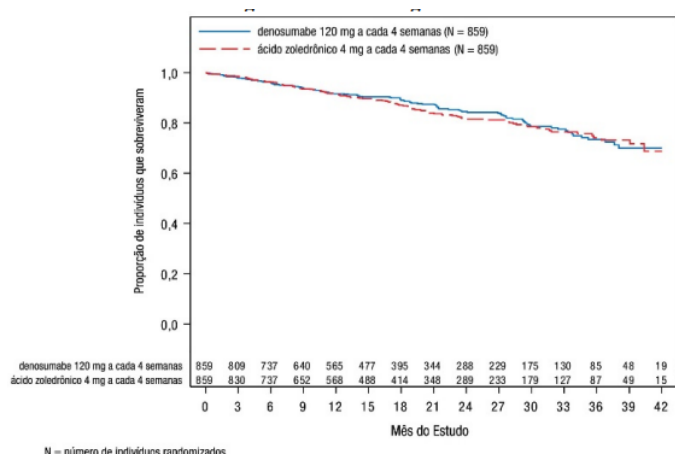
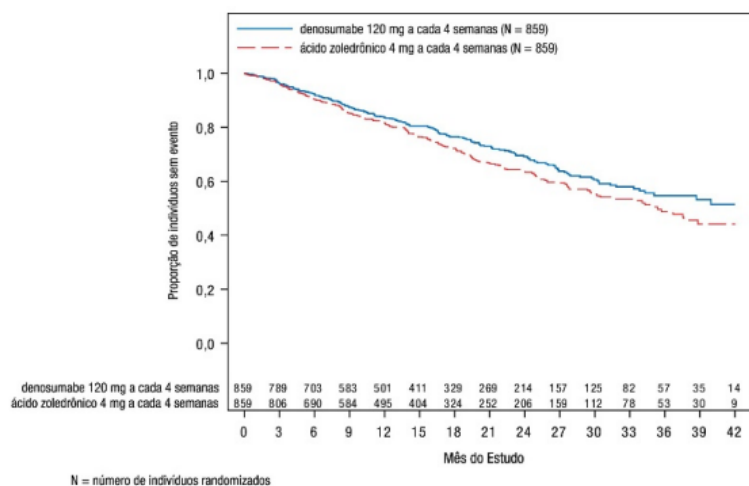


Figura 4. Sobrevida livre de progressão



Efeito na dor

Para medidas de dor com base em *BPI-SF*, a estimativa pontual (IC 95%) da área sob a curva (ASC) média de piora dor, relacionada ao início, foi de -1,04 (-1,32, -0,77) para denosumabe (XGEVA®) e -0,69 (-0,95, -0,43) para ácido zoledrônico com uma estimativa pontual (IC 95%) para a diferença de tratamento de -0,35 (-0,73, 0,03) e $p = 0,072$, e a estimativa pontual (IC 95%) da ASC média do índice de intensidade de dor, relacionado ao início, foi de -0,72 (-0,92, -0,51) para denosumabe (XGEVA®)

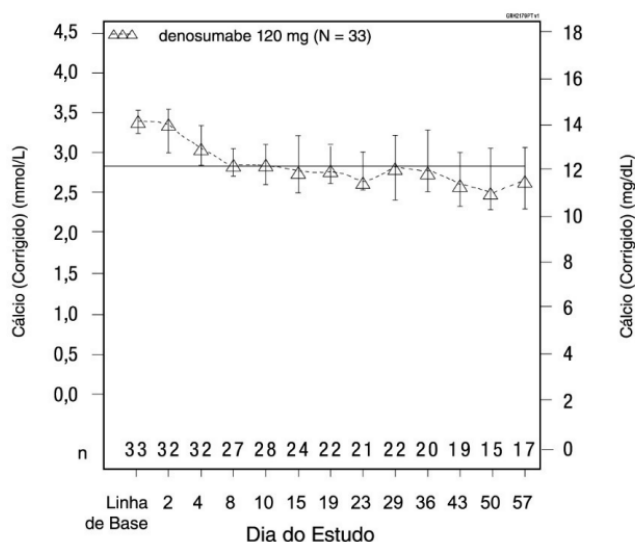
e -0,40 (-0,59, -0,20) para ácido zoledrônico, com uma estimativa pontual (IC 95%) para a diferença de tratamento de -0,32 (-0,60, -0,04) e $p = 0,024$, outras medidas demonstraram resultados similares entre denosumabe (XGEVA®) e ácido zoledrônico. denosumabe (XGEVA®) e ácido zoledrônico demonstraram resultados similares em tempo até, e proporção por visita para, redução de ≥ 2 pontos, aumento de ≥ 2 pontos e > 4 pontos no índice de pior dor.

Tratamento da hipercalcemia associada à malignidade

A segurança e eficácia de denosumabe (XGEVA®) foi estudada em um ensaio clínico aberto de Fase 2, braço único (20070315) que recrutou 33 pacientes com hipercalcemia associada à malignidade (com ou sem metástases ósseas) refratárias ao tratamento com bisfosfonato intravenoso⁵. Os pacientes receberam denosumabe (XGEVA®) por via subcutânea a cada 4 semanas com doses adicionais de 120 mg nos dias 8 e 15 do primeiro mês de terapia.

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

Figura 5. Cálcio sérico corrigido por visita (mediana e intervalo interquartil)



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

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

Tabela 3: Resultados de eficácia em pacientes com hipercalcemia esquelética ou humoral de malignidade refratária ao tratamento com bisfosfonato intravenoso

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

^a CSC ≤ 11,5 mg/dL (2,9 mmol/L)

^b Número de dias desde a ocorrência da primeira resposta até a última CSC ≤ 11,5 mg/dL (2,9 mmol/L)

^c CSC ≤ 10,8 mg/dL (2,7 mmol/L)

^d Número de dias desde a ocorrência da primeira resposta completa até a última CSC ≤ 10,8 mg/dL (2,70 mmol/L)

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

A segurança e eficácia de denosumabe (XGEVA[®]) foi estudada em dois estudos de Fase 2, abertos, braço-único (Estudos 20040215 e 20062004) que recrutaram 554 pacientes com tumor de células gigantes do osso que era irresssecável ou para os quais a cirurgia estaria associada à morbidade grave. Os pacientes receberam 120 mg de denosumabe (XGEVA[®]) por via subcutânea a cada 4 semanas com uma dose de ataque de 120 mg nos dias 8 e 15. Os pacientes que interromperam o tratamento com o denosumabe (XGEVA[®]) entraram, então, na fase de acompanhamento de segurança por um mínimo de 60 meses. Novo tratamento com denosumabe (XGEVA[®]) enquanto no acompanhamento de segurança foi permitido para pacientes que demonstraram inicialmente uma resposta ao denosumabe (XGEVA[®]) (por exemplo, no caso de doença recorrente).

O estudo 20040215 incluiu 37 pacientes adultos com tumor de células gigantes do osso histologicamente confirmado irresssecável ou recorrente. O desfecho principal do estudo foi a taxa de resposta, definida como pelo menos 90% de eliminação de células gigantes em relação à linha de base (ou eliminação completa de células gigantes nos casos em que as células gigantes representam < 5% das células tumorais) ou a falta de progressão da lesão-alvo por medidas radiográficas nos casos em que a histopatologia não estava disponível. Dos 35 pacientes incluídos na análise de eficácia, 85,7% (95% IC: 69,7, 95,2) tiveram uma resposta ao tratamento com denosumabe (XGEVA[®]). Todos os 20 pacientes (100%) com avaliações histológicas atingiram os critérios de resposta. Dos 15 pacientes restantes, 10 (67%) atingiram os critérios de resposta baseados em dados radiológicos.

O estudo 20062004 recrutou 535 adultos ou adolescentes esqueleticamente maduros com tumor de células gigantes do osso. Destes pacientes, 28 tinham entre 12 e 17 anos (vide “**ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**”). Os pacientes foram alocados em uma das três coortes: a Coorte 1 incluiu pacientes com doença irreversível cirurgicamente (por exemplo, lesões sacrais, espinhais ou múltiplas, incluindo metástases pulmonares); a Coorte 2 incluiu pacientes com doença recuperável cirurgicamente, cuja cirurgia planejada estava associada à morbidade grave (por exemplo, ressecção articular, amputação de membros ou hemipelvectomy); a Coorte 3 incluiu pacientes que participaram previamente do Estudo 20040215 e foram recrutados para este estudo. As medidas de desfecho do estudo foram tempo para a progressão da doença (baseado na avaliação do investigador) para a Coorte 1 e proporção de pacientes sem qualquer cirurgia no mês 6 para a Coorte 2. Resultados da dor e benefício clínico também foram avaliados.

Uma análise interina incluiu uma revisão independente de dados de imagens radiográficas para pacientes recrutados nos estudos 5 e 6. Dos 305 pacientes no momento da análise interina inscritos nos estudos 5 e 6, 190 tiveram pelo menos uma resposta no período avaliável e foram incluídos na análise (consulte a Tabela 4).

Tabela 4: Resposta Objetiva ao Tratamento em Pacientes com Tumor de Célula Gigante do Osso

	Número de pacientes avaliáveis para o desfecho ^a	Número de pacientes com o desfecho	Proporção (%) (IC 95%)	Estimativa KM da mediana (IC 95%) (Meses)
Proporção de pacientes com uma resposta tumoral objetiva (Resposta Completa, Resposta Parcial)				
Baseado na melhor resposta	190	136	71,6(64,6, 77,9)	---
RECIST 1.1	187	47	25,1(19,1, 32,0)	---
EORTC	26	25	96,2(80,4, 99,9)	---
Densidade/Tamanho	176	134	76,1(69,1, 82,2)	---
Duração da resposta objetiva do tumor (tempo até a progressão da doença a partir da primeira resposta objetiva do tumor)				
Baseado na melhor resposta	136	1	0,7	NE (NE, NE) ^b
RECIST 1.1	47	3	6,4	NE (19,94, NE)
EORTC	25	0	0,0	NE (NE, NE)
Densidade/Tamanho	134	1	0,7	NE (NE, NE)
Tempo para a primeira resposta objetiva do tumor				
Baseado na melhor resposta	190	136	71,6	3,1 (2,89, 3,65)

RECIST 1.1	187	47	25,1	NE (20,93, NE)
EORTC	26	25	96,2	2,7 (1,64, 2,79)
Densidade/Tamanho	176	134	76,1	3,0 (2,79, 3,48)

^a Intervalo Exato de Confiança

^b NE = Não Estimável

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

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

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

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

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

Tabela 5: Distribuição de cirurgia planejada versus atual em pacientes com tumor de células gigantes do osso (Coorte 2)

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

Amputação	36	2
Substituição de articulação/prótese	27	11
Ressecção articular	35	4
Excisão marginal, excisão em bloco ou ressecção em bloco	95	42
Curetagem	29	95
Outro	6	2
Sem cirurgia	0	82

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

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

Resultados dos estudos comparativos entre XDENO® e o medicamento comparador (PROLIA® ou XGEVA®)

O programa de desenvolvimento clínico projetado para demonstrar a comparabilidade entre XDENO® e o medicamento comparador (PROLIA® ou XGEVA®) consistiu em dois estudos: um estudo comparativo de fase I de dose única de farmacocinética, farmacodinâmica, segurança e imunogenicidade em indivíduos saudáveis do sexo masculino (Estudo Fase I - MB09-A-01-19), e um estudo comparativo de fase III de eficácia, segurança, farmacocinética, farmacodinâmica, e imunogenicidade em mulheres na pós-menopausa com osteoporose (Estudo Fase III - MB09-C-01-19).

No estudo de Fase I, cujo objetivo primário era avaliar a bioequivalência entre XDENO® e o medicamento comparador, 257 indivíduos foram incluídos, dos quais 255 (99,2%) foram randomizados e receberam uma dose única de 35 mg de XDENO® ou XGEVA® (apresentação de denosumabe 70 mg/mL em frasco de dose única) por injeção subcutânea. Os desfechos primários foram a área sob a curva de tempo-concentração do tempo 0 ao tempo da última concentração observável ($AUC_{0-\infty}$) e C_{max} . Após uma dose subcutânea única de XDENO® ou XGEVA®, a exposição sistêmica ao denosumabe ($AUC_{0-\infty}$ e C_{max}) foi equivalente em todos os braços de tratamento, apresentando os resultados dentro do intervalo de confiança de 90%. Os dados desse estudo, portanto, demonstraram a bioequivalência entre XDENO® e o medicamento comparador (em termos de $AUC_{0-\infty}$ e C_{max}) após uma única administração subcutânea de 35 mg em voluntários saudáveis.

Já o estudo de Fase III, que consistiu em um estudo duplo-cego, randomizado, com braços paralelo com o produto XDENO® e o produto comparador, teve como objetivo demonstrar a equivalência terapêutica do XDENO® ao PROLIA® (apresentação de denosumabe 60 mg/mL em seringas preenchidas), em mulheres na pós-menopausa com osteoporose, com relação a densidade mineral óssea (DMO) da coluna lombar no mês 12. No estudo também foi pesquisado o perfil de segurança do XDENO® e a imunogenicidade avaliada através de anticorpos antidrogas. O desfecho primário do estudo foi alteração percentual da linha de base na DMO da coluna lombar após 52 semanas de tratamento.

O estudo teve duração de 19 meses entre a triagem e a consulta final, com administrações no dia 1, no mês 6 e no mês 12 através da via subcutânea em 558 mulheres na pós-menopausa (n=281 no braço XDENO® e 277 no braço PROLIA®).

Conforme mostrado na Tabela 6, as análises comparativas primárias de eficácia (objetivo primário de eficácia) mostraram semelhança entre os grupos de tratamento para % na variação da linha de base na densidade mineral óssea da coluna lombar; o IC de 95% da diferença nas médias ficou inteiramente contido dentro da margem predefinida [-1,45, 1,45], cumprindo assim todos os critérios definidos para equivalência terapêutica.

Tabela 6: Estimativa principal por MMRM: Diferença nas médias em % variação da linha de base (%CFB) na DMO da coluna lombar no mês 12 (conjunto de análise completo modificado)

Visita	XDENO®	PROLIA®
Mês 12		
N	234	250
LS média %CFB ¹	5,46	5,27
LS média %CFB ²	5,85	5,66
LS diferença média (XDENO®-PROLIA®) ³	0,18	
95% IC ⁴	-0,53; 0,89	

%CFB - *Change from baseline* ou variação percentual em relação à linha de base; IC, intervalo de confiança; LS, mínimos quadrados; MMRM, modelo misto para medidas repetidas.

Nota: O modelo MMRM incluiu termos para consulta por tratamento; DMO basal (g/cm²) na coluna lombar (como uma co-variável) e variáveis de classificação para idade, IMC e uso prévio de bifosfonatos.

¹ Usando pesos iguais para os estratos.

² Usando pesos para os estratos conforme representação nos dados (usando a opção SAS OM).

³ Estimativa primária: Diferença nas médias (MB09 - PROLIA) no endpoint composto de % CFB em DMO da coluna lombar após 12 meses (onde % CFB de zero foi obtido para qualquer pessoa que morreu) em mulheres na pós-menopausa com osteoporose tratadas com injeções subcutâneas de denosumabe a cada 6 meses assumindo que todas as mulheres receberam 2 doses de denosumabe sem quaisquer erros ou desvios na dosagem e sem o recebimento de quaisquer terapias proibidas ou outros medicamentos para osteoporose.

⁴ A equivalência terapêutica foi demonstrada se o IC de 95% no Mês 12 estivesse inteiramente dentro do intervalo predefinido margens de [-1,45%, 1,45%].

Os resultados da análise de sensibilidade utilizando um modelo misto para medidas repetidas (MMRM) após imputação múltipla (MI) para os valores ausentes de DMO da coluna lombar no mês 12 apoiaram a análise principal. A conclusão de equivalência foi robusta, com os limites de equivalência ainda cumpridos quando os valores de %CFB imputados foram agravados em 6 em ambos os grupos. Além disso, uma grande magnitude de mudança ($\geq 4,5$) na %CFB imputada na DMO da coluna lombar foi observada com XDENO® e no PROLIA®. Uma análise suplementar usando a DMO da coluna lombar transformada em log como uma proporção da DMO basal mostrou que a proporção geométrica média (IC 95%) da DMO da coluna lombar entre XDENO® e PROLIA® foi de 1,001 (0,995; 1,008), indicando um efeito de tratamento semelhante do XDENO® e do PROLIA® no 12º mês.

Os dados do estudo MB09-C-01-19 apoiam a conclusão de que XDENO® e o medicamento comparador (PROLIA®) são altamente semelhantes no que diz respeito à eficácia clínica. Para o

objetivo primário de eficácia de %CFB na DMO da coluna lombar no Mês 12, a diferença nas médias de LS (IC 95%) permaneceu dentro da margem predefinida de equivalência clínica, portanto o XDENO® pode ser considerado terapeuticamente equivalente ao e o medicamento comparador (PROLIA®). Esta conclusão foi robusta para diferentes estratégias de tratamento de eventos intercorrentes e suposições para dados faltantes. Todos os objetivos secundários de eficácia apoiaram os resultados do objetivo primário, indicando um efeito de tratamento semelhante entre os produtos na DMO da coluna lombar, quadril e colo do fêmur no mês 6 e no mês 12.

Referências:

1. Stopeck AT, et al. Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study. *J Clin Oncol*. 2010;28(35):5132-9.
2. Henry DH, et al. Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2011;29(9):1125-32.
3. Fizazi K, et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomized, double-blind study. *Lancet*. 2011;377(9768):813-22.
4. Lipton A, Siena S, Rader M, et al. Comparison of denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in advanced cancer patients: An integrated analysis of 3 pivotal trials. 35th ESMO Congress. Abstract 1249P. Presented October 10, 2010.
5. Hu MI, et al. Denosumab for Treatment of Hypercalcemia of Malignancy. *J Clin Endocrinol Metab* 99: 3144–3152, 2014.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de ação

O XDENO® (denosumabe) é um anticorpo monoclonal humano (IgG2) que tem como alvo de ligação, com alta afinidade e especificidade, o ligante RANK (RANKL), impedindo que este ative seu único receptor, RANK, encontrado na superfície de osteoclastos e seus precursores. O RANKL está presente na forma de proteína transmembrana ou solúvel e é essencial para a formação, a função e a sobrevivência dos osteoclastos, o único tipo de célula responsável pela reabsorção óssea. O aumento da atividade dos osteoclastos estimulado por esse ligante é um importante mediador de destruição dos ossos na doença óssea, em tumores metastáticos e no mieloma múltiplo. A prevenção da interação do RANK com seu ligante (RANKL) resulta na queda do número e da função dos osteoclastos e, portanto, na redução da reabsorção, liberação de cálcio esquelético e da destruição óssea induzida pelo câncer.

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

Farmacodinâmica

Em um estudo de Fase II de pacientes com câncer de mama e metástases ósseas sem tratamento anterior com bisfosfonatos intravenosos (IVs), o uso de doses subcutâneas (SCs) de denosumabe (XGEVA®), de 120 mg a cada 4 semanas, produziu rápida redução dos marcadores de reabsorção óssea (NTx urinário [uNTx]/creatinina [Cr] e CTx sérico), resultando na diminuição mediana de 82% na relação uNTx/Cr no período de uma semana. As reduções dos marcadores de *turnover* ósseo se mantiveram, com medianas de uNTx/Cr de 74% a 82% das semanas 2 a 25 semanas, com uso contínuo de 120 mg a cada 4 semanas. Em 2.075 pacientes com câncer avançado (de mama, de próstata, mieloma múltiplo ou outros tumores sólidos) tratados com denosumabe em estudos de Fase III, observaram-se, após 3 meses de tratamento, reduções medianas de cerca de 80% em uNTx/Cr em relação aos valores iniciais.

Da mesma forma, em pacientes com câncer avançado e metástases ósseas (inclusive aqueles com mieloma múltiplo e doenças ósseas) que após tratamento com bisfosfonatos IVs ainda apresentavam níveis de uNTx/Cr > 50 nM/mm, a administração de múltiplas doses de denosumabe (XGEVA®) por via subcutânea a cada 4 ou 12 semanas produziu, após 3 e 6 meses de tratamento, redução de cerca de 80% em uNTx/Cr com relação aos valores iniciais. De modo geral, 97% dos pacientes dos grupos de XGEVA apresentaram pelo menos um valor de uNTx/Cr < 50 nM/mm até a 25ª semana do estudo.

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

Em um estudo de Fase 2 de pacientes com tumor de células gigantes do osso que receberam doses SC de denosumabe (XGEVA®) 120 mg a cada 4 semanas com doses de ataque nos dias 8 e 15, reduções médias em uNTx/Cr e sCTx de aproximadamente 80% foram observadas na semana 9. As reduções nos marcadores de renovação óssea foram mantidas, com reduções medianas de 77% a 87% para o uNTx/Cr e de 78% a 83% para o sCTx das semanas 5 a 25 da administração continuada de 120 mg a cada 4 semanas.

Imunogenicidade

Em estudos clínicos, anticorpos contra o denosumabe (XGEVA®) não foram observados em pacientes com câncer avançado ou em pacientes com tumor de células gigantes do osso. Em um imunoenensaio sensível, < 1% dos pacientes tratados com denosumabe apresentou resultados positivos para anticorpos não neutralizantes de ligação. Nesse ensaio também não houve evidência de toxicidade nem de alteração na farmacocinética ou na resposta farmacodinâmica a denosumabe (XGEVA®).

No estudo comparativo de fase III de eficácia, segurança, farmacocinética, farmacodinâmica, e imunogenicidade em mulheres na pós-menopausa com osteoporose que receberam denosumabe biossimilar ou o medicamento comparador, 3 indivíduos (0,5%) tiveram resultados positivos para anticorpos de ligação não neutralizantes na linha de base. Após o início do tratamento, 6 indivíduos (1,1%) tiveram resultados positivos para anticorpos de ligação não neutralizantes induzido pelo tratamento.

Devido ao número muito baixo de indivíduos que apresentaram imunogenicidade induzida pelo tratamento, a eficácia, em termos de %CFB na densidade mineral óssea (DMO) da coluna lombar nos

meses 6 e 12, e a segurança não foram afetadas pelos resultados positivos para anticorpos de ligação não neutralizantes.

Farmacocinética

Após administração subcutânea, a biodisponibilidade foi de 62% e o denosumabe apresentou farmacocinética não linear em uma grande faixa de doses, mas houve aumentos mais ou menos proporcionais à dose na exposição a 60 mg (ou 1 mg/kg) ou mais.

Em pacientes com câncer avançado, que receberam múltiplas doses de 120 mg a cada 4 semanas, observou-se acúmulo de cerca de duas vezes nas concentrações séricas do denosumabe, atingindo-se o estado de equilíbrio por volta dos 6 meses, em consonância com uma farmacocinética independente do tempo. Em pacientes com mieloma múltiplo que receberam 120 mg a cada 4 semanas, a média nos níveis variaram em menos de 8% entre os meses 6 e 12. Em pacientes com tumor de células gigantes do osso que receberam 120 mg a cada 4 semanas com uma dose reforço nos dias 8 e 15, os níveis do estado de equilíbrio foram atingidos no primeiro mês de tratamento. Entre as semanas 9 e 49, os níveis medianos variaram em menos de 9%. No estado de equilíbrio, a concentração sérica mínima média foi de 20,6 µg/mL (variação: 0,456 µg/mL a 56,9 µg/mL). Nos indivíduos que interromperam as doses de 120 mg a cada 4 semanas, a meia-vida média foi de 28 dias (variação: 14 a 55 dias).

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

Resultados do estudo de farmacocinética comparativos entre XDENO® e o medicamento comparador:

Um estudo de Fase I randomizado, duplo-cego, de três braços, de dose única, paralelo foi realizado para comparar a farmacocinética, farmacodinâmica, segurança e perfil de imunogenicidade do biossimilar de denosumabe e os medicamentos comparadores em voluntários saudáveis do sexo masculino (Estudo MB09-A-01-19). A dose única administrada por via subcutânea foi de 35 mg de do biossimilar de denosumabe ou dos comparadores em 257 voluntários sadios. O desfecho primário foi ASC_{0-t} e o C_{max} . A população farmacocinética dos braços de tratamento consistia em todos os indivíduos que receberam o tratamento do estudo, que não apresentavam grandes desvios de protocolo e tinham dados suficientes para calcular os desfechos farmacocinéticos primários (255 indivíduos, 85 por braço). De acordo com os resultados, após dose única de biossimilar de denosumabe e seus comparadores, a exposição sistêmica ao denosumabe (AUC_{0-t} e C_{max}) foi equivalente em todos os braços de tratamento; os IC de 90% em torno da razão média dos mínimos quadrados geométricos situaram-se dentro dos limites de aceitação predefinidos (80,00%, 125,00%) para as três comparações aos pares, desta forma sendo a equivalência farmacocinética comprovada.

Populações especiais de pacientes

Idosos (a partir de 65 anos)

Aparentemente a idade não afetou a farmacocinética do denosumabe, segundo análise farmacocinética da população de pacientes de 18 a 87 anos.

Crianças

Em adolescentes esqueleticamente maduros (12 a 17 anos de idade; N =10) com tumor de células gigantes do osso que receberam 120 mg a cada quatro semanas com uma dose de carregamento nos dias 8 e 15, a farmacocinética do denosumabe foi semelhante à observada em pacientes adultos com GCTB (N = 15).

Raça

A farmacocinética do denosumabe não foi influenciada pelo fator raça entre os pacientes tratados com esse medicamento.

Insuficiência renal

Em um estudo com 55 pacientes sem câncer avançado, porém com função renal de diferentes graus, incluindo pacientes em diálise, o grau de insuficiência renal não afetou a farmacocinética nem a farmacodinâmica do denosumabe. Portanto, no caso de insuficiência renal não é necessário fazer ajustes de dose.

Insuficiência hepática

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

Em geral, os anticorpos monoclonais não são eliminados por meio de mecanismos metabólicos hepáticos. Não se espera que a farmacocinética do denosumabe seja afetada pela insuficiência hepática

4. CONTRAINDICAÇÕES

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

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Hipocalcemia

Em estudos clínicos de pacientes com câncer avançado tratados com denosumabe ou ácido zoledrônico, a hipocalcemia foi mais frequente no grupo de denosumabe (9,6%) em comparação com o do ácido zoledrônico (5,0%). Além disso, observaram-se com maior frequência reduções nos níveis

séricos de cálcio de grau 3 e 4 entre os tratados com denosumabe A em comparação aos que receberam o ácido zoledrônico.

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

No período pós-comercialização, houve relato de hipocalcemia sintomática grave (vide **“REAÇÕES ADVERSAS”**). No caso de hipocalcemia, pode ser necessária suplementação de cálcio adicional durante um período curto (vide **“REAÇÕES ADVERSAS”**). O uso concomitante de calcimiméticos e outros medicamentos que podem reduzir os níveis de cálcio podem piorar o risco de hipocalcemia e o cálcio sérico deve ser monitorado atentamente. Aconselhe os pacientes a entrar em contato com um profissional de saúde, se apresentarem sintomas de hipocalcemia (vide **“CONTRAINDICAÇÕES”** e **“REAÇÕES ADVERSAS”**). Um risco maior de hipocalcemia foi observado em estudos clínicos em pacientes com disfunção renal crescente, mais comumente com disfunção grave (depuração de creatinina menor que 30 mL/min e/ou em diálise) e com suplementação de cálcio inadequada/ausente. denosumabe pode causar hipocalcemia sintomática grave e casos fatais foram relatados.

Osteonecrose de mandíbula (ONM)

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

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

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

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

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

Osteonecrose de mandíbula (ONJ) foi relatada em pacientes que receberam denosumabe, manifestando-se como dor na mandíbula, osteomielite, osteíte, erosão óssea, infecção dentária ou periodontal, dor de dente, ulceração gengival ou erosão gengival. Dor persistente ou cicatrização lenta da boca ou da mandíbula após cirurgia dentária também podem ser manifestações de ONJ. Nos estudos clínicos em pacientes com câncer, a incidência de ONJ foi maior, com a duração mais longa da exposição (vide **“REAÇÕES ADVERSAS”**). 79% dos pacientes com ONJ tinham um histórico

de extração dentária, má higiene oral ou uso de aparelhos dentários como um fator predisponente. Outros fatores de risco para o desenvolvimento de ONJ incluem terapia imunossupressora, tratamento com inibidores da angiogênese, corticosteroides sistêmicos, diabetes e infecções gengivais. Da mesma forma, para os pacientes com mieloma múltiplo que usam denosumabe, que desenvolveram ONJ, 58% tinham um histórico de procedimentos odontológicos invasivos como fator predisponente

Fraturas femorais atípicas

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

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

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

Múltiplas fraturas vertebrais (MFV) após a descontinuação do tratamento

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

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

Osteonecrose do canal auditivo externo

A osteonecrose do canal auditivo externo foi relatada em associação ao uso do denosumabe. Os possíveis fatores de risco para osteonecrose do canal auditivo externo incluem o uso de esteroides e quimioterapia e/ou fatores de risco locais, como infecção ou trauma. A possibilidade de osteonecrose do canal auditivo externo deve ser considerada em pacientes que estejam recebendo denosumabe e que apresentem sintomas no ouvido, incluindo infecções crônicas do ouvido.

Medicamentos com o mesmo princípio ativo

XDENO[®] contém o mesmo princípio ativo de NOCLAR[®] (denosumabe).

Os pacientes tratados com XDENO[®] não devem receber NOCLAR[®].

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e de operar máquinas

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

Populações especiais

Gravidez e lactação

Gravidez

Não existem dados adequados sobre o uso de denosumabe durante a gravidez. Denosumabe não é recomendável para mulheres grávidas.

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

Em exposições a ASC até 16 vezes superiores à exposição humana (120 mg uma vez a cada 4 semanas), o denosumabe não mostrou nenhuma evidência de deterioração da fertilidade em macacas *cynomolgus*. Em estudo em que macacas *cynomolgus* receberam o denosumabe durante o período equivalente ao primeiro trimestre em exposições a ASC até 10 vezes superiores à exposição humana (120 mg a cada 4 semanas), não houve evidência de danos à mãe ou ao feto. Nesse estudo não se examinaram os nódulos linfáticos fetais. Em outro estudo com macacas *cynomolgus*, que receberam o denosumabe durante toda a gestação em exposições a ASC até 12 vezes superiores à exposição humana (120 mg a cada 4 semanas), houve aumento de natimortos e de mortalidade pós-natal; crescimento anormal do osso que resulta em redução da resistência óssea, redução da hematopoiese e desalinhamento dos dentes; ausência de linfonodos periféricos; e diminuição do crescimento neonatal. Não houve evidência de dano à mãe antes do nascimento; eventos adversos maternos ocorreram raramente durante o parto. O desenvolvimento da glândula mamária maternal foi normal.

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

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

Lactação

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

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

Pediátricos

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

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

Denosumabe foi estudado em um ensaio clínico de Fase 2 que incluiu um subgrupo de 28 pacientes pediátricos (com idade entre 12 e 17 anos) com tumor de células gigantes do osso que atingiram a maturidade esquelética definida por pelo menos 1 osso longo maduro (por exemplo, placa de crescimento epifisário do úmero fechada) e peso corporal ≥ 45 kg (vide "**INDICAÇÕES**" e "**RESULTADOS DE EFICÁCIA**").

Insuficiência renal

Pacientes com insuficiência renal grave (depuração de creatinina < 30 mL/min) ou em diálise têm um risco maior de desenvolver hipocalcemia. O risco de desenvolver hipocalcemia e elevações concomitantes do hormônio da paratireoide cresce com o aumento do grau de insuficiência renal. Recomenda-se o monitoramento regular dos valores de cálcio nesses pacientes.

Advertências para excipientes

Este medicamento contém sorbitol. Deve-se levar em conta o efeito aditivo de produtos administrados concomitantemente contendo sorbitol (ou frutose) e a ingestão dietética de sorbitol (ou frutose). Os pacientes com problemas hereditários raros de intolerância à frutose não devem receber este medicamento.

Contém sorbitol (edulcorante).

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por 60 mg, isto é, essencialmente "isento de sódio".

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não se realizou nenhum estudo formal sobre interação medicamentosa com denosumabe (XGEVA®).

Em estudos clínicos, denosumabe foi administrado em combinação com tratamento padrão anticâncer em indivíduos previamente tratados com bisfosfonatos (vide "**RESULTADOS DE EFICÁCIA**").

A farmacocinética e a farmacodinâmica do denosumabe não se alteraram com a administração concomitante de quimioterapia e/ou terapia hormonal nem com a exposição anterior a bisfosfonato intravenoso.

Interferência com testes laboratoriais e diagnósticos

Nenhuma conhecida.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Cuidados de conservação

XDENO® deve ser armazenado em geladeira (2°C - 8°C). Não congelar.

Manter o frasco dentro da embalagem original para proteger da luz. Não agitar.

Prazo de validade: 36 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Aspecto físico/características organolépticas

XEDNO é uma solução límpida, incolor e amarelada. Pode conter vestígios de partículas claras e brancas.

Antes da administração, a solução deve ser inspecionada visualmente. A solução pode conter traços de partículas proteicas translúcidas a brancas.

Não injete a solução se ela estiver turva ou descolorida.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Posologia

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

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

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

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

Modo de Usar

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

Antes da administração, a solução de XDENO® deve ser inspecionada visualmente. A solução pode conter traços de partículas proteicas translúcidas a brancas. Não se deve utilizar a solução se estiver turva ou descolorida.

Não agite.

NECESSÁRIO ADQUIRIR AGULHAS.

Recomenda-se o uso de agulha de calibre 27 para a administração do XDENO®. Não recoloque o produto no frasco.

Todo produto não utilizado ou material residual deve ser descartado de acordo com as normas locais.

Para uso subcutâneo.

É necessária suplementação diária de pelo menos 500 mg de cálcio e 400 UI de vitamina D em todos os pacientes, a menos que esteja presente hipercalcemia. Os pacientes tratados com XDENO® devem receber a bula e o cartão de lembrete do paciente.

Para evitar desconforto no local da injeção, deixe o frasco atingir a temperatura ambiente antes de injetar e injete lentamente.

Incompatibilidades

Este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

Populações:

Crianças

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

Primatas adolescentes que receberam denosumabe a 2,8 e 15 vezes (dose de 10 e 50 mg/kg) a exposição clínica baseada na AUC apresentaram placas de crescimento anormais. Em macacos cynomolgus recém-nascidos expostos ao denosumabe no útero a 50 mg/kg, houve aumento na mortalidade pós-natal; crescimento ósseo anormal resultando em redução da resistência óssea, redução da hematopoiese e desalinhamento dos dentes; ausência de linfonodos periféricos; e diminuição do crescimento neonatal. Após um período de recuperação desde o nascimento até os 6 meses de idade, os efeitos nos ossos retornaram ao normal; não houve efeitos adversos na erupção da dentição; e foi observada mineralização mínima a moderada em vários tecidos em um animal em recuperação. Em ratos recém-nascidos, a inibição de RANK ligante (alvo da terapia com denosumabe) foi associada à inibição do crescimento ósseo, placas de crescimento alteradas e inibição da erupção da dentição; estas alterações foram parcialmente reversíveis após a interrupção da inibição de RANKL. Portanto, o tratamento com denosumabe pode prejudicar o crescimento ósseo de crianças com placas de crescimento abertas e inibir a erupção da dentição.

Idosos

De modo geral, não se constataram diferenças de eficácia e de segurança em pacientes jovens e idosos. Estudos clínicos controlados de denosumabe (XGEVA[®]) no tratamento de mieloma múltiplo e metástases ósseas de tumores sólidos em pacientes com mais de 65 anos de idade revelaram eficácia e segurança semelhantes em pacientes jovens e idosos. Com base nos dados de segurança e eficácia disponíveis, não é necessário ajuste de dose em pacientes idosos (vide “**Farmacocinética**”).

Insuficiência renal

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

Insuficiência hepática

A segurança e a eficácia de denosumabe em pacientes com insuficiência hepática não foram estudadas.

9. REAÇÕES ADVERSAS

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

Muito comuns	$\geq 1/10$
Comuns	$> 1/100$ a $< 1/10$
Incomuns	$> 1/1.000$ a $< 1/100$
Raras	$> 1/10.000$ a $< 1/1.000$
Muito raras	$< 1/10.000$

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

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

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

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

Reações desconhecidas: osteonecrose do canal auditivo externo.

Outras reações adversas

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

¹ Vide “**ADVERTÊNCIAS e PRECAUÇÕES**”.

² Vide “**Descrição de eventos adversos selecionados**”.

³ Incluindo dor no local da injeção.

Descrição de eventos adversos selecionados:

Reações de hipersensibilidade

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

Hipocalcemia grave

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

Dor musculoesquelética

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

Osteonecrose de mandíbula

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

Em um estudo clínico de fase III, duplo-cego, controlado por ativo em pacientes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado (população de pacientes a qual denosumabe não é indicado), ONM foi confirmada em 4,1% dos pacientes no grupo denosumabe (exposição mediana de 15,8 meses;

intervalo 1 a 49,8) e 2,8% dos pacientes no grupo ácido zoledrônico. Ao final da fase de tratamento duplo-cego deste estudo, a incidência ajustada por paciente-ano (número de eventos por 100 pacientes-anos) de ONM confirmada no grupo denosumabe (exposição média de 19,4 meses; variação de 1 a 52), foi de 2,0 por 100 pacientes anos durante o primeiro ano de tratamento, 5,0 no segundo ano e 4,5 por ano posteriormente. O tempo mediano para ONM foi de 18,7 meses (intervalo: 1 a 44).

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

Em um estudo clínico de fase 2 aberto em pacientes com tumor de células gigantes do osso, a ONM foi confirmada em 6,8% dos pacientes (número médio de 34 doses; intervalo de 4 a 116). Na conclusão do estudo, o tempo médio durante o estudo, incluindo a fase de acompanhamento foi de 60,9 meses (intervalo de 0 a 112,6). A incidência paciente-ano ajustada de OMN confirmadas foi de 1,5 por 100 pacientes-ano no geral (0,2 por 100 pacientes-ano durante o primeiro ano de tratamento, 1,5 no segundo ano, 1,8 no terceiro ano, 2,1 no quarto ano, 1,4 no quinto ano e 2,2 a partir daí). 107 O tempo médio para a OMN foi de 41 meses (intervalo: 11 a 96).

Fratura Femoral Atípica

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

Erupções liquenóides medicamentosas

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

Nova malignidade primária

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

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Não há experiência com sobredosagem em estudos clínicos.

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

III - DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

Registro: 1.4531.0008.001-6

Registrado e importado por:

Bionovis S.A. – Companhia Brasileira de Biotecnologia Farmacêutica

Alameda Itajubá, 388, Joapiranga, Valinhos, São Paulo

CNPJ: 12.320.079/0001-17

Produzido por:

Universal Farma, S.L.

Guadalajara - Espanha

SAC: 0800-388-5000

sac@bionovis.com.br



Código da bula:

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 30/06/2026.

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
30/06/2026		10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	-	-	-	-	Todos os itens	VP/VPS	120 MG SOL INJ CT FA VD TRANS X 1,7 ML