

Romozumabe para o tratamento da osteoporose grave em mulheres na pós-menopausa, acima de 70 anos, em falha terapêutica ao padrão de tratamento atualmente disponível no SUS e em muito alto risco de fratura por fragilidade.

2022 Ministério da Saúde.

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde

Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias em Saúde

Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-3466

Site: <http://conitec.gov.br/>

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do relatório

COORDENAÇÃO-GERAL DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE – CGATS/DGITS/SCTIE/MS

Análise crítica

Jessica Yumi Matuoka- CGATS/DGITS/SCTIE/MS

Monitoramento do Horizonte Tecnológico

COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO DE TECNOLOGIA EM SAÚDE - CMTS/DGITS/SCTIE/MS

Laís Lessa Neiva Pantuzza

Coordenação

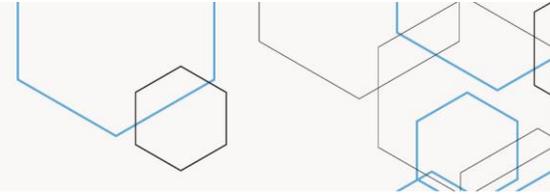
Priscila Gebrim Louly - CGATS/DGITS/SCTIE/MS

Joslaine de Oliveira Nunes - CGATS/DGITS/SCTIE/MS

Supervisão

Vania Cristina Canuto Santos - DGITS/SCTIE/MS

Clementina Corah Lucas Prado - DGITS/SCTIE/MS



MARCO LEGAL

A Lei nº 8.080/1990, em seu art. 19-Q, estabelece que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde (MS). Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec).

A análise da Comissão deve ser baseada em evidências científicas, publicadas na literatura, sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas. É imprescindível que a tecnologia em saúde possua registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e, no caso de medicamentos, preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED).

Em seu art. 19-R, a legislação prevê que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem. Ou seja, a partir do momento em que o demandante protocola um pedido de análise para a Conitec, até a decisão final, o prazo máximo é de 270 (duzentos e setenta) dias.

A estrutura de funcionamento da Conitec é composta por Plenário e Secretaria-Executiva, definidas pelo Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, que regulamenta, também, suas competências, seu funcionamento e seu processo administrativo. A gestão e a coordenação das atividades da Conitec, bem como a emissão do relatório de recomendação sobre as tecnologias analisadas são de responsabilidade da Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE/MS).

O Plenário é composto por 13 (treze) membros: representantes de cada uma das 07 (sete) Secretarias do Ministério da Saúde – sendo o presidente do Plenário, o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) – e 01 (um) representante das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa; Agência Nacional de Saúde Suplementar – ANS; Conselho Nacional de Saúde – CNS; Conselho Nacional de Secretários de Saúde – Conass; Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde – Conasems; e Conselho Federal de Medicina - CFM.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas no relatório final da Conitec, que é encaminhado ao Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

O Decreto nº 7.646/2011 estipulou o prazo de 180 (cento e oitenta) dias para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas ao SUS e a efetivação de sua oferta à população brasileira.

AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

De acordo com o Decreto nº 9.795/2019, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário;

articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que tem como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população¹.

A demanda de incorporação tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec, de acordo com o artigo art. 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, deve apresentar número e validade do registro da tecnologia em saúde na Anvisa; evidência científica que demonstre que a tecnologia pautada é, no mínimo, tão eficaz e segura quanto aquelas disponíveis no SUS para determinada indicação; estudo de avaliação econômica comparando a tecnologia pautada com as tecnologias em saúde disponibilizadas no SUS; e preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), no caso de medicamentos.

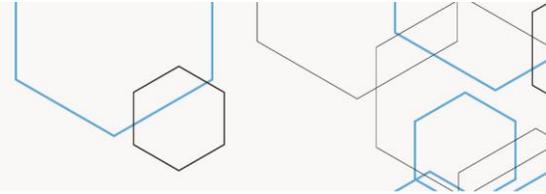
Dessa forma, as demandas elegíveis para a avaliação pelo DGITIS são aquelas que constam no Decreto nº 7.646/2011 e devem ser baseadas nos estudos apresentados no Quadro 1 que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

Quadro 1- Principais tipos de estudos utilizados no processo de incorporação ou exclusão de tecnologias em saúde no âmbito do SUS.

Tipo de Estudo	Descrição
Revisão Sistemática com ou sem meta-análise	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Parecer Técnico-científico	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Avaliação econômica completa (estudos de custo-efetividade, custo-utilidade, custo-minimização e custo-benefício)	Estudo que avalia a eficiência da tecnologia em saúde, por meio de análise comparativa que pondera os custos dos recursos aplicados e os desfechos em termos de saúde
Análise de Impacto Orçamentário	Estudo que avalia o incremento ou redução no desembolso relacionado à incorporação da tecnologia em saúde
Monitoramento do Horizonte Tecnológico	a) Alertas: Estudos que avaliam uma tecnologia nova ou emergente para uma condição clínica. b) Informes: Estudos detalhados que apresentam o cenário de potenciais medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para uma condição clínica. c) Seções de MHT nos relatórios de recomendação: Estudos que apontam os medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para a condição clínica abordada nos relatórios de recomendação de medicamentos em análise pela Conitec.

As tecnologias a serem avaliadas devem ser relevantes para o cidadão e para o sistema de saúde. Destaca-se que não compete ao DGITS a realização de estudos epidemiológicos primários, que objetivam avaliar a incidência e prevalência de determinada condição clínica; avaliação de desempenho de tecnologias; e estudos que visam a regulação sanitária ou precificação das tecnologias.

¹ BRASIL. Ministério da Saúde. Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2010



LISTA DE QUADROS

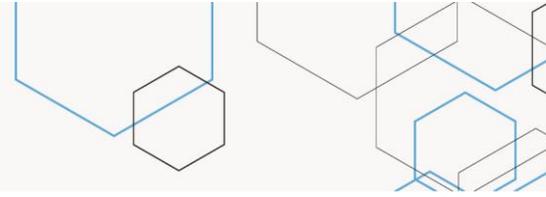
Quadro 1. Classificação da OMS de acordo com a DMO. Cosman, 2014 e OMS, 2007 (1,3).....	13
Quadro 2. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.	16
Quadro 3. Preço da tecnologia proposta pelo demandante.....	17
Quadro 4. Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) elaborada pelo demandante. 17	
Quadro 5. Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) elaborada pela parecerista....	20
Quadro 6. Resultados dos ensaios clínicos randomizados incluídos na busca da parecerista.	23
Quadro 7. Revisões sistemáticas incluídas na busca da parecerista.....	27
Quadro 8. Certeza geral da evidência por meio do GRADE.	36
Quadro 9. Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante.....	38
Quadro 10. Custos utilizados na atualização da análise de custo efetividade.....	44
Quadro 11. Parâmetros do modelo de impacto orçamentário e comentários da parecerista.....	45
Quadro 12. Estimativa de impacto orçamentário apresentadas pelo demandante.....	48
Quadro 13. Estimativa da população elegível com base em demanda aferida.	51
Quadro 14. Dinâmica de mercado estimada para o cenário de referência.	51
Quadro 15. Dinâmica de mercado nos cenários propostos da nova análise de impacto orçamentário.	52
Quadro 16. Resultados das análises de impacto orçamentário adicionais – parecerista.	53

LISTA DE FIGURAS

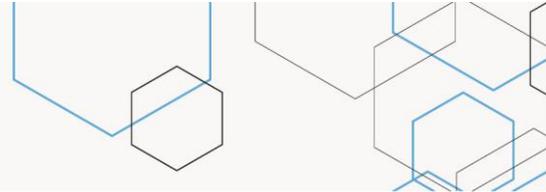
Figura 1. Estratificação de risco de fraturas de pacientes com osteoporose pós menopausa. Adaptado de Camacho, 2020; Shoback, 2020; Eastell, 2019; Kanis, 2020 (16,54,55).	14
Figura 2. Fluxograma de seleção dos estudos conduzida pelo demandante.....	19
Figura 3. Fluxograma de seleção dos estudos conduzida pela parecerista.....	21
Figura 4. Risco de viés dos ensaios clínicos randomizados incluídos na revisão sistemática.	35
Figura 5. Estrutura do modelo da avaliação econômica	41
Figura 6. Custo de aquisição dos medicamentos no Banco de Preços em Saúde utilizados pelo demandante.....	41
Figura 7. Custo de tratamento de fraturas utilizado pelo demandante.	42
Figura 8. Planos de custo efetividade das análises econômicas por anos de vida ajustados por qualidade (esquerda) e fraturas evitadas (direita).	42
Figura 9. Resultado da análise de custo minimização conduzida pelo demandante.....	43
Figura 10. Resultado da análise de custo efetividade considerando custos atualizados.....	45
Figura 12. Resultados da análise de sensibilidade determinística.	50

SUMÁRIO

1.	APRESENTAÇÃO	8
2.	CONFLITOS DE INTERESSE.....	8
3.	RESUMO EXECUTIVO	9
4.	INTRODUÇÃO.....	12
4.1	Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença.....	12
4.2	Tratamento recomendado	15
5.	FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA.....	15
5.1	Preço proposto para incorporação.....	17
6.	EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	17
6.1	Evidências apresentadas pelo demandante.....	17
6.2	Busca e seleção de estudos realizada pela parecerista.....	19
6.3	Detalhamento dos estudos	22
6.3.1	Efeitos desejáveis da tecnologia	29
6.3.2	Efeitos indesejáveis da tecnologia	31
6.4	Risco de viés dos estudos de acordo com análise do demandante	34
6.5	Risco de viés dos estudos de acordo com análise da parecerista	34
6.6	Certeza geral das evidências (GRADE) de acordo com o demandante	35
6.7	Certeza geral das evidências (GRADE) de acordo com a parecerista.....	36
6.8	Balanco entre efeitos desejáveis e indesejáveis	37
7.	EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS	38
7.1	Avaliação econômica	38
7.1.1	Apresentação do modelo de avaliação econômica.....	38
7.1.2	Resultados da avaliação econômica - demandante.....	42
7.1.3	Análise de sensibilidade da avaliação econômica - demandante	43
7.1.3	Resultados da avaliação econômica - parecerista	43
7.2	Impacto orçamentário.....	45
7.2.1	Apresentação do modelo de impacto orçamentário	45
7.2.2	Apresentação dos resultados e análise de sensibilidade - demandante	47
7.2.3	Análise adicional – parecerista.....	50
8.	RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS.....	53
9.	MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	55
10.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	56
11.	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC.....	57
12.	CONSULTA PÚBLICA.....	57
12.1	Contribuições técnico-científicas	58
12.1.1	Perfil dos participantes.....	58
12.1.2	Síntese e análise das contribuições técnico-científicas.....	59
12.2	Contribuições de experiência e opinião	65



12.2.1 Perfil dos participantes.....	66
12.2.2 Síntese e análise das contribuições de experiência e opinião	67
12.3 Anexos	71
12.4 Análise global das contribuições	77
13. RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC	78
14. DECISÃO	79
15. REFERÊNCIAS	80
MATERIAL SUPLEMENTAR	85



1. APRESENTAÇÃO

Este relatório se refere à análise crítica das evidências científicas apresentadas em fevereiro de 2022 pela Amgen Biotecnologia do Brasil LTDA sobre a eficácia, segurança, custo e impacto orçamentário do romosozumabe para o tratamento da osteoporose grave em mulheres na pós-menopausa, acima de 70 anos, em falha terapêutica ao padrão de tratamento atualmente disponível no SUS e em muito alto risco de fratura por fragilidade, visando avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declararam não possuir conflitos de interesses com a matéria.

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Romosozumabe (Evenity®)

Indicação: Tratamento da osteoporose grave em mulheres na pós-menopausa, acima de 70 anos, em falha terapêutica ao padrão de tratamento atualmente disponível no SUS e em muito alto risco de fratura por fragilidade.

Demandante: Amgen Biotecnologia do Brasil LTDA.

Introdução: A osteoporose é uma doença caracterizada pela baixa massa óssea acompanhada de deterioração da arquitetura óssea, o que aumenta o risco de fratura. Segundo a Organização Mundial de Saúde, a osteoporose é definida como $DMO \leq -2,5$ desvios padrão abaixo do pico de massa óssea encontrada no adulto jovem. É uma doença geralmente é silenciosa até a ocorrência de fratura, que caracteriza seu principal desfecho clínico. O tratamento envolve abordagem não farmacológica e farmacológica. Na última modalidade, os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Osteoporose do Ministério da Saúde (2014) recomendam em primeira linha a utilização de bisfosfonatos (alendronato, risedronato ou pamidronato) e, em segunda linha, raloxifeno, calcitonina ou estrógenos conjugados. Contudo, o PCDT não apresenta informações sobre o tratamento subsequente em caso de falha, de modo que o paciente não teria opção terapêutica em terceira linha, justificando-se, assim, a avaliação do romosozumabe para esta população.

Pergunta: Romosozumabe é eficaz, seguro e viável economicamente no tratamento de pacientes com osteoporose pós-menopausa e muito alto risco de fratura por fragilidade quando comparado ao padrão de tratamento atualmente disponível no SUS, além de placebo (ou sem tratamento ativo) e teriparatida (em horizonte tecnológico)?

Evidências clínicas: Para a seleção da evidência clínica, foi conduzida uma revisão sistemática nas bases Medline via PubMed e Embase para identificar ensaios clínicos randomizados (ECR), estudos observacionais e revisões sistemáticas que avaliassem romosozumabe para o tratamento de osteoporose pós-menopausa com alto risco de fratura. Um total de cinco estudos (seis artigos) atenderam aos critérios de elegibilidade, sendo três ECR e duas revisões sistemáticas com meta-análises em rede. Para eficácia, observou-se que romosozumabe foi superior a placebo, risedronato e alendronato em redução de fraturas vertebrais (73%, NR e 37%, respectivamente) e clínicas (36%, 32% e 28%, respectivamente), com efeitos sustentados com uso de inibidor de reabsorção óssea. Comparado ao raloxifeno, romosozumabe resultou em redução de fraturas vertebrais (56%) e não vertebrais (34%). Para densidade mineral óssea (DMO), romosozumabe resultou em aumento significativo quando comparado a placebo (5,9% a 13,5%), alendronato (3,2% a 8,7%) e teriparatida (3,2% no quadril). No que diz respeito à segurança, o perfil de eventos adversos gerais e graves, bem como a proporção de descontinuação por eventos adversos foi semelhante entre os grupos, tanto nas comparações diretas quanto indiretas. A qualidade da evidência, avaliada pela metodologia GRADE, foi moderada para fraturas na comparação romosozumabe vs. placebo e alendronato; alta para desfechos de segurança e aumento de DMO nas comparações entre romosozumabe vs. placebo, alendronato e teriparatida; e muito baixa para todos os desfechos quando se comparou romosozumabe a ácido zoledrônico, risedronato ou raloxifeno; e muito baixa para redução de fraturas na comparação entre romosozumabe e teriparatida.

Avaliação econômica: O demandante apresentou uma análise de custo efetividade que incluiu bisfosfonatos orais, raloxifeno e placebo comparados ao romosozumabe; e uma análise de custo minimização para a comparação teriparatida vs. romosozumabe. Considerando-se o desfecho de maior relevância clínica de acordo com painel de decisão multicritérios, fraturas evitadas, a razão de custo-efetividade incremental (RCEI) variou entre R\$ 36.752,60 (placebo) a R\$ 133.799,69 (risedronato) por fraturas evitadas, sendo que os maiores valores de RCEI foram observados quando se comparou romosozumabe a bisfosfonatos orais. Para a comparação romosozumabe vs. teriparatida, a adoção do primeiro resultaria em economia de cerca de 27 mil reais por paciente.

Análise de impacto orçamentário: Na análise de impacto orçamentário conduzida pelo demandante, a população elegível foi estimada com base na demanda epidemiológica aferida (em média 22.517 usuárias/ano). Considerando a taxa de difusão gradual (10% a 30%), o impacto orçamentário incremental em cinco anos variou entre R\$ 518.129.452,00 (raloxifeno) e R\$ 537.286.303,00 (alendronato), considerando os comparadores disponíveis no SUS. Em um cenário que considerou somente teriparatida no cenário atual e a incorporação gradual de romosozumabe, foi estimada economia de R\$ 426.050.618. A parecerista conduziu análises adicionais a partir de dados de demanda aferida de mulheres na pós menopausa com mais de 70 anos atendidas pelo PCDT da Osteoporose (média de 753 usuárias/ano) e considerando todos

os medicamentos disponíveis no SUS. Evidenciou-se que a incorporação de romosozumabe (difusão de 10% a 30%) resultaria em impacto incremental em cinco anos de R\$9.417.397,82.

Experiências internacionais: A agência *National Institute for Health and Care Excellence* (Inglaterra) recomenda romosozumabe no tratamento de osteoporose grave em pessoas na pós-menopausa com alto risco de fratura que tenham apresentado uma fratura osteoporótica maior (coluna, fratura, antebraço ou úmero) em risco iminente para nova fratura, e se a empresa fornecer o medicamento segundo o acordo comercial. O *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (Austrália), recomenda romosozumabe para o tratamento de pessoas com osteoporose grave que tenham apresentado fratura enquanto em tratamento por pelo menos 12 meses de terapia antirreabsortiva. A agência *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (Canadá) recomenda o medicamento para pacientes na pós-menopausa com história de fraturas osteoporóticas com risco de apresentar nova fratura e que nunca receberam tratamento prévio para osteoporose. O ressarcimento ocorrerá somente se o custo for reduzido e se não houver prescrição concomitante com outros medicamentos para tratar osteoporose, exceto cálcio e vitamina D. Por sua vez, a agência *Scottish Medicines Consortium* (Escócia) recomenda romosozumabe para o tratamento de pacientes com osteoporose na pós menopausa que tenham apresentado uma fratura por fragilidade e estão em risco iminente de apresentar uma nova fratura em 24 meses.

Monitoramento do Horizonte Tecnológico: Não foram identificadas tecnologias no horizonte tecnológico.

Considerações finais: A evidência clínica sugere que romosozumabe reduz o risco de fraturas vertebrais e clínicas em um quando comparado ao placebo, ao alendronato e ao risedronato; e reduz o risco de fraturas vertebrais e não vertebrais quando comparado ao raloxifeno. Adicionalmente, o uso de romosozumabe resultou em aumento da DMO quando comparado ao alendronato, à teriparatida e ao placebo. O perfil de segurança e tolerabilidade foi semelhante para todas as comparações avaliadas. Para as comparações de romosozumabe vs. placebo, alendronato e teriparatida, a qualidade da evidência variou de muito baixa a alta; para as comparações indiretas entre romosozumabe e risedronato ou raloxifeno, a qualidade da evidência foi muito baixa. Na análise de custo-efetividade, independentemente da comparação considerada, o uso de romosozumabe resultaria em custo adicional por fraturas evitadas ou por anos de vida ajustados ganhos. Na análise de custo-minimização que comparou romosozumabe e teriparatida, o uso do primeiro resultaria em economia, considerando-se a mesma efetividade. Na análise de impacto orçamentário estimada a partir de dados de demanda aferida, independentemente do cenário considerado, a incorporação de romosozumabe resultaria em aumento do impacto orçamentário em cinco anos. Entretanto, considerando-se um cenário em que apenas teriparatida seria considerada como tratamento de terceira linha disponível, haveria economia de recursos. Ressalta-se que, de acordo com o PCDT da Osteoporose vigente, não há recomendação explícita para o tratamento de pessoas com osteoporose grave e que apresentaram falha aos tratamentos preconizados em primeira e segunda linha, que se constituem de agentes inibidores da reabsorção óssea. Mais recentemente, teriparatida foi incorporada para suprir essa lacuna, de acordo com critérios estabelecidos em Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas.

Recomendação preliminar da Conitec: Os membros presentes na 112ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada no dia 01 de setembro de 2022, deliberaram, por unanimidade, disponibilizar a matéria para consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação do romosozumabe para o tratamento da osteoporose na pós menopausa em mulheres com mais de 70 anos que apresentaram falha ao tratamento atualmente disponível no SUS e que apresentem muito alto risco de fratura. Apesar de o romosozumabe ter apresentado eficácia superior a alguns tratamentos já disponíveis no SUS, com perfil de segurança comparável, observou-se que a razão de custo-efetividade incremental seria relevante, sobretudo quando se considerou o desfecho de qualidade de vida. Discutiu-se que existe diferença em eficácia entre teriparatida e romosozumabe para o desfecho de densidade mineral óssea, não avaliado em análise de custo-efetividade. Ademais, considerou-se que as estimativas de impacto orçamentário se baseiam em pressupostos frágeis, resultando em incertezas ao modelo, com potencial incremento de recursos econômicos dispendidos ao longo de cinco anos.

Consulta Pública: A consulta pública de nº 68 ficou disponível no período de 19/10/2022 a 07/11/2022. Foram recebidas 458 contribuições, sendo 204 pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 254 pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião. Quase a totalidade das contribuições foi favorável à incorporação do romosozumabe. Os comentários versaram a respeito da eficácia do medicamento quando comparado às opções disponíveis no SUS; à comodidade posológica quando comparado à teriparatida; às necessidades médicas não atendidas

desse grupo de pacientes; ao seu alto custo e dificuldade de acesso; à potencial economia de recursos com a prevenção de fraturas; e à economia de recursos quando comparado à teriparatida. A empresa Eli Lilly encaminhou ofício reforçando seu compromisso em manter o preço proposto para incorporação apresentado na avaliação da teriparatida. A empresa Amgen enviou documento com esclarecimentos para os pontos questionados em consulta pública e apresentando nova proposta de preço. Com os preços propostos, a análise de custo-minimização resultaria em uma economia de R\$ 6.588,24 com o uso de romosozumabe comparado à teriparatida. Em uma análise de custo-efetividade comparando estes dois medicamentos com base no desfecho de DMO, romosozumabe foi dominante, sendo mais efetivo e menos custoso. Na nova análise de impacto orçamentário que considerou somente teriparatida e romosozumabe, a uma taxa de difusão de 10% a 50%, haveria economia de cerca de dois milhões de reais em cinco anos.

Recomendação Final da Conitec: Com base nos esclarecimentos apresentados e nas estimativas de economia a partir da utilização do romosozumabe comparado à teriparatida, os membros presentes, deliberaram, por unanimidade, recomendar a incorporação do romosozumabe para mulheres com osteoporose na pós menopausa, a partir de 70 anos, que apresentam risco muito alto de fratura por fragilidade e que falharam (apresentaram duas ou mais fraturas) com o padrão de tratamento medicamentoso, conforme protocolo estabelecido pelo Ministério da Saúde. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 785/2022.

Decisão: Incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o romosozumabe para mulheres com osteoporose na pós menopausa, a partir de 70 anos, que apresentam risco muito alto de fratura por fragilidade e que falharam (apresentaram duas ou mais fraturas) com o padrão de tratamento medicamentoso, conforme protocolo estabelecido pelo Ministério da Saúde, conforme a Portaria nº 166, publicada no Diário Oficial da União nº 228, seção 1, página 81, em 6 de dezembro de 2022.

4. INTRODUÇÃO

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

A osteoporose é uma doença caracterizada pela baixa massa óssea acompanhada de deterioração da arquitetura óssea, o que aumenta o risco de fratura (1,2). Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), a osteoporose é definida como $DMO \leq -2,5$ desvios padrão (DP) abaixo do pico de massa óssea encontrada no adulto jovem (1,3). A *National Osteoporosis Foundation* (NOF) define a osteoporose como um T-score $\leq -2,5$ DP ou fratura seguida ou não de trauma mínimo (1). A osteoporose geralmente é silenciosa até a ocorrência de fratura, que caracteriza o principal desfecho clínico da doença (2,4). Os sítios mais comuns de fratura osteoporótica incluem coluna vertebral, quadril, porção distal do antebraço e úmero proximal (5).

Os principais fatores de risco para fraturas osteoporóticas incluem baixa densidade mineral óssea (DMO) (6–12), idade avançada (11–15) e fratura prévia em qualquer região (8,13–26), sendo que a presença de múltiplos fatores de risco concomitantemente podem aumentar ainda mais o risco de fraturas por osteoporose (27–29).

Fraturas por fragilidade representam causa importante de morbidade na população. Fraturas no quadril quase sempre resultam em hospitalização e causam dor e perda de funcionalidade, tem recuperação lenta e, frequentemente, a reabilitação é incompleta (30–32). Fraturas vertebrais podem ocorrer silenciosamente ou causar dor aguda, incapacidade, perda de mobilidade, função ou, ainda, deformidades como cifoescoliose (33,34). No entanto, possuem especial importância dada a recorrência frequente, aumentando o prejuízo funcional de acordo com o número de fraturas (5). Para esses tipos de fraturas, os efeitos podem se estender por períodos superiores a um ano após o evento (35,36). As limitações e sintomas impostos pelas fraturas podem levar à redução significativa da qualidade de vida relacionada à saúde (30,37), da autonomia e do bem estar do indivíduo, independentemente de sua localização (38,39).

Estudos recentes mostram que indivíduos que apresentaram fratura osteoporótica têm maior risco de mortalidade do que a população geral. Estima-se que um de cada cinco pacientes possa evoluir a óbito um ano após a fratura, sendo que a maioria delas ocorre nos primeiros três a seis meses (18,40,41). Embora esse risco seja mais alto no ano subsequente à fratura, ele ainda pode permanecer elevado muitos anos após o evento, a depender da localização (10 anos no caso de fraturas de quadril e 22 anos no caso de fraturas vertebrais) (30,36,40).

Estima-se que mais de 200 milhões de pessoas no mundo sofram com osteoporose (4,7). Ainda, estima-se que no mundo a osteoporose seja a responsável por 8,9 milhões de fraturas em um ano, o que significa uma fratura a cada três segundos (7).

No Brasil, a prevalência da osteoporose pode variar de 6% a 33%, de acordo com a população e variáveis avaliadas. Destaca-se que tais dados são oriundos de estudos conduzidos em diferentes faixas etárias (≥ 18 anos, entre 40 e 75 anos, >40 anos >50 anos e ≥ 70 anos) (42). Em mulheres brasileiras, estima-se que a prevalência de fraturas osteoporóticas seja aproximadamente 11,5% (12). Quando avaliadas pacientes na pós-menopausa, a prevalência de osteoporose aumenta

com a idade, afetando 10% das mulheres com 60 anos, 20% das mulheres com 70 anos, 40% das mulheres com 80 anos, e 66% das mulheres com 90 anos no mundo (7,36,43). Para este subgrupo de pacientes, no Brasil, a prevalência varia de 14% a 33%, de acordo com a definição da doença, características da população (como faixa etária), e método de diagnóstico (autorreferido ou teste da DMO) (6,11,12,44–47).

No Brasil, estima-se que entre 15% e 30% dos pacientes com fratura de quadril evoluam ao óbito nos 12 meses subsequentes ao evento, sendo este óbito frequentemente associado a consequência de complicações da fratura ou comorbidades (42). Ainda, estima-se que a mortalidade durante a hospitalização por fraturas de quadril no país gire em torno de 7,5%(48).

Diagnóstico

De acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Osteoporose, publicado em 2014, o diagnóstico da doença pode ser clínico em pacientes com fatores de risco e com fratura osteoporótica. A medida da densitometria óssea por área pela absorciometria por raios-X com dupla energia (DXA) também pode ser utilizada para o diagnóstico ao identificar baixa DMO (49).

A densitometria óssea (expressa em g/cm^2) do paciente é comparada a de indivíduos adultos jovens saudáveis do mesmo sexo, obtendo-se assim o T-score (**Quadro 1**). A diferença entre a DMO do paciente e a do indivíduo saudável é expressa por DP acima ou abaixo do valor de comparação. No geral, um DP é o equivalente de 10% a 15% do valor da DMO em g/cm^2 (49).

Quadro 1. Classificação da OMS de acordo com a DMO. Cosman, 2014 e OMS, 2007 (1,3).

Classificação	DMO	T-score
Normal	Dentro de 1 DP de uma mulher adulta jovem da população de referência	T-score em $-1,0$ ou acima
Baixa densidade óssea (osteopenia)	Entre 1,0 e 2,5 DP abaixo de uma mulher adulta jovem da população de referência	T-score entre $-1,0$ e $-2,5$
Osteoporose	$\leq 2,5$ DP de uma mulher adulta jovem da população de referência	T-score em $-2,5$ ou abaixo
Osteoporose estabelecida ou grave	$\leq 2,5$ DP de uma mulher adulta jovem da população de referência, com fraturas	T-score em $-2,5$ ou abaixo com uma ou mais fraturas

Legenda: DMO, densidade mineral óssea; DP, desvio-padrão.

Fonte: Material do demandante (dossiê, página 29).

Ainda podem ser realizados exames laboratoriais de acordo com a gravidade da doença, idade de apresentação e presença ou ausência de fraturas vertebrais. Tais exames objetivam excluir outras doenças potenciais que possam

mimetizar a osteoporose, confundindo o diagnóstico, podendo também serem utilizados para avaliação da gravidade e monitoramento do tratamento. Assim, os exames indicados são hemograma, velocidade de hemossedimentação, dosagens séricas de cálcio, albumina, creatinina, fósforo, fosfatase alcalina, aminotransferases/transaminases e dosagem de cálcio na urina de 24 horas. Os exames de imagem são indicados para diagnóstico de fraturas sintomáticas ou não e para diagnóstico diferencial da osteoporose (49).

Estratificação de risco

A estratificação de risco pode ser feita por meio da ferramenta FRAX®, que é capaz de estimar a probabilidade de fraturas osteoporóticas relevantes (definida como uma fratura clínica de vértebra, quadril, antebraço ou úmero) e no quadril em dez anos. Ela foi desenvolvida pela Universidade de Sheffield e seu uso é recomendado pela *International Osteoporosis Foundation*, pela *European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis* e pelo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Osteoporose do Ministério da Saúde (49–51). Adicionalmente, essa ferramenta foi adaptada para o Brasil e encontra-se disponível no site da Associação Brasileira de Avaliação Óssea e Osteometabolismo (ABRASSO) (52).

O FRAX® utiliza informações de DMO (não essencial), idade, sexo, histórico de fratura, uso de corticosteroides, índice de massa corporal, histórico de pais com fratura de quadril, tabagismo, ingestão de álcool, artrite reumatoide e outras condições secundárias atribuídas a perda óssea (53). Tal ferramenta divide as pacientes na pós-menopausa em baixo, alto e muito alto risco e é útil para definição de tratamento (50).

A classificação de risco de fraturas se divide em baixo, alto e muito alto e os fatores podem ser vistos na **Figura 1** (21,54,55).

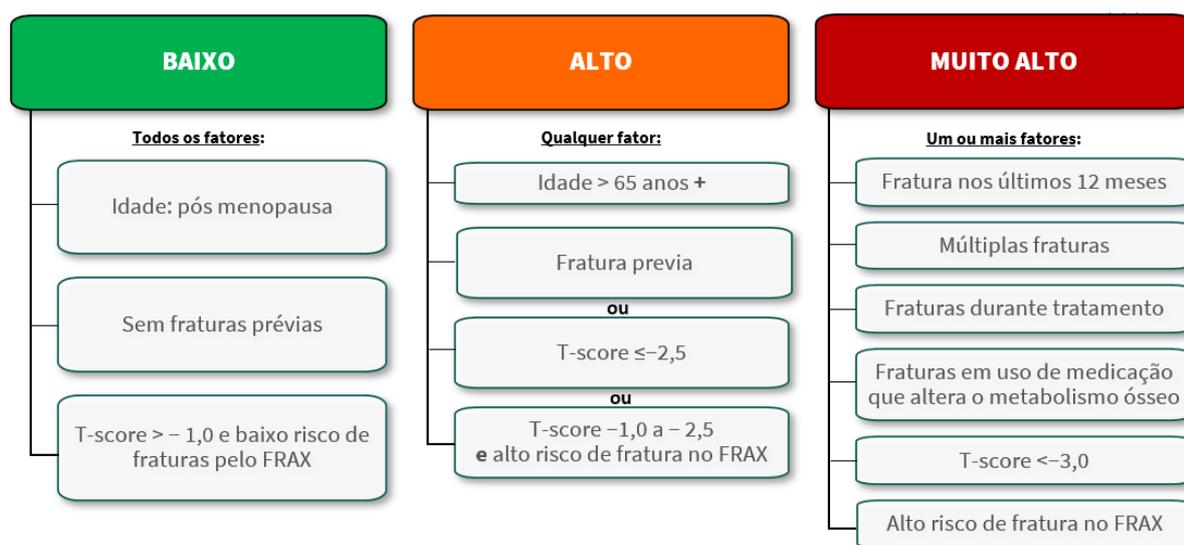


Figura 1. Estratificação de risco de fraturas de pacientes com osteoporose pós menopausa. Adaptado de Camacho, 2020; Shoback, 2020; Eastell, 2019; Kanis, 2020 (21,54,55).

Fonte: Material do demandante (dossiê, página 30).

4.2 Tratamento recomendado

O PCDT da Osteoporose do Ministério da Saúde recomenda medidas medicamentosas e não medicamentosas para o tratamento da doença. Na modalidade não medicamentosa, recomenda a prática de atividades e exercícios físicos; medidas de prevenção de quedas (revisão de medicamentos associados ao risco de quedas, avaliação de problemas neurológicos, correção de distúrbios visuais e auditivos, entre outras medidas de segurança ambiental); e desencorajamento ou cessação de tabagismo e consumo de bebidas alcoólicas (49).

Para o tratamento medicamentoso, o PCDT recomenda suplementação de cálcio e vitamina D como tratamento padrão para prevenção de fraturas. Na primeira linha de tratamento, recomenda-se o uso de bisfosfonatos orais (alendronato e risedronato de sódio) por cinco anos, podendo ser estendido para mais cinco em caso de piora da massa óssea identificada em DMO após início do tratamento ou de T-score inferior a -3,5. O pamidronato dissódico é o único bisfosfonato injetável recomendado no PCDT para pacientes que apresentam algum tipo de intolerância a bisfosfonatos orais. Na segunda linha de tratamento, o PCDT recomenda considerar raloxifeno, calcitonina ou estrógenos conjugados em caso de intolerância ou falha terapêutica aos bisfosfonatos (49).

Diretrizes internacionais mais recentes, publicadas entre 2019 e 2020, trazem a recomendação de se considerar romosozumabe para pacientes com risco muito alto de fratura e fraturas prévias, podendo ser utilizado ainda em primeira linha de tratamento (21,54,56). A *Endocrine Society* recomenda considerar romosozumabe em primeira linha para pacientes com múltiplas fraturas vertebrais ou fratura de quadril e DMO correspondente a osteoporose grave. Outra indicação seria no caso de falha terapêutica a agentes antirreabsortivos (21). Similarmente, a *American Association of Clinical Endocrinologists/ American College of Endocrinology* recomendam, em seu *guideline* mais recente, a utilização de abaloparatida, denosumabe, romosozumabe, teriparatida e ácido zoledrônico em pacientes que não podem receber terapia oral, que apresentaram fratura em uso de antirreabsortivo injetável ou pacientes em risco muito alto de fratura. Ainda, romosozumabe pode ser considerado como terapia inicial para pacientes com risco muito alto de fratura (54,56).

Assim, considerando que atualmente existem medicamentos presumidamente mais potentes para o tratamento de osteoporose e que podem ser utilizados em linhas mais tardias de tratamento, não compreendidas na versão vigente do PCDT da Osteoporose (2014), o demandante justifica sua solicitação de avaliação da tecnologia.

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

O romosozumabe é um anticorpo monoclonal humanizado (IgG2) que liga e inibe a esclerostina, estimulando a formação óssea em superfícies ósseas trabeculares e corticais, bem como a atividade osteoblástica, resultando em aumentos de massa óssea trabecular e cortical e em melhorias na massa, estrutura e força óssea (57). Foi registrado na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) em 2020 e é 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 (57,58).

Quadro 2. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Romosozumabe
Nome comercial	Evenity®
Apresentação	Solução injetável de 90 mg/ml em embalagens com 2 seringas preenchidas com 1,17 ml
Detentor do registro	Amgen Biotecnologia do Brasil LTDA
Fabricante	Patheon Itália, S.p.A.
Indicação aprovada na Anvisa	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
Indicação proposta	Tratamento da osteoporose grave em mulheres na pós-menopausa, acima de 70 anos, em falha terapêutica ao padrão de tratamento atualmente disponível no SUS e em muito alto risco de fratura por fragilidade.
Posologia e Forma de Administração	A dose recomendada de romosozumabe é de 210 mg, administrada de forma subcutânea, devendo ser administrado uma vez por mês para 12 doses. Os pacientes devem ser adequadamente suplementados com cálcio e vitamina D.
Patente	BR122020023315B1, válida até 28/04/2026.

Fonte: Bula Evenity®.

Contraindicações: Romosozumabe é contraindicado para pacientes com hipocalcemia não corrigida ou com hipersensibilidade clinicamente significativa conhecida para romosozumabe ou para qualquer componente da formulação do produto.

Cuidados e Precauções: O uso de romosozumabe pode resultar em hipocalcemia transitória, sendo necessário corrigir a hipocalcemia antes de iniciar o tratamento, além de monitorar os pacientes quanto a sinais e sintomas de hipocalcemia e suplementá-los com cálcio e vitamina D. Romosozumabe não deve ser iniciado em pacientes que sofreram infarto do miocárdio (IM) 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 romosozumabe. Pacientes com suspeita de ter ou que desenvolvem osteonecrose de mandíbula enquanto em tratamento com romosozumabe devem receber tratamento de um dentista ou de um cirurgião oral. A interrupção do tratamento 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. A interrupção do tratamento com romosozumabe deve ser considerada, de acordo com a avaliação de risco-benefício individual.

Eventos adversos: Muito comumente pode ocorrer infecção viral do trato respiratório superior e artralgia. Comumente, podem ocorrer reações de hipersensibilidade (com erupções cutâneas, dermatite ou urticária), dor de cabeça, tosse, dor no pescoço, espasmos musculares, edema periférico e reações no local da injeção.

5.1 Preço proposto para incorporação

Quadro 3. Preço da tecnologia proposta pelo demandante.

Apresentação	Preço unitário proposto pelo demandante ¹	Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) 18% ²	Preço praticado em compras públicas (SIASG) ³
Solução injetável de 90 mg/ml em embalagens com 2 seringas preenchidas com 1,17 ml	R\$ 1.990,00 por caixa ⁴	R\$ 2.943,68	Nenhum registro identificado

¹ Preço apresentado pelo demandante em seu dossiê;

² Lista de preços de medicamentos - Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) ICMS 18%, da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), atualizada em 28/06/2022;

³ Resultado da busca por compras realizadas no período de 30 de junho de 2021 a 29 de junho de 2022, conforme SIASG, compras administrativas, via Banco de Preços em Saúde (BPS);

⁴ Quantidade correspondente a um mês de tratamento (duas seringas de 90mg/ml x 1,17ml)

6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas apresentadas pela Amgen Biotecnologia do Brasil LTDA sobre a eficácia, segurança, custo-minimização e impacto orçamentário de romosozumabe (Evenity®) para o tratamento da osteoporose grave em mulheres na pós-menopausa, acima de 70 anos, em falha terapêutica ao padrão de tratamento atualmente disponível no SUS e em muito alto risco de fratura por fragilidade., visando a avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

6.1 Evidências apresentadas pelo demandante

O demandante construiu a seguinte pergunta de pesquisa para a busca e seleção de evidências, cuja estruturação encontra-se no **Quadro 4**.

Quadro 4. Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) elaborada pelo demandante.

População	Mulheres com osteoporose pós-menopausa e muito alto risco de fratura por fragilidade.
Intervenção (tecnologia)	Evenity® (romosozumabe).
Comparador	Tratamentos disponíveis no SUS, teriparatida e placebo.
Desfechos (Outcomes)	Avaliação clínica: eficácia, segurança e qualidade de vida relacionada à saúde.
Tipo de estudo	Revisões sistemáticas com ou sem meta-análises e ensaios clínicos randomizados.

Fonte: material do demandante (dossiê página 45).

Pergunta: O uso de Evenity® (romosozumabe) é eficaz e seguro no tratamento de pacientes com osteoporose pós-menopausa e muito alto risco de fratura por fragilidade quando comparado ao padrão de tratamento atualmente disponível no SUS, além de placebo (ou sem tratamento ativo) e teriparatida (em horizonte tecnológico)?

Definições adotadas pelo demandante:

Falha terapêutica: ocorrência de ao menos duas fraturas durante o tratamento com medicamento ativo (59).

Pacientes de risco muito alto: aquelas com um ou mais dos seguintes fatores: fratura nos últimos 12 meses, múltiplas fraturas, fraturas durante tratamento, fraturas em uso de medicamento que altera o metabolismo ósseo, T-score < -3,0 e alto risco de fratura do FRAX (21,54,55).

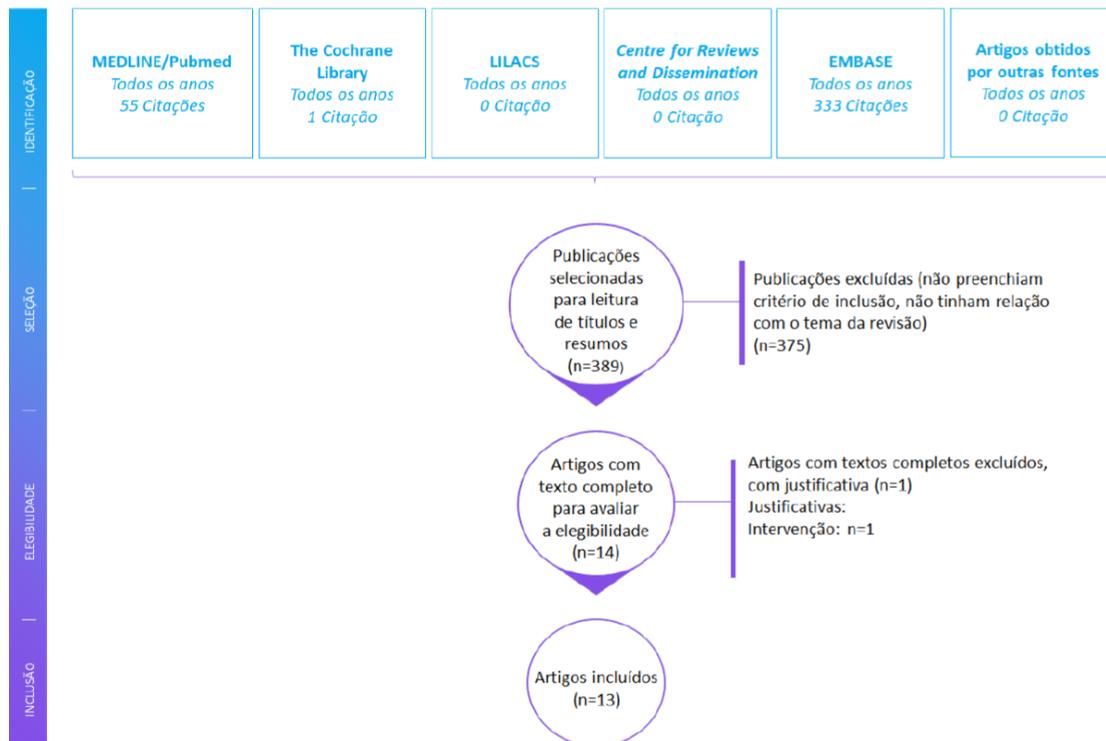
Embora teriparatida não estivesse incorporada ao SUS no momento da submissão, o demandante justificou a inclusão para comparação em horizonte tecnológico, por ser recomendado em outras diretrizes nacionais e internacionais no mesmo contexto de uso que o romosozumabe. Também considerou placebo, visto que, de acordo com o PCDT da Osteoporose vigente, pacientes que falharam aos tratamentos disponíveis no SUS e permanecem com muito alto risco de fratura estão atualmente desassistidos. A partir da pergunta estruturada, destaca-se ainda que não foram definidos os desfechos de eficácia e segurança considerados pelo demandante, além de não terem sido considerados estudos observacionais.

Os estudos foram buscados pelo demandante nas bases Medline (via Pubmed), *The Cochrane Library*, Embase, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) até junho de 2021 (data exata não informada). As estratégias de busca estão descritas no **Material Suplementar 1**. O demandante conduziu ainda buscas adicionais em *sites* de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) e instituições correlatas e suas bases de dados, além do Google® e outras ferramentas online. Finalmente, buscas manuais de referências bibliográficas e *abstracts* de publicações selecionadas foram feitas.

Como um dos critérios de inclusão, o demandante considerou estudos que envolvessem mulheres com osteoporose na pós-menopausa acima de 70 anos em muito alto risco de fratura por fragilidade, e em falha terapêutica ao padrão de tratamento atualmente disponível no SUS em uso de romosozumabe. Chama-se atenção ao fato de que a possível restrição a uma população muito específica poderia limitar a seleção de evidências, potencialmente prejudicando as análises.

O processo de busca e seleção nas bases de dados e em outras fontes retornou um total de 389 estudos, dos quais 13 foram incluídos no parecer técnico-científico (PTC) apresentado pelo demandante (**Figura 2**). Ressalta-se que a figura apresentada, embora não apresente informações discrepantes ao longo do processo, deixa de fornecer dados que

contribuiriam para maior transparência do processo, como o número de duplicatas identificadas e excluídas eletrônica ou manualmente.



LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

Figura 2. Fluxograma de seleção dos estudos conduzida pelo demandante.

Fonte: material do demandante (dossiê página 53).

6.2 Busca e seleção de estudos realizada pela parecerista

Com o objetivo de atualizar a busca e verificar se algum artigo relevante não foi identificado pelo proponente, uma nova busca por artigos científicos foi conduzida pela parecerista em 04 de julho de 2022 nas bases Medline (via Pubmed) e Embase (**Material Suplementar 2**). Adicionalmente, foi realizada a busca manual por meio da leitura das referências dos estudos incluídos e validação da busca por meio da plataforma Epistemonikos.

Foi construída a seguinte **pergunta de pesquisa**: O uso de romosozumabe é eficaz e seguro no tratamento de pacientes com osteoporose pós-menopausa e muito alto risco de fratura por fragilidade que apresentaram fratura em vigência de tratamento disponível no SUS quando comparado às opções atualmente disponíveis no SUS, além de placebo (ou sem tratamento ativo) e ácido zoledrônico e teriparatida (considerando a recente decisão de incorporação). O **Quadro 5** mostra o acrônimo PICOS utilizado pela parecerista para definição da pergunta científica.

Quadro 5. Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) elaborada pela parecerista.

População	Mulheres com osteoporose pós-menopausa e muito alto risco de fratura por fragilidade que apresentaram fratura em vigência de tratamento disponível no SUS (terceira linha de tratamento)
Intervenção (tecnologia)	Romozumabe
Comparador	<p>Tratamento disponível no SUS:</p> <p>Primeira linha: bisfosfonatos (alendronato, risedronato, pamidronato)</p> <p>Segunda linha: raloxifeno, estrógenos conjugados e calcitonina</p> <p>Adicionais:</p> <p>Placebo</p> <p>Teriparatida</p> <p>Ácido zoledrônico</p>
Desfechos (Outcomes)	<p>Eficácia</p> <p><i>Primário:</i></p> <p>Redução do risco de fraturas relevantes (úmero proximal, antebraço distal, vertebral ou de quadril)</p> <p>Qualidade de vida</p> <p><i>Secundários:</i></p> <p>Aumento de DMO</p> <p>Segurança</p> <p>Eventos adversos (quaisquer e graves)</p> <p>Descontinuação do tratamento por eventos adversos</p>
Tipo de estudo (study design)	Ensaio clínico randomizado, estudos observacionais comparativos e revisões sistemáticas com ou sem meta-análises

Legenda: DMO, densidade mineral óssea; SUS, Sistema Único de Saúde.

A estratégia de busca utilizada pela parecerista foi constituída utilizando-se a doença de modo mais abrangente (osteoporose) e mais específico (osteoporose pós menopausa) e o nome do medicamento da intervenção (romozumabe), por meio da combinação de vocabulário controlado e termos similares. Não houve restrição por data de publicação. Os critérios de exclusão considerados foram:

- Estudos publicados em idiomas além de inglês, português e espanhol;
- Estudos sem grupo comparador;
- Ensaio clínico randomizado fase I ou II;
- Análises agrupadas (*pooled analyses*) de ensaios clínicos;
- Revisões narrativas e revisões de literatura sem descrição da metodologia;
- Resumos de congresso/conferências;
- Estudos *post hoc* reportando análises de subgrupo para populações específicas ou não planejadas;

- Publicações sem revisão por pares (*preprint*).

Caso fossem identificadas múltiplas revisões sistemáticas, seriam consideradas as mais completas e atuais que se adequassem aos critérios de seleção supracitados.

Os processos de leitura de títulos e resumos das publicações recuperadas das bases de dados, leitura na íntegra e extração das informações foram realizados pela parecerista. Os registros excluídos na elegibilidade (leitura na íntegra), juntamente com os seus motivos de exclusão, estão descritos no **Material Suplementar 3**. A seguir, é mostrado o fluxograma deste processo (**Figura 3**), que incluiu, ao final, seis referências.

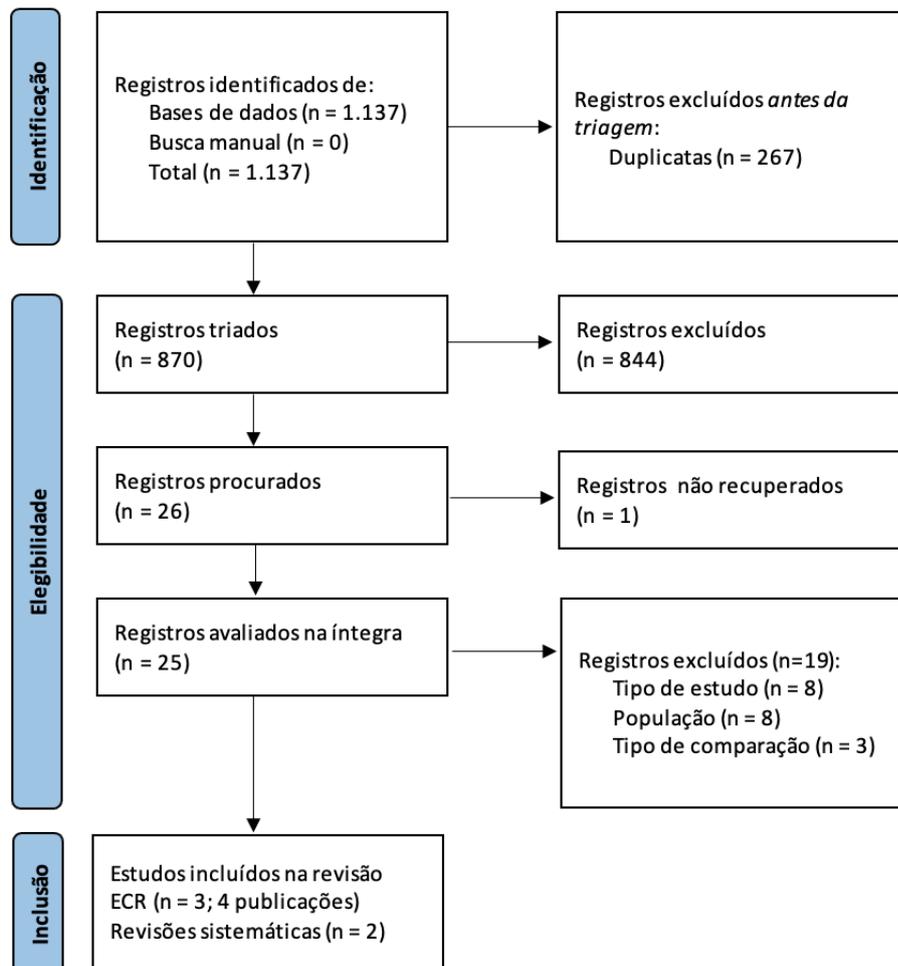


Figura 3. Fluxograma de seleção dos estudos conduzida pela parecerista.

Comparando o quantitativo de estudos recuperados, observou-se divergência, dado que a parecerista recuperou mais estudos que o demandante, provavelmente devido à maior sensibilidade de da nova busca e às diferentes datas de busca (com pelo menos um ano de diferença). Quanto aos incluídos, percebe-se que menos estudos foram incluídos pela parecerista (n = 6) em comparação ao demandante (n = 13), apesar da primeira ter identificado maior número de registros

nas duas bases consideradas. Esta discrepância ocorreu em função adoção de critérios de seleção mais restritivos, em que os estudos *post hoc* foram excluídos. Uma revisão sistemática incluída pelo demandante foi excluída por ter considerado, dentre seus critérios de inclusão, estudos com mulheres na pós menopausa com osteopenia, porém sem apresentar resultados estratificados (**Material Suplementar 4**).

6.3. Detalhamento dos estudos

As evidências clínicas apresentadas têm por base os seis artigos incluídos na revisão sistemática conduzida pela parecerista, provenientes de três ECR (quatro publicações) e duas revisões sistemáticas com meta-análises em rede.

Ressalta-se que toda a evidência apresentada pelo demandante foi lida e ponderada; contudo, para fins de validação dos resultados, a parecerista extraiu todos os desfechos a partir dos estudos incluídos, comparando os dados extraídos. Para facilitar a visualização dos resultados, estes foram apresentados somente sob forma de tabela, uma para ensaios clínicos randomizados e outra para revisões sistemáticas.

Ensaio clínico randomizado

Os ECR incluídos nesta revisão sistemática (três estudos, quatro publicações) foram publicados entre 2016 e 2018, tendo sido conduzidos em múltiplos países. Cada ECR avaliou uma comparação: (i) o estudo FRAME comparou romosozumabe a placebo por 12 meses em uma fase duplo cega, seguida por uma fase aberta em que todos os pacientes receberam denosumabe por até 24 meses (60,61); (ii) o estudo ARCH comparou romosozumabe a alendronato por 12 meses em uma fase duplo cega, seguida por uma fase aberta em que todos receberam alendronato por 12 meses (62); (iii) o estudo STRUCTURE, por sua vez, comparou romosozumabe a teriparatida por 12 meses em uma única fase aberta (63). Nos três estudos, as pacientes recebiam suplementação de cálcio e vitamina D como cointervenções.

Todas as pacientes apresentavam osteoporose pós menopausa e a média de idade nos estudos variou de 70 a 74 anos, sendo a maioria da população branca ou não hispânica. Os principais desfechos de interesse foram incidência de novas fraturas vertebrais, não vertebrais e clínicas para os estudos FRAME e ARCH (60–62) e DMO para o estudo STRUCTURE (63). Todos avaliaram frequência de eventos adversos, sendo que artralgia, nasofaringite, artralgia, dor nas costas ocorreram em mais de 10% da amostra. Desenvolvimento de anticorpos anti romosozumabe e neutralizantes também foi avaliado em todos os estudos e, embora tenham sido detectados em um percentual dos pacientes, não foi observado impacto sobre a eficácia ou segurança (60,62,63) [resultados não extraídos – disponíveis na publicação original].

As características de cada estudo, bem como detalhamento das intervenções podem ser vistas no **Material Suplementar 5**. Já os resultados de cada um dos estudos podem ser vistos no **Quadro 6**.

Quadro 6. Resultados dos ensaios clínicos randomizados incluídos na busca da parecerista.

Estudo	Comparação	Desfechos						
		Incidência de novas fraturas	Qualidade de vida	DMO MMQ (IC 95%)	EA geral n (%)	EA cardiovasculares graves n (%)	EA grave n (%)	Descontinuação n (%)
Cosman, 2016 FRAME (NCT01575834)	ROMO vs. PLA	<p>12 meses</p> <p>Fx vertebral n (%)</p> <p>PLA: 59 (1,8); ROMO: 16 (0,5)</p> <p>RR (IC 95%): 0,27 (0,16 a 0,47); p<0,001</p> <p>Fx clínica n (%)</p> <p>PLA: 90 (2,5); ROMO: 58 (1,6)</p> <p>HR (IC 95%): 0,64 (0,46 a 0,89); p=0,008</p> <p>Fx não vertebral n (%)</p> <p>PLA: 75 (2,1); ROMO: 56 (1,6)</p> <p>HR (IC 95%): 0,75 (0,53 a 1,05); p=0,10</p> <p>Fx quadril n (%)</p> <p>PLA: 13 (0,4); ROMO: 7 (0,2)</p> <p>HR (IC 95%): 0,54 (0,22 a 1,35); p=0,18</p>	NR	<p>12 meses</p> <p>Lombar: 13,5% (IC 95%: 11,9 a 14,7); p<0,001</p> <p>Quadril: 6,9% (IC 95%: 5,6 a 8,1); p<0,001</p> <p>Fêmur: 5,9% (IC 95%: 4,3 a 7,4); p<0,001</p>	<p>PLA: n = 3576</p> <p>ROMO: n = 3581</p> <p>12 meses</p> <p>PLA: 2850 (79,7)</p> <p>ROMO: 2806 (78,4)</p> <p>24 meses</p> <p>PLA: 3069 (85,5)</p> <p>ROMO: 3053 (85,3)</p>	<p>PLA: n = 3576</p> <p>ROMO: n = 3581</p>	<p>PLA: n = 3576</p> <p>ROMO: n = 3581</p>	<p>PLA: n = 3576</p> <p>ROMO: n = 3581</p>
		<p>24 meses</p> <p>Fx vertebral n (%)</p> <p>PLA: 84 (2,5); ROMO: 21 (0,6)</p> <p>RR (IC 95%): 0,25 (0,16 a 0,40); p<0,001</p> <p>Fx clínica n (%)</p> <p>PLA: 147 (4,1); ROMO: 99 (2,7)</p> <p>HR (IC 95%): 0,67 (0,52 a 0,87); p=0,10</p> <p>Fx não vertebral n (%)</p> <p>PLA: 129 (3,6); ROMO: 96 (2,7)</p> <p>HR (IC 95%): 0,75 (0,57 a 0,97); p=0,06</p> <p>Fx quadril n (%)</p> <p>PLA: 22 (0,6); ROMO: 11 (0,3)</p> <p>HR (IC 95%): 0,50 (0,24 a 1,04); p=0,059</p>		<p>24 meses</p> <p>Lombar: 12,6% (IC 95%: 10,8 a 14,4); p<0,001</p> <p>Quadril: 6,0% (IC 95%: 4,5 a 7,4); p<0,001</p> <p>Fêmur: 6,0% (IC 95%: 4,4 a 7,7); p<0,001</p>	<p>EA mais frequentes (≥ 10%):</p> <p>12 meses</p> <p>PLA: artroalgia (12%), nasofaringite (12,2%) e dor nas costas (10,6%)</p> <p>ROMO: artroalgia (13%), nasofaringite (12,8%) e dor nas costas (10,5%)</p> <p>24 meses</p> <p>PLA: artroalgia (15,8%), nasofaringite (15,3%), dor nas costas (14,4%) e osteoartrite (12,1%)</p> <p>ROMO: artroalgia (16,3%), nasofaringite (15,6%), dor nas costas (12,9%) e osteoartrite (11,1%)</p>	<p>12 meses</p> <p>PLA: 41 (1,1)</p> <p>ROMO: 44 (1,2)</p> <p>24 meses</p> <p>PLA: 79 (2,2)</p> <p>ROMO: 82 (2,3)</p>	<p>12 meses</p> <p>PLA: 312 (8,7)</p> <p>ROMO: 344 (9,6)</p> <p>24 meses</p> <p>PLA: 540 (15,1)</p> <p>ROMO: 565 (15,8)</p>	<p>12 meses</p> <p>PLA: 94 (2,6)</p> <p>ROMO: 103 (2,9)</p> <p>24 meses</p> <p>PLA: 110 (3,1)</p> <p>ROMO: 122 (3,4)</p>

Estudo	Comparação	Desfechos						
		Incidência de novas fraturas	Qualidade de vida	DMO MMQ (IC 95%)	EA geral n (%)	EA cardiovasculares graves n (%)	EA grave n (%)	Descontinuação n (%)
Lewiecki, 2018 FRAME (NCT01575834)	Extensão ROMO para DEN vs. PLA para DEN	<p>36 meses</p> <p>Fx vertebral n (%) PLA: 94 (2,8); ROMO: 32 (1,0) RR (IC 95%): 0,34 (0,23 a 0,51); p<0,001</p> <p>Fx clínica n (%) PLA: 196 (5,5); ROMO: 143 (4,0) HR (IC 95%): 0,73 (0,59 a 0,90); p=0,004</p> <p>Fx não vertebral n (%) PLA: 176 (4,9); ROMO: 139 (3,9) HR (IC 95%): 0,79 (0,63 a 0,99); p=0,039</p> <p>Fx quadril n (%) PLA: 31 (0,9); ROMO: 18 (0,5) HR (IC 95%): 0,59 (0,33 a 1,05); p=0,071</p>	NR	<p>36 meses</p> <p>Lombar: 10,5% (IC 95%: 10,2 a 10,8); p<0,001 Quadril: 5,2% (IC 95%: 5,0 a 5,4); p<0,001 Fêmur: 4,8% (IC 95%: 4,5 a 5,0); p<0,001</p>	<p>PLA: n = 3576 ROMO: n = 3581</p> <p>36 meses PLA: 3182 (89,0) ROMO: 3156 (88,1)</p> <p>PLA: artralgia (18,6%), nasofaringite (17,4%), dor nas costas (16,1%), queda (15,6%), dor em extremidade (11,4%), hipertensão (11,8%) e hipersensibilidade (10,5%) osteoartrite (13,9%) ROMO: artralgia (18,7%), nasofaringite (18,2%), dor nas costas (14,5%), queda (13,7%), dor em extremidade (11,7%), hipertensão (11%), osteoartrite (13,6%), e hipersensibilidade (10,3%)</p>	<p>PLA: n = 3576 ROMO: n = 3581</p> <p>36 meses PLA: 124 (3,5) ROMO: 128 (3,6)</p>	<p>PLA: n = 3576 ROMO: n = 3581</p> <p>36 meses PLA: 733 (20,5) ROMO: 728 (20,3)</p>	<p>PLA: n = 3576 ROMO: n = 3581</p> <p>36 meses PLA: 130 (3,6) ROMO: 138 (3,9)</p>
Saag, 2017 ARCH NCT01631214	ROMO vs. ALE	<p>12 meses</p> <p>Fx vertebral n (%) ALE: 85 (5,0); ROMO: 55 (3,2) RR (IC 95%): 0,63 (0,47 a 0,85); p=0,008</p> <p>Fx clínica n (%) ALE: 110 (5,4); ROMO: 79 (3,9) HR (IC 95%): 0,72 (0,54 a 0,96); p=0,027</p> <p>Fx não vertebral n (%) ALE: 95 (4,6); ROMO: 70 (3,4) HR (IC 95%): 0,74 (0,54 a 1,01); p=0,057</p> <p>Fx quadril n (%) ALE: 22 (1,1); ROMO: 14 (0,7)</p>	NR	<p>12 meses</p> <p>Lombar: 8,7% (IC 95%: 8,31 a 9,09); p<0,001 Quadril: 3,3% (IC 95%: 3,03 a 3,60); p<0,001 Fêmur: 3,2% (IC 95%: 2,90 a 3,54); p<0,001</p> <p>24 meses</p> <p>Lombar: 8,1% (IC 95%: 7,58 a 8,57); p<0,001 Quadril: 3,8% (IC 95%: 3,42 a 4,10); p<0,001 Fêmur: 3,8% (IC 95%: 3,40 a 4,14); p<0,001</p>	<p>PLA: n = 2014 ROMO: n=2040</p> <p>12 meses ALE: 1584 (78,6) ROMO: 1544 (75,7)</p> <p>24 meses ALE: 1784 (88,6) ROMO: 1766 (86,6)</p> <p>EA mais frequentes (≥ 10%): 12 meses PLA: nasofaringite</p>	<p>PLA: n = 2014 ROMO: n=2040</p> <p>12 meses ALE: 38 (1,9) ROMO: 50 (2,5)</p> <p>24 meses ALE: 122 (6,1) ROMO: 133 (6,5)</p>	<p>PLA: n = 2014 ROMO: n=2040</p> <p>12 meses ALE: 278 (13,8) ROMO: 262 (12,8)</p> <p>24 meses ALE: 605 (30,0) ROMO: 586 (28,7)</p>	<p>PLA: n = 2014 ROMO: n=2040</p> <p>12 meses ALE: 64 (3,2) ROMO: 70 (3,4)</p> <p>24 meses ALE: 146 (7,2) ROMO: 133 (6,5)</p>

Estudo	Comparação	Desfechos						
		Incidência de novas fraturas	Qualidade de vida	DMO MMQ (IC 95%)	EA geral n (%)	EA cardiovasculares graves n (%)	EA grave n (%)	Descontinuação n (%)
		<p>HR (IC 95%): 0,64 (0,33 a 1,26); p=0,19</p> <p>24 meses Fx vertebral n (%) ALE: 147 (8,0); ROMO: 74 (4,1) RR (IC 95%): 0,50 (0,38 a 0,66); p<0,001</p> <p>Fx clínica n (%) ALE: 44 (2,1); ROMO: 18 (0,9) HR (IC 95%): 0,41 (0,24 a 0,71); p<0,001</p>		<p>36 meses Lombar: 7,4% (IC 95%: 6,84 a 7,89); p<0,001 Quadril: 3,7% (IC 95%: 3,29 a 4,02); p<0,001 Fêmur: 3,6% (IC 95%: 3,18 a 3,97); p<0,001</p>	<p>(10,8%) e dor nas costas (11,3%) ROMO: nasofaringite (10,4%) e dor nas costas (9,1%)</p> <p>24 meses PLA: nasofaringite (18,5%), dor nas costas (19,5%) e osteoartrite (13,3%) ROMO: nasofaringite (17,8%), dor nas costas (16,1%), osteoartrite (12,1%) e hipersensibilidade (10%)</p>			
Langdahl, 2017 STRUCTURE NCT01796301	ROMO vs. TERI	NR	NR	<p>TERI: n = 209 ROMO: n = 206</p> <p>Quadril: 3,2% (IC 95%: 2,7 a 3,8); p<0,001 Fêmur: 3,4% (IC 95%: NR); p<0,001 Coluna vertebral: 4,4% IC 95%: NR); p<0,001</p>	<p>TERI: n = 214 ROMO: n = 218</p> <p>12 meses TERI: 148 (69,0) ROMO: 164 (75,0)</p> <p>TERI: nasofaringite (10%), hipercalcemia (10%) ROMO: nasofaringite (13%), artralgia (10%)</p>	NR	<p>TERI: n = 214 ROMO: n = 218</p> <p>12 meses TERI: 23 (11,0) ROMO: 17 (8,0)</p>	<p>TERI: n = 214 ROMO: n = 218</p> <p>12 meses TERI: 12 (6,0) ROMO: 6 (3,0)</p>

Legenda: ALE, alendronato; Fx, fratura; MMQ, média dos mínimos quadrados; PLA, placebo; ROMO, romosozumabe; TERI, teriparatida

Revisões sistemáticas

Foram incluídas duas revisões sistemáticas com meta-análises em rede neste relatório (64,65), ambas também consideradas pelo demandante. Este incluiu uma terceira revisão sistemática (66), a qual foi excluída pela parecerista por não atender aos critérios de seleção estabelecidos por ela (os autores consideraram a inclusão de estudos com mulheres osteopênicas sem apresentar resultados estratificados).

Ambas as revisões sistemáticas consideraram múltiplas intervenções, incluindo medicamentos sem registro ou não disponibilizados pelo SUS. A revisão sistemática de Tan *et al.*, 2019 incluiu 21 estudos com um total de 67.524 mulheres na pós menopausa com osteoporose (64). Já o estudo de Wen *et al.*, 2020 incluiu 57 estudos, totalizando 76.678 mulheres na pós menopausa com osteopenia (avaliada prevenção primária de fraturas) e osteoporose e fraturas prévias (prevenção secundária de fraturas), com análises estratificadas por subgrupo de prevenção (65). Em consonância com os objetivos deste relatório, somente os comparadores disponíveis no SUS e análises específicas para mulheres com osteoporose pós menopausa foram consideradas.

As principais características das revisões sistemáticas incluídas pela parecerista estão mostradas no **Material Suplementar 5** e os resultados de interesse, no **Quadro 7**.

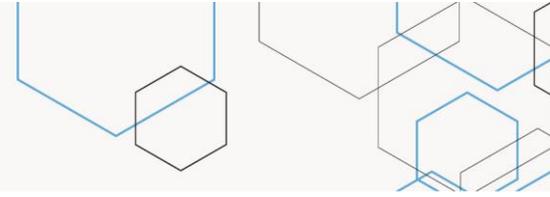
Quadro 7. Revisões sistemáticas incluídas na busca da parecerista.

Estudo	Comparações de interesse	Desfechos						
		Incidência de novas fraturas RR (IC 95%)	Qualidade de vida	DMO RR (IC 95%)	EA geral RR (IC 95%)	EA cardiovasculares graves RR (IC 95%)	EA grave RR (IC 95%)	Descontinuação RR (IC 95%)
Tan, 2019	ROMO vs. PLA, ROMO vs. ALE, ROMO vs. TERI, ROMO vs. RIS, ROMO vs. RALO, ROMO vs. ZOL	<p>Fx vertebrais ROMO vs. PLA: 0,30 (0,18 a 0,50) ROMO vs. ALE: 0,47 (0,29 a 0,74) ROMO vs. TERI: 0,84 (0,41 a 1,72) ROMO vs. RIS: 0,64 (0,30 a 1,38) ROMO vs. RALO: 0,51 (0,24 a 1,07) ROMO vs. ZOL: 1,00 (0,46 a 2,14) SUCRA*: TERI (2), ROMO (3), ZOL (4), RIS (7), RALO (9), ALE (10), PLA (13)</p> <p>Fx não vertebrais ROMO vs. PLA: 0,76 (0,55 a 1,05) ROMO vs. ALE: 0,81 (0,59 a 1,10) ROMO vs. TERI: 0,79 (0,50 a 1,24) ROMO vs. RIS: 1,02 (0,60 a 1,73) ROMO vs. RALO: 0,83 (0,51 a 1,35) ROMO vs. ZOL: 0,99 (0,61 a 1,59) SUCRA*: TERI (1), ZOL (4), RIS (5), ROMO (6), RALO (9), ALE (11), PLA (12)</p> <p>Fx clínicas ROMO vs. PLA: 0,68 (0,57 a 0,83) ROMO vs. ALE: 0,74 (0,63 a 0,86) ROMO vs. TERI: 1,15 (0,73 a 1,80) ROMO vs. RIS: 0,43 (0,23 a 0,79) ROMO vs. RALO: ND ROMO vs. ZOL: 0,98 (0,78 a 1,24) SUCRA*: ZOL (1), ROMO (2), TERI (5), ALE (7), PLA (8), RIS (9)</p>	NR	NR	ROMO vs. PLA: 1,00 (0,98 a 1,01) ROMO vs. ALE: 0,98 (0,95 a 1,00) ROMO vs. TERI: 0,98 (0,95 a 1,00) ROMO vs. RIS: 0,99 (0,97 a 1,01) ROMO vs. ZOL: 1,02 (1,00 a 1,04) SUCRA*: ROMO (2), PLA (3), TERI (4), RIS (6), ALE (9), ZOL (10)	NR	ROMO vs. PLA: 1,03 (0,92 a 1,17) ROMO vs. ALE: 0,96 (0,86 a 1,06) ROMO vs. TERI: 1,07 (0,87 a 1,32) ROMO vs. RIS: 1,04 (0,89 a 1,22) ROMO vs. ZOL: 0,94 (0,81 a 1,08) SUCRA*: ZOL (1), RIS (2), PLA (3), ROMO (6), ALE (9), TERI (10)	NR

Estudo	Comparações de interesse	Desfechos						
		Incidência de novas fraturas RR (IC 95%)	Qualidade de vida	DMO RR (IC 95%)	EA geral RR (IC 95%)	EA cardiovasculares graves RR (IC 95%)	EA grave RR (IC 95%)	Descontinuação RR (IC 95%)
Wen, 2020 CRD42019139165	ROMO vs. PLA, ROMO vs. ALE, ROMO vs. TERI, ROMO vs. RIS, ROMO vs. RALO, ROMO vs. ZOL	<p>Fx vertebrais</p> <p>ROMO vs. PLA: 0,30 (0,23 a 0,41) ROMO vs. ALE: 0,49 (0,37 a 0,62) ROMO vs. TERI: 0,86 (0,56 a 1,3) ROMO vs. RIS: 0,51 (0,36 a 0,75) ROMO vs. RALO: 0,44 (0,30 a 0,66) ROMO vs. ZOL: 1,0 (0,70 a 1,6) [12 meses]; 2,3 (0,74 a 6,8) [24 meses] SUCRA*: TERI (2), ROMO (3), ZOL [12 meses] (5), RIS (8), ALE (11), ZOL [24 meses] (12), RALO (13), PLA (15)</p> <p>Fx não vertebrais</p> <p>ROMO vs. PLA: 0,69 (0,56 a 0,84) ROMO vs. ALE: 0,85 (0,70 a 1,0) ROMO vs. TERI: 0,91 (0,67 a 1,3) ROMO vs. RIS: 0,98 (0,73 a 1,3) ROMO vs. RALO: 0,66 (0,44 a 0,97) ROMO vs. ZOL: 1,1 (0,84 a 1,5) [12 meses]; 2,5 (0,89 a 6,5) [24 meses] SUCRA*: TERI (2), ROMO (3), RIS (4), ZOL [12 meses] (6), ALE (8), RALO (113), PLA (14), ZOL [24 meses] (15)</p>	NR	NR	NR	NR	NR	<p>ROMO vs. PLA: 0,94 (0,71 a 1,3) ROMO vs. ALE: 0,92 (0,68 a 1,2) ROMO vs. TERI: 1,2 (0,86 a 1,7) ROMO vs. RIS: 0,97 (0,71 a 1,3) ROMO vs. RALO: 0,82 (0,59 a 1,2) ROMO vs. ZOL: 1,2 (0,79 a 1,9) [12 meses]; ND [24 meses] SUCRA*: TERI (11), ROMO (2), ZOL [12 meses] (10), RIS (3), ALE (5), RALO (12), PLA (4), ZOL [24 meses] (ND)</p>

Legenda: ALE, alendronato; Fx, fraturas; ND, não disponível; NR, não reportado; PLA, placebo; RALO, raloxifeno; RIS, risedronato; ROMO, romosozumabe; TERI, teriparatida; ZOL, ácido zoledrônico

*Apresentada ordem de probabilidade de ser o tratamento mais efetivo; omitidos tratamentos não disponíveis no SUS (disponíveis no estudo completo)



6.3.1 Efeitos desejáveis da tecnologia

A seguir, estão descritos, brevemente, os efeitos desejáveis da tecnologias. Para maiores detalhes, consultar o **Quadro 6** e o **Quadro 7**.

Incidência de fraturas

Fraturas vertebrais

Romosozumabe vs. placebo

Na comparação direta, proveniente do estudo FRAME, observou-se que o tratamento ativo resultou em redução de 73% no risco de novas fraturas vertebrais (risco relativo; intervalo de confiança de 95% (RR; IC 95%, respectivamente): 0,27; 0,16 a 0,47) em 12 meses (60). No seguimento em que as pacientes receberam denosumabe nos 12 e 24 meses subsequentes, a redução se manteve, sendo de 75% e 66%, respectivamente (60,61). As revisões sistemáticas com meta-análise em rede corroboram com esses resultados, havendo uma redução estatisticamente significativa da incidência dessas fraturas, sendo de 70%. Não foi observada heterogeneidade substancial e inconsistência entre as análises (64,65).

Romosozumabe vs. alendronato

Na comparação direta apresentada no estudo ARCH, observou-se que o romosozumabe resultou em redução de 37% no risco de novas fraturas vertebrais (RR: 0,63, IC 95%: 0,47 a 0,85) em 12 meses e em 50% em 24 meses (RR: 0,50, IC 95%: 0,38 a 0,66) (62). As revisões sistemáticas com comparação indireta corroboram com os achados, com redução significativa de 51% a 53%. Não foi observada heterogeneidade substancial e inconsistência entre as análises (64,65).

Romosozumabe vs. comparadores do SUS

Exceto pelas comparações apresentadas anteriormente, o efeito de romosozumabe em relação a outras tecnologias disponíveis no SUS só foi verificado por meio de comparações indiretas. No que diz respeito à comparação romosozumabe vs. risedronato, houve redução significativa de fraturas vertebrais de 36% (64) a 49% (65), a depender do estudo considerado, a favor do romosozumabe. A revisão sistemática de Wen *et al.*, 2020 (65) encontrou ainda redução deste tipo de fratura quando a intervenção de interesse foi comparada ao raloxifeno, de 56%. Ressalta-se que os mesmos resultados não foram observados na revisão sistemática de Tan *et al.*, 2019 (64). Tais divergências podem ser decorrentes de diferenças entre estudos incluídos em cada uma dessas revisões. Nenhum estudo apresentou resultados da comparação entre romosozumabe e calcitonina ou estrógenos conjugados; para os outros comparadores, não foi observada diferença significativa.

Fraturas clínicas

Romosozumabe vs. placebo

Na comparação direta, observou-se que o tratamento ativo resultou em redução de 36% no risco de novas fraturas clínicas (*hazard ratio* (HR); IC 95%: 0,64; 0,46 a 0,89) em 12 meses (60). No seguimento de 24 meses, em que as pacientes receberam 12 meses de denosumabe, não houve diferença significativa entre os grupos (60). Já em 36 meses, a redução foi de 27% (61). A revisão sistemática com meta-análise em rede de Tan *et al.*, 2019 corrobora com esses resultados, havendo uma redução estatisticamente significativa da incidência dessas fraturas, sendo de 32% (HR: 0,68, IC 95%: 0,57 a 0,83). Não foi observada heterogeneidade substancial e inconsistência entre as análises (64).

Romosozumabe vs. alendronato

Na comparação direta apresentada no estudo ARCH, observou-se que o romosozumabe resultou em redução de 28% no risco de novas fraturas clínicas (HR: 0,72, IC 95%: 0,54 a 0,96) em 12 meses e em 59% em 24 meses (HR: 0,41, IC 95%: 0,24 a 0,71) (62). A revisão sistemática de Tan *et al.*, 2019 reforça os achados, tendo sido identificada uma redução de 26% (RR: 0,74, IC 95%: 0,63 a 0,86) (64).

Romosozumabe vs. comparadores do SUS

O efeito de romosozumabe em relação a outras tecnologias disponíveis no SUS, além de alendronato, só foi verificado por meio de comparações indiretas. No que diz respeito à comparação romosozumabe vs. risedronato, houve redução significativa de fraturas vertebrais de 57% (64), a favor do romosozumabe. Nenhum estudo apresentou resultados da comparação entre romosozumabe e calcitonina ou estrógenos conjugados; para os outros comparadores, não foi observada diferença significativa.

Fraturas não vertebrais

Romosozumabe vs. placebo

Na comparação direta, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas em 12 e 24 meses (60). No seguimento de 36 meses, observou-se redução de 21% (HR: 0,79, IC 95%: 0,63 a 0,99) (61). As revisões sistemáticas com meta-análise em rede mostram resultados contraditórios, uma vez que o estudo de Tan *et al.*, 2019 não encontrou nenhuma diferença entre os grupos, enquanto a de Wen *et al.*, 2020 identificou diferença de 31% (64,65). Essa discrepância pode ter ocorrido em virtude dos estudos incluídos, sendo que a última revisão sistemática foi mais completa e abrangeu maior número de comparações (65).

Romosozumabe vs. alendronato

Não foram observadas diferenças estatisticamente significantes entre o grupo que recebeu romosozumabe e o que recebeu alendronato, tanto no estudo primário (62) quanto nas meta-análises de comparações indiretas (64,65).

Romosozumabe vs. comparadores do SUS

Exceto pelas comparações apresentadas anteriormente, o efeito de romosozumabe em relação a outras tecnologias disponíveis no SUS só foi verificado por meio de comparações indiretas. Na revisão sistemática de Tan *et al.*, 2019 (64) não foi observada diferença significativa entre o romosozumabe e os comparadores do SUS. Já no estudo de Wen *et al.*, 2020 (65) encontrou-se redução significativa de 34% de fraturas não vertebrais quando comparada ao raloxifeno. Tais divergências podem ser decorrentes de diferenças entre estudos incluídos em cada uma dessas revisões. Nenhum estudo apresentou resultados da comparação entre romosozumabe e calcitonina ou estrógenos conjugados; para os outros comparadores, não foi observada diferença significativa.

Densidade Mineral Óssea (DMO)

Romosozumabe vs. placebo

Na comparação direta, observou-se que o tratamento ativo resultou em aumento significativo de DMO na coluna lombar (13,5%), em quadril (6,9%) e fêmur (5,9%) em 12 meses, mantendo o aumento em 24 e 36 meses durante o acompanhamento com denosumabe (60,61).

Romosozumabe vs. alendronato

Na comparação direta, observou-se que o tratamento ativo resultou em aumento significativo de DMO na coluna lombar (8,7%), em quadril (3,3%) e fêmur (3,2%) em 12 meses, mantendo o aumento em 24 meses durante o acompanhamento com alendronato (62).

Romosozumabe vs. teriparatida

Na comparação direta, observou-se que o tratamento ativo resultou em aumento significativo de DMO na coluna em quadril (3,2%) quando comparado à teriparatida (63).

Romosozumabe vs. comparadores do SUS

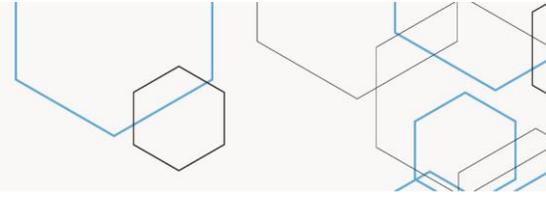
O efeito de romosozumabe em relação a outras tecnologias disponíveis no SUS não foi avaliado nas revisões sistemáticas incluídas neste relatório.

Qualidade de vida

Este desfecho não foi avaliado nos estudos incluídos.

6.3.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia

A seguir, estão descritos, brevemente, os efeitos desejáveis da tecnologia. Para maiores detalhes, consultar o **Quadro 6** e o **Quadro 7**.



Eventos adversos

Eventos adversos gerais

Romosozumabe vs. placebo

Na comparação direta, observou-se que a frequência de eventos adversos foi semelhante entre os grupos romosozumabe e placebo. Os eventos adversos com frequência maior que 10% foram artralgia, nasofaringite e dor nas costas em 12 meses. Adicionalmente, foi reportada ainda osteoartrite em 24 meses (60), e dor em extremidade, queda, hipertensão e hipersensibilidade em 36 meses, durante seguimento com denosumabe (61). Corroborando com estes achados, não foram observadas diferenças estatisticamente significantes na revisão sistemática de Tan *et al.*, 2019 para esta comparação (64).

Romosozumabe vs. alendronato

A frequência de eventos adversos foi semelhante entre os grupos romosozumabe e alendronato. Os eventos adversos com frequência maior que 10% foram nasofaringite e dor nas costas em 12 meses. Adicionalmente, foi reportada osteoartrite para ambos os grupos e, ainda, hipersensibilidade no grupo romosozumabe durante o seguimento com alendronato (24 meses) (62). Corroborando com estes achados, não foram observadas diferenças estatisticamente significantes na revisão sistemática de Tan *et al.*, 2019 para esta comparação (64).

Romosozumabe vs. teriparatida

Na comparação direta, observou-se que a frequência de eventos adversos foi semelhante entre os grupos romosozumabe e teriparatida. Os eventos adversos com frequência maior que 10% foram nasofaringite e hipocalcemia no grupo teriparatida e nasofaringite e artralgia no grupo romosozumabe em 12 meses (63). Na revisão sistemática de Tan *et al.*, 2019 (64) também não foi identificada diferença na frequência de eventos adversos gerais para esta comparação.

Romosozumabe vs. comparadores do SUS

Exceto pelas comparações apresentadas anteriormente, o efeito de romosozumabe em relação a outras tecnologias disponíveis no SUS só foi verificado por meio de comparações indiretas. Na revisão sistemática de Tan *et al.*, 2019 não foi observada diferença significativa entre romosozumabe e risedronato ou ácido zoledrônico (64).

Eventos adversos graves

Romosozumabe vs. placebo

Na comparação direta, observou-se que a frequência de eventos adversos graves foi semelhante entre os grupos romosozumabe e placebo. Este tipo de evento adverso ocorreu em 8,7% dos participantes do grupo placebo e 9,6% do

grupo romosozumabe em 12 meses (60). Em 36 meses, durante o seguimento com denosumabe, a frequência foi de 20,5 e 20,3%, respectivamente (61). Corroborando com estes achados, não foram observadas diferenças estatisticamente significantes na revisão sistemática de Tan *et al.*, 2019 para esta comparação (64).

Romosozumabe vs. alendronato

Na comparação direta, observou-se que a frequência de eventos adversos graves foi semelhante entre os grupos romosozumabe e placebo. Este tipo de evento adverso ocorreu em 13,8% dos participantes do grupo alendronato e 12,8% do grupo romosozumabe em 12 meses. Em 24 meses, durante o seguimento com alendronato, a frequência foi de 30,0% e 28,7%, respectivamente (62). Corroborando com estes achados, não foram observadas diferenças estatisticamente significantes na revisão sistemática de Tan *et al.*, 2019 para esta comparação (64).

Romosozumabe vs. teriparatida

A frequência de eventos adversos foi semelhante entre os grupos romosozumabe e teriparatida. Em 12 meses, 11% e 8% dos participantes dos grupos teriparatida e romosozumabe, respectivamente, apresentaram eventos adversos graves (63). Na revisão sistemática de Tan *et al.*, 2019 também não foi identificada diferença na frequência de eventos adversos gerais para esta comparação (64).

Romosozumabe vs. comparadores do SUS

Exceto pelas comparações apresentadas anteriormente, o efeito de romosozumabe em relação a outras tecnologias disponíveis no SUS só foi verificado por meio de comparações indiretas. Na revisão sistemática de Tan *et al.*, 2019 não foi observada diferença significativa entre romosozumabe e risedronato ou ácido zoledrônico (64).

Descontinuação do tratamento por eventos adversos

Romosozumabe vs. placebo

A proporção de descontinuação do tratamento por eventos adversos foi semelhante entre os grupos placebo e romosozumabe em 12, 24 e 36 meses, sendo de até 2,9% nos primeiros 12 meses e de até 3,9% no seguimento com denosumabe (60,61). A meta-análise em rede de Wen *et al.*, 2020 corrobora com estes achados (65).

Romosozumabe vs. alendronato

A proporção de descontinuação do tratamento por eventos adversos foi semelhante entre os grupos alendronato e romosozumabe em 12 (3,2% vs. 3,4%, respectivamente) e 24 (7,2% vs. 6,5%, respectivamente) meses (62). A meta-análise em rede de Wen *et al.*, 2020 corrobora com estes achados (65).

Romosozumabe vs. teriparatida

No estudo STRUCTURE, maior proporção de pacientes no grupo teriparatida (6,0%) descontinuou o tratamento por eventos adversos do que no grupo romosozumabe (3,0%), embora tenha sido considerado comparável pelos autores (63). A meta-análise em rede de Wen *et al.*, 2019 corrobora com estes achados (65).

Romosozumabe vs. comparadores do SUS

Exceto pelas comparações apresentadas anteriormente, o efeito de romosozumabe em relação a outras tecnologias disponíveis no SUS só foi verificado por meio de comparações indiretas. Na revisão sistemática de Wen *et al.*, 2020 não foi observada diferença significativa entre romosozumabe e risedronato, raloxifeno ou ácido zoledrônico (65).

6.4 Risco de viés dos estudos de acordo com análise do demandante

A avaliação da qualidade metodológica das três revisões sistemáticas incluídas pelo demandante foi conduzida por meio da ferramenta AMSTAR-2 (67) e todas apresentaram qualidade metodológica criticamente baixa. Os principais itens não conformes incluíram a ausência de: lista com estudos excluídos e justificativas, informações sobre fontes de financiamento e avaliação do impacto do risco de viés dos estudos individuais sobre os resultados; e avaliação inadequada do risco de viés. Ressalta-se que, embora a qualidade metodológica das revisões sistemáticas tenha sido avaliada, o demandante não apresentou a classificação final, além de não ter tecido qualquer comentário a seu respeito. A partir da tabela com os julgamentos do demandante foi possível reproduzir a avaliação e gerar a classificação final da qualidade metodológica. Os ensaios clínicos randomizados foram avaliados pela ferramenta *Risk of Bias* versão 2 (RoB 2), da Colaboração Cochrane (68) e, de acordo com a avaliação do demandante, todos os estudos apresentaram baixo risco de viés para todos os desfechos considerados.

6.5 Risco de viés dos estudos de acordo com análise da parecerista

A avaliação do risco de viés (ECR) e da qualidade metodológica (revisões sistemáticas) dos estudos incluídos foi realizada pela parecerista utilizando as mesmas ferramentas adotadas pelo demandante. Dada a inexistência de ferramentas padronizadas para avaliar revisões sistemáticas em rede, e considerando a importância de se avaliar o grau de confiança nas revisões incluídas, foi utilizada a ferramenta AMSTAR-2 (67), apesar das limitações.

Em concordância com a avaliação do demandante, ambas as revisões sistemáticas apresentaram qualidade criticamente baixa. Nenhuma das duas apresentou avaliação adequada do risco de viés (feita por meio da escala Jadad, que considera somente aspectos de randomização, cegamento e perdas de seguimento (69)), apresentou lista com os estudos excluídos e os motivos de exclusão ou apresentou informações sobre as fontes de financiamento de cada estudo incluído. Individualmente, a revisão sistemática de Tan *et al.*, 2019 (64) não mencionou a existência de um protocolo, não realizou o processo de seleção em duplicata, ou não investigou viés de publicação. Já a revisão de Wen *et al.*, 2020 (65) não avaliou o potencial impacto do risco de viés dos estudos nos resultados, bem como não o considerou na interpretação

dos achados ou na discussão. De modo geral, as avaliações do demandante e da parecerista foram bastante semelhantes. A avaliação da qualidade metodológica da última pode ser vista no **Material Suplementar 6**.

Por sua vez, a ferramenta *Risk of Bias* versão 2 (RoB 2) da colaboração Cochrane (68) foi utilizada para a avaliação do risco de viés dos ECR incluídos na revisão sistemática. Foram realizadas avaliações para os desfechos considerados, de ocorrência de novas fraturas (vertebrais, clínicas e não vertebrais), DMO e segurança (eventos adversos gerais e graves). Para a maior parte dos desfechos, o risco de viés foi baixo. Nos estudos FRAME e ARCH (60–62), entretanto, considerando-se a DMO, o risco de viés foi elevado, considerando-se que os dados dos participantes estavam incompletos (**Figura 4**).

Estudo	Intervenção	Comparador	Desfecho	D1	D2	D3	D4	D5	Geral	Tipo de avaliação
FRAME	Romosozumabe	Placebo	Fraturas vertebrais	+	+	+	+	+	+	ITT
FRAME	Romosozumabe	Placebo	Fraturas clinicas	+	+	+	+	+	+	ITT
FRAME	Romosozumabe	Placebo	Flaturas nao vertebrais	+	+	+	+	+	+	ITT
FRAME	Romosozumabe	Placebo	Densidade mineral ossea	+	+	-	+	+	-	ITT
ARCH	Romosozumabe	Alendronato	Fraturas vertebrais	+	+	+	+	+	+	ITT
ARCH	Romosozumabe	Alendronato	Fraturas clinicas	+	+	+	+	+	+	ITT
ARCH	Romosozumabe	Alendronato	Fraturas nao vertebrais	+	+	+	+	+	+	ITT
ARCH	Romosozumabe	Alendronato	Denisdade mineral ossea	+	+	-	+	+	-	ITT
STRUCTURE	Romosozumabe	Teriparatida	Densidade mineral ossea	+	+	+	+	+	+	ITT
FRAME	Romosozumabe	Placebo	Eventos adversos gerais	+	+	+	+	+	+	PP
FRAME	Romosozumabe	Placebo	Eventos adversos graves	+	+	+	+	+	+	PP
ARCH	Romosozumabe	Alendronato	Eventos adversos gerais	+	+	+	+	+	+	PP
ARCH	Romosozumabe	Alendronato	Eventos adversos graves	+	+	+	+	+	+	PP
STRUCTURE	Romosozumabe	Teriparatida	Eventos adversos gerais	+	+	+	+	+	+	PP
STRUCTURE	Romosozumabe	Teriparatida	Eventos adversos graves	+	+	+	+	+	+	PP
FRAME	Romosozumabe	Placebo	Descontinuacao por eventos adversos	+	+	+	+	+	+	PP
ARCH	Romosozumabe	Alendronato	Descontinuacao por eventos adversos	+	+	+	+	+	+	PP
STRUCTURE	Romosozumabe	Teriparatida	Descontinuacao por eventos adversos	+	+	+	+	+	+	PP

	Low risk
	Some concerns
	High risk

Figura 4. Risco de viés dos ensaios clínicos randomizados incluídos na revisão sistemática.

Legenda: D1: domínio 1 (randomização); D2: domínio 2 (desvios intencionais das intervenções); D3: domínio 3 (dados de resultados faltantes); D4: domínio 4 (medidas do desfecho); D5: domínio 5 (reporte de desfechos seletivos); ITT, *intention-to-treat*; PP, por protocolo.

6.6 Certeza geral das evidências (GRADE) de acordo com o demandante

O demandante realizou a avaliação da qualidade da evidência pelo sistema GRADE (70) e aparenta ter considerado somente os ensaios clínicos randomizados. Os resultados são apresentados por desfecho, conforme recomendado, mas não há clareza sobre qual comparação a avaliação se refere uma vez que não há qualquer explicação ou comentários sobre os resultados. Considerando os estudos primários incluídos, três comparações seriam possíveis: teriparatida vs. romosozumabe, romosozumabe vs. alendronato e romosozumabe vs. placebo. Como apenas um julgamento final por

desfecho foi apresentado, aparentemente o demandante considerou romosozumabe vs. qualquer outro tratamento. Nessa avaliação, a qualidade metodológica foi moderada para os desfechos fratura vertebral, fratura não vertebral, fratura clínica e segurança, considerando-se a imprecisão dos resultados; e alta para DMO, aceitabilidade e marcadores de turnover ósseo.

6.7 Certeza geral das evidências (GRADE) de acordo com a parecerista

A avaliação da qualidade geral da evidência por meio do GRADE, a partir dos ensaios clínicos randomizados para as comparações de romosozumabe vs. placebo, alendronato ou teriparatida; e das revisões sistemáticas para as comparações de romosozumabe vs. raloxifeno, risedronato e ácido zoledrônico revela que a qualidade variou de muito baixa a alta. Os julgamentos para cada critério, por desfecho, e as explicações podem ser vistas no **Quadro 8**.

Quadro 8. Certeza geral da evidência por meio do GRADE.

Desfecho	Delineamento de estudo (n)	Risco de viés	Inconsistência	Evidência Indireta	Imprecisão	Outras considerações	Qualidade geral
Romosozumabe vs. placebo							
Fraturas vertebrais	ECR (1)	não grave	não grave	não grave	grave (d)	nenhuma	⊕⊕⊕○ Moderada
Fraturas clínicas	ECR (1)	não grave	não grave	não grave	grave (d)	nenhuma	⊕⊕⊕○ Moderada
Fraturas não vertebrais	ECR (1)	não grave	não grave	não grave	grave (d)	nenhuma	⊕⊕⊕○ Moderada
Mudança de DMO	ECR (1)	grave (a)	não grave	não grave	não grave	nenhuma	⊕⊕⊕⊕ Alta
Eventos adversos gerais	ECR (1)	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhuma	⊕⊕⊕⊕ Alta
Eventos adversos graves	ECR (1)	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhuma	⊕⊕⊕⊕ Alta
Descontinuação por eventos adversos	ECR (1)	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhuma	⊕⊕⊕⊕ Alta
Romosozumabe vs. alendronato							
Fraturas vertebrais	ECR (1)	não grave	não grave	não grave	grave (d)	nenhuma	⊕⊕⊕○ Moderada
Fraturas clínicas	ECR (1)	não grave	não grave	não grave	grave (d)	nenhuma	⊕⊕⊕○ Moderada
Fraturas não vertebrais	ECR (1)	não grave	não grave	não grave	grave (d)	nenhuma	⊕⊕⊕○ Moderada
Mudança de DMO	ECR (1)	grave (a)	não grave	não grave	não grave	nenhuma	⊕⊕⊕⊕ Alta
Eventos adversos gerais	ECR (1)	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhuma	⊕⊕⊕⊕ Alta
Eventos adversos graves	ECR (1)	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhuma	⊕⊕⊕⊕ Alta
Descontinuação por eventos adversos	ECR (1)	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhuma	⊕⊕⊕⊕ Alta
Romosozumabe vs. teriparatida							
Fraturas vertebrais	RS (2)	muito grave (b)	não grave	não grave	grave (d)	nenhuma	⊕○○○ Muito baixa
Fraturas clínicas	RS (1)	muito grave (b)	não grave	não grave	grave (d)	nenhuma	⊕○○○ Muito baixa
Fraturas não vertebrais	RS (2)	muito grave (b)	não grave	não grave	grave (d)	nenhuma	⊕○○○ Muito baixa
Mudança de DMO	ECR (1)	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhuma	⊕⊕⊕⊕ Alta

Desfecho	Delimitação de estudo (n)	Risco de viés	Inconsistência	Evidência Indireta	Imprecisão	Outras considerações	Qualidade geral
Eventos adversos gerais	ECR (1)	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhuma	⊕⊕⊕⊕ Alta
Eventos adversos graves	ECR (1)	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhuma	⊕⊕⊕⊕ Alta
Descontinuação por eventos adversos	ECR (1)	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhuma	⊕⊕⊕⊕ Alta
Romozumabe vs. ácido zoledrónico							
Fraturas vertebrais	RS (2)	muito grave (b)	não grave	grave (c)	grave (d)	nenhuma	⊕○○○ Muito baixa
Fraturas clínicas	RS (1)	muito grave (b)	não grave	grave (c)	não grave	nenhuma	⊕○○○ Muito baixa
Fraturas não vertebrais	RS (2)	muito grave (b)	não grave	grave (c)	grave (d)	nenhuma	⊕○○○ Muito baixa
Eventos adversos gerais	RS (1)	muito grave (b)	não grave	grave (c)	não grave	nenhuma	⊕○○○ Muito baixa
Eventos adversos graves	RS (1)	muito grave (b)	não grave	grave (c)	não grave	nenhuma	⊕○○○ Muito baixa
Descontinuação por eventos adversos	RS (1)	muito grave (b)	não grave	grave (c)	grave (d)	nenhuma	⊕○○○ Muito baixa
Romozumabe vs. risedronato							
Fraturas vertebrais	RS (2)	muito grave (b)	não grave	grave (c)	grave (d)	nenhuma	⊕○○○ Muito baixa
Fraturas clínicas	RS (1)	muito grave (b)	não grave	grave (c)	grave (d)	nenhuma	⊕○○○ Muito baixa
Fraturas não vertebrais	RS (2)	muito grave (b)	não grave	grave (c)	grave (d)	nenhuma	⊕○○○ Muito baixa
Eventos adversos gerais	RS (1)	muito grave (b)	não grave	grave (c)	não grave	nenhuma	⊕○○○ Muito baixa
Eventos adversos graves	RS (1)	muito grave (b)	não grave	grave (c)	não grave	nenhuma	⊕○○○ Muito baixa
Descontinuação por eventos adversos	RS (1)	muito grave (b)	não grave	grave (c)	grave (d)	nenhuma	⊕○○○ Muito baixa
Romozumabe vs. raloxifeno							
Fraturas vertebrais	RS (2)	muito grave (b)	não grave	grave (c)	grave (d)	nenhuma	⊕○○○ Muito baixa
Fraturas clínicas	RS (1)	muito grave (b)	não grave	grave (c)	grave (d)	nenhuma	⊕○○○ Muito baixa
Fraturas não vertebrais	RS (2)	muito grave (b)	não grave	grave (c)	grave (d)	nenhuma	⊕○○○ Muito baixa
Eventos adversos gerais	RS (1)	muito grave (b)	não grave	grave (c)	grave (d)	nenhuma	⊕○○○ Muito baixa
Eventos adversos graves	RS (1)	muito grave (b)	não grave	grave (c)	grave (d)	nenhuma	⊕○○○ Muito baixa
Descontinuação por eventos adversos	RS (1)	muito grave (b)	não grave	grave (c)	grave (d)	nenhuma	⊕○○○ Muito baixa

Legenda: ECR, ensaio clínico tandomizado; RS, revisão sistemática

Explicações: (a) risco de viés elevado (vide avaliação RoB 2); (b) qualidade metodológica criticamente baixa (vide avaliação AMSTAR-2); (c) evidência proveniente somente de comparações indiretas; (d) limites superiores e/ou inferiores ultrapassam 25% da medida de efeito.

6.8 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

De modo geral, observa-se que, romozumabe tem o potencial de reduzir risco de fraturas vertebrais e clínicas quando comparado ao placebo, ao alendronato e ao risedronato, além de elevar a DMO, com efeitos sustentados mesmo após a sua descontinuação, mantendo o uso de um inibidor de reabsorção óssea. Comparando-se teriparatida a romozumabe, parece haver um aumento de DMO em quadril associado ao uso do último em um período de 12 meses. Meta-análises em rede que compararam, indiretamente, romozumabe e risedronato evidenciaram que há redução do

risco de fraturas vertebrais e não vertebrais, favorável ao uso de romosozumabe. No que diz respeito à comparação indireta entre romosozumabe e raloxifeno, os resultados são contraditórios, uma vez que uma revisão mostrou diferença estatisticamente semelhante, enquanto a outra, não. Adicionalmente, romosozumabe parece apresentar um bom perfil de segurança e tolerabilidade, comparável às intervenções com as quais foi comparado. Ressalta-se, entretanto, que poucos estudos foram incluídos neste relatório. Ademais, para as comparações indiretas, tanto de eficácia quanto segurança, deve-se considerar que as revisões sistemáticas apresentaram qualidade metodológica criticamente baixa, com limitações importantes que limitam a confiança nos resultados.

7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

7.1 Avaliação econômica

7.1.1 Apresentação do modelo de avaliação econômica

O **Quadro 9** apresenta as principais características da avaliação econômica conduzida pelo demandante e a avaliação da Secretaria-Executiva da Conitec, com base nas Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica, do Ministério da Saúde (71).

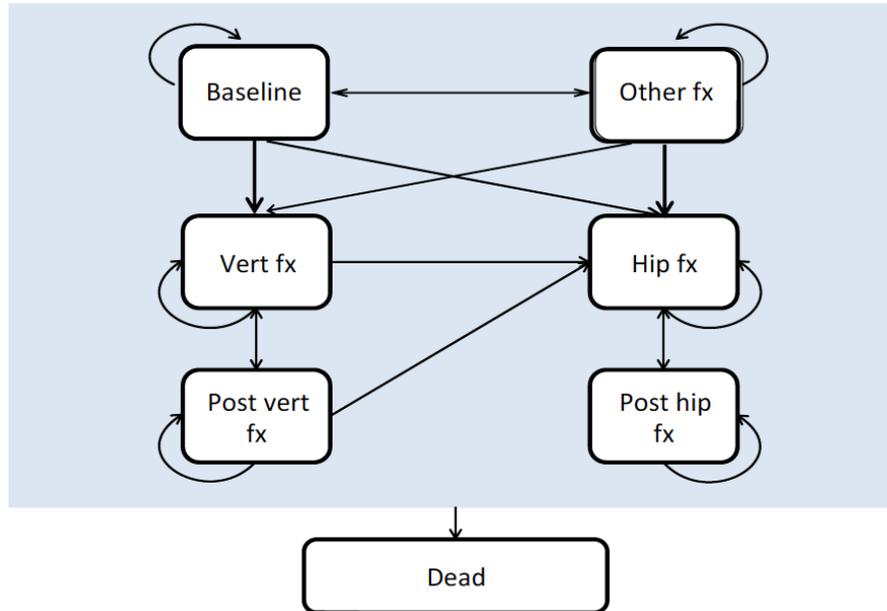
Quadro 9. Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante.

Parâmetro	Especificação	Comentários
Tipo de estudo	Custo-efetividade e custo-minimização	Adequado com ressalvas. Considerando-se o desfecho de fraturas evitadas e de anos de vida ajustados por qualidade (AVAQ), o demandante conduziu análises de custo efetividade comparando romosozumabe a placebo e demais comparadores do SUS; e uma análise de custo-minimização comparando romosozumabe a teriparatida. Existem dúvidas entretanto, se no caso de AVAQ, se a efetividade destes comparadores é semelhante, uma vez que esses parâmetros não foram avaliados nos estudos.
Alternativas comparadas (Tecnologia/intervenção comparador)	Romosozumabe vs. terapias disponíveis no SUS (bisfosfonatos orais [alendronato e risedronato] e raloxifeno); Romosozumabe vs. teriparatida; e Romosozumabe vs. placebo	Parcialmente adequado. O demandante considerou a comparação de romosozumabe com a terapia disponível no SUS. Entretanto, como não fica clara qual a conduta em caso de falha em primeira e segunda linha, o demandante considerou também comparar a intervenção ao não tratamento (placebo) e à teriparatida, sendo a última um agente formador ósseo recomendado em diretrizes nacionais e internacionais para o mesmo nicho

Parâmetro	Especificação	Comentários
		que o romosozumabe. Calcitonina e estrógenos conjugados são recomendados no PCDT da Osteoporose como opções de tratamento de segunda linha, as quais não foram consideradas na presente análise e não houve justificativa ou discussão sobre os motivos de não inclusão.
População em estudo e subgrupos	Mulheres que possuem T-score de densidade mineral óssea do colo do fêmur $\leq -2,5$ e uma história prévia de fraturas por fragilidade.	Adequado com ressalvas, uma vez que foram considerados dados de mulheres com osteoporose pós menopausa e história prévia de fraturas com menos de 70 anos. Neste pleito, a incorporação foi solicitada para mulheres em terceira linha de tratamento para osteoporose pós-menopausa com 70 anos ou mais, entretanto, dada a inexistência de evidência que retrate exatamente essa população, a adoção dos dados apresentados pelo demandante pode ser considerada aceitável.
Desfecho(s) de saúde utilizados	Incidência de novas fraturas Qualidade de vida	Adequado. Embora outros desfechos pudessem ter sido adotados, fraturas evitadas constituem desfecho de grande relevância clínica, priorizado por médicos especialistas, gestores em saúde pública e representantes de associações de pacientes em painel de análise multicritérios apresentado pelo demandante.
Horizonte temporal	<i>Lifetime</i>	Adequado.
Taxa de desconto	5% para custos e desfechos	Adequado.
Perspectiva da análise	Sistema Único de Saúde	Adequado.
Medidas da efetividade	Fraturas evitadas	Adequado. Ressalta-se, entretanto, que dados de fraturas para as comparações com risedronato e raloxifeno foram obtidas a partir da revisão sistemática com meta-análise em rede de Wen et al., 2020 (65). Entretanto, no PTC foram incluídas três revisões sistemáticas que avaliaram alguns desfechos em comum, e não fica claro qual o critério para optar por uma em detrimento de outra.
Medidas e quantificação dos desfechos baseados em preferência (utilidades)	Anos de vida ajustados por qualidade (AVAQ)	Adequado com ressalvas. Dados de utilidade foram extrapolados da população geral americana, dada a indisponibilidade de dados brasileiros.

Parâmetro	Especificação	Comentários
Estimativa de recursos despendidos e de custos	<p>Custos médicos diretos de aquisição de medicamentos, acompanhamento e tratamento de fraturas por tipo de fratura. O demandante propôs um custo de R\$ 1.990,00 por caixa de romosozumabe, equivalente ao tratamento por um mês. No caso do custo dos comparadores, utilizou-se o menor valor de compras públicas identificado no SIASG, em um período de 18 meses. Para o custo de tratamento de fraturas, o demandante realizou uma análise de microcusteio com base na consulta a especialistas. Para os custos de procedimentos identificados no SIGTAP, o demandante aplicou um fator multiplicativo de 2,8 “com o objetivo de ajustar a defasagem entre os valores dos tratamentos no prestador local e o ressarcimento realizado pela gestão nacional”. No caso das fraturas, o demandante adotou o pressuposto de que 100% das fraturas de quadril, 70% das fraturas vertebrais e 30% das fraturas de rádio distal seriam abordadas cirurgicamente. As demais teriam abordagem conservadora.</p>	<p>Parcialmente adequada. Para a análise de microcusteio, a parecerista considerou que faltaram informações sobre o método pela qual foi conduzida, incluindo número de especialistas consultados, tipo de serviço considerado (público ou privado), região de origem, entre outras. Esses são fatores que podem influenciar na estimativa de recursos.</p> <p>O demandante aplicou um fator multiplicativo para ajustar a defasagem entre o custo real para o prestador e o ressarcimento para os procedimentos identificados no SIGTAP, abordagem que tem sido adotada em relatórios mais recentes ponderados pela Conitec. Entretanto, não fica claro o momento em que esse fator foi aplicado ou em quais situações. Com base na planilha enviada pelo demandante, aparentemente para custos de tratamento também foram considerados alguns procedimentos. Nesse caso, observa-se que alguns custos (como o de consulta médica e DMO) não foram multiplicados por esse fator (aba TxCustos). Já no quadro com os dados de microcusteio, são apresentadas informações sobre quais procedimentos foram atualizados.</p>
Unidade monetária utilizada, data e taxa da conversão cambial (se aplicável)	<p>Real.</p>	<p>Adequado.</p>
Método de modelagem	<p>Foi estruturado um modelo de Markov em que cada ciclo teria duração de seis meses, considerando sete estados de saúde (para as comparações de romosozumabe com placebo, bisfosfonatos orais, raloxifeno e placebo).</p>	<p>Adequado.</p>
Pressupostos do modelo	<p>Não apresentado separadamente.</p>	<p>Ao longo do texto, o demandante apresenta diversos pressupostos adotados, embora nem todos tenham sido devidamente referenciados.</p>
Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio	<p>Determinística (univariada) e probabilística, em que foram realizadas 1.000 simulações utilizando a distribuição gama para custos, beta para as taxas de eventos clínicos e log-normal para as curvas de sobrevida.</p>	<p>Parcialmente adequada. O demandante não informou quais parâmetros foram variados nas análises de sensibilidade, bem como qual foi a variação utilizada.</p>

O modelo de custo efetividade desenvolvido pelo demandante parece representar adequadamente o curso da doença e considera sete estados de saúde, que consideram o estado sem fratura, ocorrência de fraturas (diferentes sítios) e óbito. O diagrama de Markov pode ser visto na **Figura 5**.



Nota: As setas para o estado dead (estado em que o paciente foi a óbito) foram removidas para simplificação. Baseline: linha de base; Vert fx: fratura vertebral; Post vert fx: estado após fratura vertebral; Hip fx: fratura de quadril; Post hip fx: estado após fratura de quadril; Other fx: outras fraturas.

Figura 5. Estrutura do modelo da avaliação econômica
Fonte: Material do demandante (dossiê, página 135).

Os custos de tratamento medicamentoso e do tratamento de fraturas adotados pelo demandante podem ser vistos na **Figura 6** e na **Figura 7**.

Medicamento	Posologia	Custo unitário	Custo total anual	Fonte
Romosozumabe 210mg	210mg 1x ao mês	R\$1.990,00	R\$23.880	Preço proposto
Teriparatida 250mcg/ml x 2,4ml	20mcg 1x ao dia	R\$2.070,34	R\$25.189,14	SIASG
Alendronato 70mg	70mg 1x por semana	R\$ 0,15	R\$ 7,82	SIASG
Raloxifeno 60mg	60mg 1x ao dia	R\$ 2,25	R\$ 821,25	BPS
Risedronato 35 mg	35 mg 1x semana	R\$ 1,05	R\$ 54,75	BPS

Mg: miligrama. SIASG: Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais. BPS: Banco de Preços em Saúde.

Figura 6. Custo de aquisição dos medicamentos no Banco de Preços em Saúde utilizados pelo demandante.
Fonte: Material do demandante (dossiê, páginas 150 e 151).

Custos	Valor
Manejo da fratura de quadril	R\$ 9.250,91
Manejo da fratura vertebral	R\$ 13.780,88
Manejo de outras fraturas	R\$ 2.215,86

Figura 7. Custo de tratamento de fraturas utilizado pelo demandante.
Fonte: Material do demandante (dossiê, páginas 151e 152).

7.1.2 Resultados da avaliação econômica - demandante

Considerando os parâmetros adotados pelo demandante, a análise de custo efetividade evidenciou que para a comparação romosozumabe vs. raloxifeno (tratamento de segunda linha no SUS), a razão de custo efetividade incremental (RCEI ou ICER, do inglês *incremental cost-effectiveness ratio*) foi de R\$ 77.252,55 por ano de vida ajustado por qualidade (AVAQ) ganho e de R\$ 40.261,07 por fratura evitada. Já para a comparação romosozumabe vs. placebo (ou não tratar), a RCEI foi de R\$ 65.518,34 por AVAQ ganho e de R\$ 36.752,60 por fratura evitada.

Para as demais comparações, o demandante não apresentou os resultados de RCEI, apresentando somente uma discussão a respeito da comparação entre as efetividades de cada medicamento. Considerando-se o plano de custo-efetividade, romosozumabe e teriparatida promoveriam maiores ganhos em termos de anos de vida ajustados por qualidade e fraturas evitadas quando comparado aos demais tratamentos, embora com custos maiores (**Figura 8**).

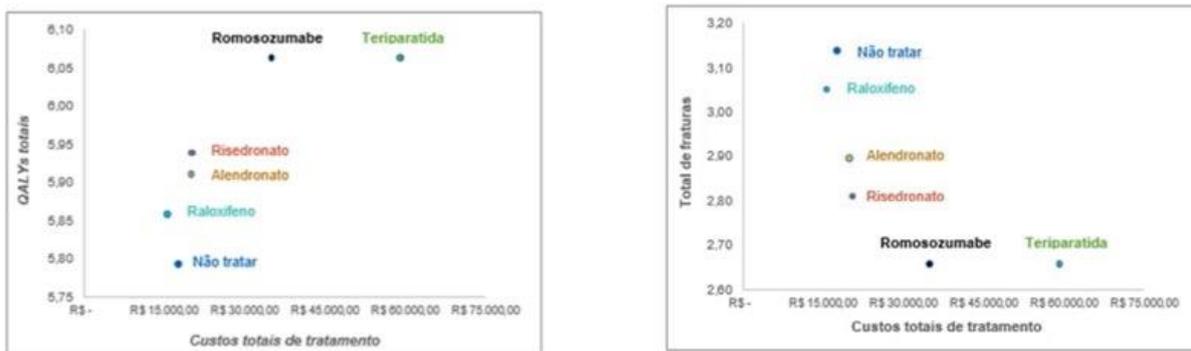
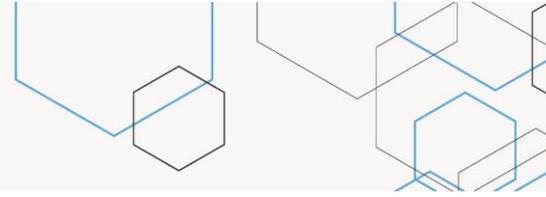


Figura 8. Planos de custo efetividade das análises econômicas por anos de vida ajustados por qualidade (esquerda) e fraturas evitadas (direita).

Fonte: material do demandante (dossiê, páginas 155 e 156)

Legenda: QALY, *quality-adjusted life years*.

Para a comparação romosozumabe vs. teriparatida, a evidência mostra que ambos os medicamentos têm eficácia semelhante em se tratando de fraturas evitadas e AVAQ ganho, justificando a realização de uma análise de custo minimização. Nesta, romosozumabe resultaria em uma economia de R\$ 23.999,00 em relação à teriparatida (**Figura 9**).



Comparador	Romozumabe	Teriparatida	Incremental
Custos totais	R\$ 35.208	R\$ 59.207	- R\$ 23.999
QALYs	6,062	6,062	0,000
Fraturas	2,65	2,65	0,00
RCEI (R\$/QALY)	-	-	Cost-saving
RCEI (R\$/fratura evitada)	-	-	Cost-saving

Figura 9. Resultado da análise de custo minimização conduzida pelo demandante.

Fonte: material do demandante (dossiê, páginas 155 e 156)

Legenda: QALY, *quality-adjusted life years*.

7.1.3 Análise de sensibilidade da avaliação econômica - demandante

Na análise de sensibilidade probabilística apresentada pelo demandante, evidenciou-se que, independentemente da simulação, romozumabe teria maior custo e maior efetividade que risedronato, alendronato, raloxifeno e placebo. Considerando-se um limiar de disposição a pagar de três PIB per capita por AVAQ ganho, a probabilidade de a tecnologia ser custo efetiva é de 88,2% em relação ao raloxifeno, 29,3% em relação ao alendronato, 11,2% em relação ao risedronato e 99,0% em relação ao placebo.

Na análise de sensibilidade determinística univariada, para a comparação romozumabe vs. raloxifeno, os parâmetros que tiveram mais impacto no modelo foram a eficácia do tratamento na prevenção de fratura de quadril e risco relativo de fratura vertebral por redução de DMO; para a comparação romozumabe vs. alendronato, os parâmetros foram risco relativo de fratura vertebral por redução de DMO e eficácia na redução de risco de fratura vertebral em 13 a 24 meses; para a comparação romozumabe vs. risedronato, foram os parâmetros de eficácia para redução de fraturas vertebrais e de quadril; e para a comparação romozumabe vs. placebo, foram risco relativo de fratura vertebral por redução de DMO e risco relativo de múltiplas fraturas vertebrais.

Para a comparação romozumabe vs. teriparatida, não foram apresentadas análises de sensibilidade. O demandante reforça, entretanto, que considerando que o primeiro promove aumento de DMO, o ganho clínico e a vantagem econômica poderia ser ainda maior.

7.1.3 Resultados da avaliação econômica - parecerista

Com base no modelo enviado pelo demandante, nova análise de custo efetividade foi rodada com o objetivo de atualizar os custos. Foram consideradas as posologias recomendadas nas bulas dos medicamentos e os valores mínimos de compra, após exclusão de entradas discrepantes, em um período de 18 meses (04/01/2021 a 04/07/2022). Dada a

ausência de dados quanto à comparação de romosozumabe vs. estrógenos conjugados ou calcitonina, ambos disponíveis no SUS, não foi possível a inclusão na presente análise. Custos de “sem tratamento” e “romosozumabe foram mantidos; e os demais podem ser vistos no **Quadro 10** a seguir.

Quadro 10. Custos utilizados na atualização da análise de custo efetividade.

Parâmetros	Valor	Fonte
Custo teriparatida - mensal	R\$ 2.124,30	SIASG (Compra de 10/06/2021 pelo governo do estado do Ceará na modalidade pregão); busca em 07/07/2022 para o período de 04/01/2021 a 04/07/2022.
Custo teriparatida - anual	R\$ 25.491,60	Cálculo
Custo alendronato - unitário	R\$ 0,140	SIASG (Compra de 08/09/2021 pelo governo do estado do Ceará na modalidade pregão); busca em 07/07/2022 para o período de 04/01/2021 a 04/07/2022.
Custo alendronato - anual	R\$ 7,28	Cálculo
Custo risedronato - unitário	R\$ 1,40	SIASG (Compra de 17/06/2021 pelo governo do estado do Ceará na modalidade pregão); busca em 07/07/2022 para o período de 04/01/2021 a 04/07/2022.
Custo risedronato - anual	R\$ 72,80	Cálculo
Custo raloxifeno - unitário	R\$ 2,44	SIASG (Compra de 17/06/2021 pelo governo do estado do Ceará na modalidade pregão); busca em 07/07/2022 para o período de 04/01/2021 a 04/07/2022.
Custo raloxifeno - mensal	R\$ 73,20	Cálculo
Custo raloxifeno - anual	R\$ 878,40	Cálculo
Custo calcitonina 200UI - frasco unidade	R\$ 83,00	SIASG (Compra de 24/11/2021 pelo CONSORCIO INTER DESEN BRASIL CENTRAL na modalidade pregão); busca em 23/07/2022 para o período de 04/01/2021 a 04/07/2022
Custo calcitonina - mensal	R\$ 166,00	Cálculo
Custo calcitonina - anual	R\$ 1.992,00	Cálculo
Estrógenos conjugados 0,3 mg - unitário	R\$ 0,80	BPS (Compra de 19/01/2021 pelo CONSORCIO INTERMUNICIPAL - CI - CENTRO SUL na modalidade pregão; busca em 28/07 para o período de 04/10/2021 a 04/07/2022
Estrógenos conjugados - mensal	R\$ 48,00	Cálculo
Estrógenos conjugados - anual	R\$ 576,00	Cálculo
Custo ácido zoledrônico - anual	R\$ 529,90	SIASG (Compra de 24/11/2021 pelo CONSORCIO INTER DESEN BRASIL CENTRAL na modalidade pregão); busca em 23/07/2022 para o período de 04/01/2021 a 04/07/2022

Legenda: SIASG, Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais.

Os novos valores de RCEI por AVAQ e por fraturas, a partir dos custos atualizados, podem ser vistos na **Figura 10**.

Em geral, as alterações foram pouco significativas em relação ao apresentado pelo demandante.

Resultados

Romosozumab versus sem tratamento								
Comparador	Total			Incremental				
	Custos	AVAQs	Fraturas	Custos	AVAQs	Fraturas*	RCEI/AVAQ	RCEI/Fratura
Sem tratamento	R\$17.499,74	5,792	3,136	-	-	-	-	-
Romosozumab	R\$35.206,67	6,062	2,655	R\$17.706,93	0,270	0,482	R\$65.512,22	R\$36.749,16

Romosozumabe versus alendronato								
Comparador	Total			Incremental				
	Custos	AVAQs	Fraturas	Custos	AVAQs	Fraturas*	RCEI/AVAQ	RCEI/Fratura
Alendronato	R\$15.004,32	5,909	2,894	-	-	-	-	-
Romosozumabe	R\$35.206,67	6,062	2,655	R\$20.202,35	0,153	0,239	R\$132.310,30	R\$84.385,88

Romosozumabe versus raloxifeno								
Comparador	Total			Incremental				
	Custos	AVAQs	Fraturas	Custos	AVAQs	Fraturas*	RCEI/AVAQ	RCEI/Fratura
Raloxifeno	R\$19.616,07	5,856	3,049	-	-	-	-	-
Romosozumabe	R\$35.206,67	6,062	2,655	R\$15.590,60	0,206	0,394	R\$75.846,24	R\$39.528,15

Romosozumabe versus risedronato								
Comparador	Total			Incremental				
	Custos	AVAQs	Fraturas	Custos	AVAQs	Fraturas*	RCEI/AVAQ	RCEI/Fraturas
Risedronato	R\$14.780,94	5,938	2,808	-	-	-	-	-
Romosozumabe	R\$35.206,67	6,062	2,655	R\$20.425,73	0,124	0,153	R\$164.957,27	R\$133.294,91

*Diferença negativa

Figura 10. Resultado da análise de custo efetividade considerando custos atualizados.

Legenda: AVAQ, anos de vida ajustados por qualidade; RCEI, razão de custo efetividade incremental.

No que diz respeito à análise de **custo-minimização comparando os custos de romosozumabe e teriparatida**, o uso do primeiro resultaria numa **economia de R\$ 27.103,20**. Este resultado considerou as diferenças de tempo de tratamento e custos de tratamento subsequente.

7.2 Impacto orçamentário

7.2.1 Apresentação do modelo de impacto orçamentário

O demandante elaborou uma análise de impacto orçamentário (AIO) da incorporação de romosozumabe para o tratamento da osteoporose grave em mulheres na pós-menopausa, acima de 70 anos, em falha terapêutica ao padrão de tratamento atualmente disponível no SUS e em muito alto risco de fratura por fragilidade. As principais características resumidas e comentadas são apresentadas no **Quadro 11**.

Quadro 11. Parâmetros do modelo de impacto orçamentário e comentários da parecerista.

Parâmetro	Abordagem	Comentário
Intervenção	Romosozumabe	Adequado.
Comparador	Alendronato Risedronato	Parcialmente adequado, uma vez que o PCDT da Osteoporose recomenda outros medicamentos, como calcitonina e estrógenos conjugados em segunda linha

Parâmetro	Abordagem	Comentário
	Raloxifeno Placebo Teriparatida	de tratamento. Estes medicamentos não foram considerados na análise pelo demandante e não foi fornecida justificativa. Aparentemente, essas tecnologias não foram utilizadas devido à ausência de dados de eficácia proveniente da revisão sistemática.
População	<p>O demandante considerou na análise pacientes mulheres a partir de 70 anos, com T-score de densidade mineral óssea do colo do fêmur $\leq -2,5$ e história prévia de fraturas por fragilidade (duas ou mais fraturas em tratamento com bisfosfonato oral), além de falha terapêutica à terapia medicamentosa em primeira e segunda linhas disponíveis no SUS.</p> <p>Para estimativa, foram considerados dados epidemiológicos nacionais e internacionais (população de mulheres com 70 anos ou mais, proporção de pessoas com T-score score $\leq 2,5$, proporção de pacientes tratadas e proporção de pessoas que apresentaram falha de tratamento).</p>	Adequado com ressalvas, uma vez que a utilização de estimativas com base em dados epidemiológicos podem superestimar os cálculos apresentados. Análises complementares considerando dados do DATASUS poderiam ter sido conduzidas.
Cenários	O demandante considerou dois cenários principais, um que inclui as tecnologias disponibilizadas no SUS para primeira e segunda linha de tratamento e um cenário proposto, em que o romosozumabe estaria incorporado e teria participação de mercado. A esses cenários são aplicadas duas taxas de difusão, uma mais gradual (10% - 30%) e uma mais agressiva (10% - 50%). Adicionalmente, considerou um cenário alternativo, em que teriparatida já estaria disponível para essas pacientes (100%), e todas passariam a receber romosozumabe.	Parcialmente adequado. Não foram apresentadas as porcentagens de participação de mercado para os cenários que incluíram outros medicamentos disponíveis no SUS.
Custos e recursos	Foram considerados custos de aquisição dos medicamentos e de tratamento de fraturas.	Foram utilizados os mesmos custos considerados na análise de custo-efetividade e na análise de custo-minimização.
Perspectiva	Foi adotada a perspectiva do SUS.	Adequado.
Horizonte temporal	5 anos.	Adequado.
Resultados	Impacto orçamentário anual, por dupla de comparação.	Inadequado. Aparentemente, nas análises apresentadas no dossiê o demandante não levou em consideração a participação de mercado de cada uma dessas tecnologias, uma vez que não foram fornecidas essas informações e o impacto incremental foi fornecido considerando tecnologias isoladas. Finalmente, o de mandante não apresentou o impacto incremental acumulado em cinco anos para cada comparação considerada, embora tenha sido possível recuperar a partir da planilha de AIO.

Parâmetro	Abordagem	Comentário
Análise de sensibilidade	Diferentes parâmetros foram variados em uma análise de sensibilidade univariada.	Parcialmente adequado, uma vez que o demandante não apresentou quais parâmetros seriam variados, os intervalos e as fontes considerados.

7.2.2 Apresentação dos resultados e análise de sensibilidade - demandante

Considerando a taxa de difusão gradual (10% a 30%), o impacto orçamentário incremental em cinco anos variou entre R\$ 518.129.452,00 (raloxifeno) e R\$ 537.286.303,00 (alendronato), considerando os comparadores já disponíveis no SUS. Considerando-se a teriparatida, a incorporação de romosozumabe resultaria em economia de R\$ 426.050.618. Ressalta-se que estas estimativas se referem somente a comparações dois a dois (romosozumabe vs. comparador único disponível no SUS, sem tratamento ou teriparatida), não sendo considerado um cenário em que todas as tecnologias estão disponíveis simultaneamente. Os dados apresentados no dossiê foram confrontados com os resultados da planilha elaborada pelo demandante. Em caso de inconsistência, foram considerados os dados da última. Ressalta-se que o último cenário apresentado corresponde àquele em que todas as pacientes já teriam disponível a teriparatida e 100% passariam a receber romosozumabe (substituição total de teriparatida por romosozumabe). Todos os resultados, incluindo o cenário de troca total de teriparatida por romosozumabe podem ser observados no **Quadro 12**.

Quadro 12. Estimativa de impacto orçamentário apresentadas pelo demandante.

Market share	Comparador	Cenário	Ano					Incremental em 5 anos
			2024	2025	2026	2027	2028	
10% a 30%	Alendronato	Atual (R\$)	26.310.913	26.473.434	6.629.043	26.777.553	26.918.779	537.286.303
		Proposto (R\$)	79.234.733	106.366.935	133.800.186	161.512.607	189.481.564	
		Incremental (R\$)	52.923.821	79.893.500	107.171.143	134.735.054	162.562.785	
	Risedronato	Atual (R\$)	29.573.670	29.756.346	29.931.252	30.098.178	30.256.917	536.624.154
		Proposto (R\$)	82.432.236	109.551.359	136.970.307	164.667.201	192.619.414	
		Incremental (R\$)	52.858.566	79.795.013	107.039.055	134.569.023	162.362.497	
	Raloxifeno	Atual (R\$)	120.706.645	121.452.246	122.166.134	122.847.453	123.495.354	518.129.452
		Proposto (R\$)	171.742.551	198.496.382	225.515.793	252.779.013	280.263.545	
		Incremental (R\$)	51.035.906	77.044.136	103.349.660	129.931.559	156.768.191	
	Placebo	Atual (R\$)	37.882.524	38.116.523	38.340.569	38.554.394	38.757.731	534.937.939
		Proposto (R\$)	90.574.912	117.660.731	145.043.251	172.700.606	200.610.179	
		Incremental (R\$)	52.692.389	79.544.208	106.702.682	134.146.212	161.852.448	
Teriparatida*	Atual (R\$)	1.127.267.833	2.255.348.974	2.268.941.016	2.281.934.352	2.294.313.101	-426.050.618	
	Proposto* (R\$)	1.124.354.480	2.194.913.455	2.178.484.298	2.161.133.332	2.142.869.093		
	Incremental* (R\$)	-2.913.353	-60.435.519	-90.456.718	-120.801.019	-151.444.009		
10% a 50%	Alendronato	Atual (R\$)	26.310.913	26.473.434	6.629.043	26.777.553	26.918.779	806.650.226
		Proposto (R\$)	79.234.733	132.992.300	187.372.677	242.332.668	297.827.569	
		Incremental (R\$)	52.923.821	106.518.865	160.743.634	215.555.115	270.908.791	
	Risedronato	Atual (R\$)	29.573.670	29.756.346	29.931.252	30.098.178	30.256.917	805.656.058
		Proposto (R\$)	82.432.236	136.143.895	190.476.753	245.387.643	300.831.893	
		Incremental (R\$)	52.858.566	106.387.549	160.545.501	215.289.465	270.574.977	
Raloxifeno	Atual (R\$)	120.706.645	121.452.246	122.166.134	122.847.453	123.495.354	777.887.683	
	Proposto (R\$)	171.742.551	147.925.680	277.177.542	330.716.976	384.746.487		

Market share	Comparador	Cenário	Ano					Incremental em 5 anos
			2024	2025	2026	2027	2028	
	Placebo	Incremental (R\$)	51.035.906	102.719.713	155.011.408	207.869.523	261.251.133	803.124.335
		Atual (R\$)	37.882.524	38.116.523	38.340.569	38.554.394	38.757.731	
		Proposto (R\$)	90.574.912	144.169.665	198.381.511	68.652.572	308.482.626	
	Teriparatida*	Incremental (R\$)	52.692.389	106.053.142	160.040.942	214.612.967	269.724.895	-611.295.549
		Atual (R\$)	1.127.267.833	2.255.348.974	2.268.941.016	2.281.934.352	2.294.313.101	
		Proposto (R\$)*	1.124.354.480	2.193.447.781	2.147.343.397	2.099.978.486	2.051.385.583	
100%	Troca total de tecnologia (teriparatida/romosozumabe)	Incremental (R\$)*	-2.913.353	-61.901.193	-121.597.619	-181.955.866	-242.927.518	-2.408.056.862
		Atual (R\$)	1.127.267.833	2.255.348.974	2.268.941.016	2.281.934.352	2.294.313.101	
		Proposto (R\$)	1.098.134.307	1.665.650.530	1.675.782.845	1.685.472.624	1.694.708.108	
		Incremental (R\$)	-29.133.526	-589.698.444	-593.158.171	-596.461.728	-599.604.993	

*Dados não apresentados o dossiê - obtidos a partir da planilha do demandante.

De acordo com a análise de sensibilidade apresentada pelo demandante, a variável que mais impactou o modelo foi o tamanho da população elegível **Figura 11**.

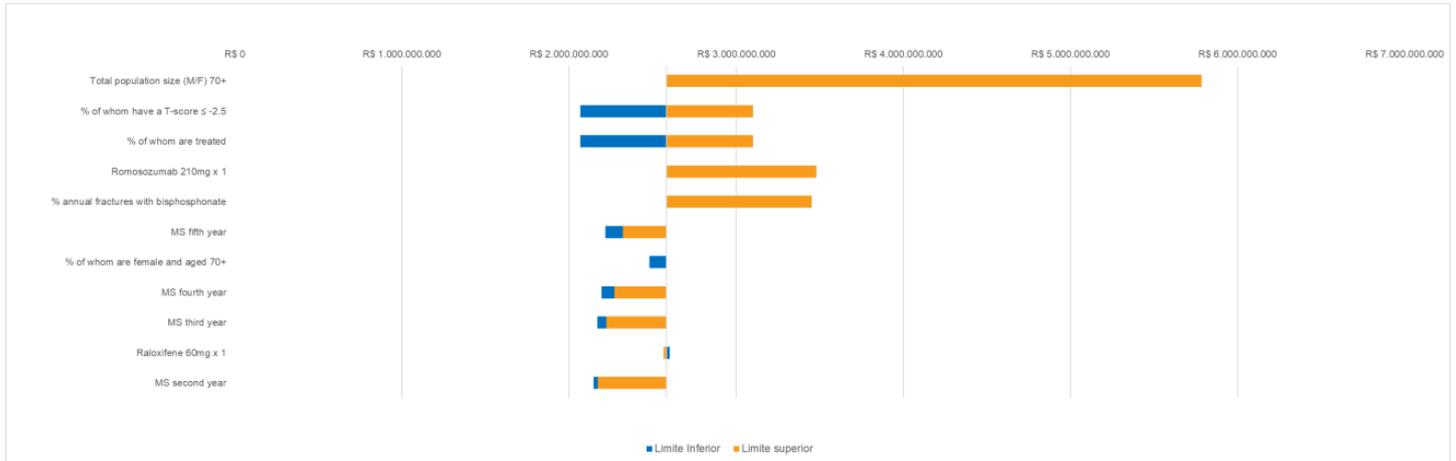


Figura 11. Resultados da análise de sensibilidade determinística.

Fonte: material do demandante (dossiê, página 175).

7.2.3 Análise adicional – parecerista

De acordo com os pontos apresentados anteriormente, nova análise de impacto orçamentário foi conduzida.

A **população elegível** correspondeu a mulheres com osteoporose pós menopausa com idade maior ou igual a 70 anos que apresentaram duas ou mais fraturas apesar de tratamento. Para realizar a estimativa do tamanho populacional considerou-se a **demanda aferida** de dados extraídos da Sala Aberta de Situação de inteligência em Saúde (SABEIS), desenvolvida no âmbito do DGITS para atender as necessidades de informação direcionadas para a avaliação de tecnologias em saúde. Nessa análise foi utilizado o dado atualizado até o dia 22 de março de 2022.

Foram resgatadas todas as informações disponíveis na SABEIS de 2017 a 2021 que estavam vinculadas ao PCDT da Osteoporose, de acordo com a Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados com a Saúde (CID-10) primária: M80.0, M80.1, M80.2, M80.3, M80.4, M80.5, M80.8, M81.0, M81.1, M81.2, M81.3, M81.4, M81.5, M81.6, M81.8, M82.0, M82.1 e M82.8. Ressalta-se que na SABEIS só estão disponíveis informações dos fármacos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) e que os medicamentos do grupo 2 do CEAF são comprados e financiados pelas Secretarias Estaduais de Saúde, o que pode impactar em seu sub-registro no sistema SIA-SUS. Assim, dados a respeito da utilização de alendronato e estrógenos conjugados não foram recuperados nessa busca.

A partir dos dados obtidos, foi considerado o quantitativo de indivíduos com idade igual ou superior a 70 anos, recebendo tratamento sob qualquer um dos CID acima elencados e independentemente de sexo. Para calcular o crescimento da população elegível ao longo dos anos, considerou-se a média do aumento de novos usuários no período de 2017 a 2021. Neste período, em média, 48% da população elegível correspondeu a pessoas com mais de 70 anos de idade ou mais. Assim, aplicou-se esta porcentagem à média de novos usuários no mesmo período para contabilizar somente o crescimento da população de interesse. Finalmente, assim como adotado pelo demandante, considerou-se que 2,44% dos pacientes teriam duas ou mais fraturas em vigência de tratamento (62). Desse modo, a população elegível estimada pode ser vista no **Quadro 13**.

Quadro 13. Estimativa da população elegível com base em demanda aferida.

População	2023	2024	2025	2026	2027
Pessoas com osteoporose com 70 anos ou mais	24.219	27.533	30.848	34.162	34.477
Pessoas com osteoporose com 70 anos ou mais com duas ou mais fraturas apesar de tratamento	591	672	753	834	914

Dada a inexistência de dados na literatura nacional e internacional sobre padrões de tratamento específicos para a população de interesse, foram estabelecidos valores de *market share* arbitrários em que medicamentos recomendados em primeira linha de tratamento no PCDT da osteoporose teriam menor participação de mercado que os medicamentos de segunda linha. Assim, para o **cenário atual (referência)**, foram consideradas as participações de mercado apresentadas no **Quadro 14**.

Quadro 14. Dinâmica de mercado estimada para o cenário de referência.

Medicamento	Market share	Medicamento	Market share
Sem tratamento	10%	Estrógenos conjugados	20%
Pamidronato	2%	Calcitonina	24%
Alendronato	10%	Raloxifeno	24%
Risedronato	10%		

Essas escolhas basearam-se no seguinte racional: (i) parte da população elegível não estaria recebendo tratamento por ausência de recomendação no PCDT; (ii) parte da população receberia pamidronato (bisfosfonato injetável) devido à intolerância a bisfosfonatos orais; (iii) parte da população, embora em menor proporção, receberia bisfosfonatos orais (mesma porcentagem para alendronato e risedronato); (iv) os demais usuários receberiam um dos tratamentos de segunda linha.

Devido à recente incorporação de ácido zoledrônico para pacientes com intolerância a bisfosfonatos orais (72) e teriparatida para o tratamento de osteoporose grave após falha terapêutica aos medicamentos disponíveis no SUS (73), ambos foram considerados no modelo. Nessa nova proposta de AIO foram propostos dois novos cenários considerando as taxas de difusão de romosozumabe sugeridas pelo demandante: (i) de 10% a 30%, com incrementos anuais de 5% para o cenário que considera todos os medicamentos disponibilizados no SUS (incluindo as incorporações recentes de teriparatida e ácido zoledrônico); e (ii) de 10% a 50% com incrementos anuais de 10% no que considera somente a teriparatida. Em ambos os cenários, os custos foram comparados ao cenário de referência indicado no **Quadro 14**. Assim, a dinâmica de mercado alternativa nestes dois cenários está representada no **Quadro 15**.

Quadro 15. Dinâmica de mercado nos cenários propostos da nova análise de impacto orçamentário.

Cenário proposto 1					
Medicamento	2023	2024	2025	2026	2027
Romosozumabe	10%	15%	20%	25%	30%
Sem tratamento	6%	5%	4%	3%	2%
Ácido zoledrônico	1%	1%	1%	1%	1%
Alendronato	8%	7%	6%	5%	4%
Risedronato	8%	7%	6%	5%	4%
Estrógenos conjugados	15%	13%	11%	9%	7%
Calcitonina	21%	18,5%	16%	13,5%	11%
Raloxifeno	21%	18,5%	16%	13,5%	11%
Teriparatida	10%	15%	20%	25%	30%
Total	100%	100%	100%	100%	100%
Cenário proposto 2					
Medicamento	2023	2024	2025	2026	2027
Romosozumabe	10%	20%	30%	40%	50%
Teriparatida	90%	80%	70%	60%	50%
Total	100%	100%	100%	100%	100%

Diferentemente da abordagem do demandante, na presente análise foram considerados somente os custos de aquisição dos medicamentos. Foram considerados os custos anuais de cada medicamento, tendo sido estimados a partir das posologias recomendadas na bula do fabricante (**Quadro 10**). Partiu-se do pressuposto que toda a população elegível estimada iniciaria o tratamento no primeiro ano da análise. Considerando que eficácia não foi considerada na presente análise, pacientes continuariam o tratamento com aquele que iniciaram. Proporções de *market share* foram aplicados para os indivíduos que estariam **iniciando** o tratamento a cada ano.

No cenário proposto 1, que considerou todos os medicamentos disponíveis no SUS, o impacto orçamentário incremental em cinco anos foi, de aproximadamente, 9,5 milhões de reais. Já no cenário proposto 2, em que somente romosozumabe e teriparatida estariam disponíveis, o impacto incremental no mesmo período seria de cerca de 38,6 milhões de reais. As diferenças observadas entre os dois primeiros anos de tratamento em relação aos demais podem ser explicadas pelo fato de estarem iniciando tratamento no primeiro ano e pelos diferentes tempos de tratamento. Os resultados das análises podem ser vistas no **Quadro 16**.

Quadro 16. Resultados das análises de impacto orçamentário adicionais – parecerista.

Cenário	2023	2024	2025	2026	2027	Total em 5 anos
Atual (R\$)	365.206,09	415.259,71	465.313,34	515.366,96	564.802,64	2.325.948,74
Proposto 1 (R\$)	3.332.087,20	2.573.814,65	1.612.412,93	1.955.843,71	2.269.188,06	11.743.346,56
Impacto incremental (R\$)	2.966.881,11	2.158.554,94	1.147.099,60	1.440.476,75	1.704.385,42	9.417.397,82
Proposto 2 (R\$)	14.970.290,04	15.597.693,72	3.677.513,40	3.457.977,48	3.213.755,76	40.917.230,40
Impacto incremental (R\$)	14.605.083,95	15.182.434,01	3.212.200,06	2.942.610,52	2.648.953,12	38.591.281,66

Ressalta-se que a presente análise também apresenta limitações que devem ser levadas em consideração no contexto de tomada de decisão, uma vez que as estimativas de participação de mercado foram adotadas arbitrariamente e há incerteza sobre a taxa de difusão real do romosozumabe em caso de incorporação. Adicionalmente, o tamanho da população elegível pode estar impreciso em decorrência de fatores externos, como o impacto da pandemia sobre o acesso aos serviços de saúde e a tratamentos.

8. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

Realizou-se uma busca das recomendações de outras agências internacionais de ATS para romosozumabe em 02 de julho de 2022. O número de estudos encontrados em cada agência de avaliação de tecnologia em saúde, assim como o número de estudo incluídos são apresentados a seguir:

CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (Canadá) – A agência finalizou a avaliação do romosozumabe em novembro de 2021, recomendando sua utilização desde que alguns critérios fossem atendidos. São consideradas elegíveis pacientes na pós-menopausa com história de fraturas osteoporóticas com risco de apresentar nova

fratura e que nunca receberam tratamento prévio para osteoporose. O ressarcimento ocorrerá somente se o custo for reduzido e se não houver prescrição concomitante com outros medicamentos para tratar osteoporose, exceto cálcio e vitamina D. O CADTH considerou que resultados de estudo clínico sugerem que romosozumabe seguido de alendronato é mais eficaz do que alendronato em monoterapia para redução do risco de fraturas; que o medicamento pode atender a algumas das necessidades médicas da população elegível; e que o romosozumabe não foi considerado custo-efetivo, considerando um limiar de \$50.000,00/AVAQ ganho, sendo necessária redução de 53% do seu custo para ser custo-efetivo (74).

NICE – National Institute for Health and Care Excellence (Inglaterra e País de Gales) – Identificou-se um guia de avaliação de tecnologia (TA 791), publicado em 25 de maio de 2022. Nele, romosozumabe é recomendado para o tratamento de osteoporose grave em pessoas na pós-menopausa com alto risco de fratura somente se tiverem apresentado uma fratura osteoporótica maior (coluna, fratura, antebraço ou úmero) em 24 meses, estando então em risco iminente para nova fratura, e se a empresa fornecer romosozumabe segundo o acordo comercial. A agência considerou que a submissão foi feita considerando uma população mais restrita daquela para a qual o medicamento tem registro; que as evidências sugerem que romosozumabe seguido de alendronato é mais eficaz do que alendronato em monoterapia para redução do risco de fraturas; que a comparação indireta entre romosozumabe e outros bisfosfonatos sugere que o primeiro seja pelo menos tão eficaz quanto os demais, embora haja incerteza atrelada devido à natureza da comparação; e, por fim, as estimativas de custo-efetividade apresentadas estavam dentro do que é considerado aceitável pelo *National Health System* (75).

PBAC – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (Austrália) – Foram identificados três relatórios de submissão do romosozumabe, sendo eles: (i) para o tratamento de osteoporose grave para pacientes em qualquer linha de tratamento (vs. alendronato) e população em linhas tardias (vs. teriparatida), em novembro de 2018 – não recomendado devido a incertezas quanto aos benefícios clínicos, segurança e resultados econômicos, porém reconhecendo necessidade de outras opções de tratamento em linhas posteriores de tratamento (76); (ii) para o tratamento de osteoporose grave com fratura enquanto em tratamento por pelo menos 12 meses de terapia antirreabsortiva – não recomendado devido a preocupações quanto aos dados de efetividade comparativa, perfil de segurança cardiovascular e incertezas quanto ao tamanho da população elegível, além dos resultados elevados na análise de custo-minimização apresentada (77); (iii) para o tratamento de osteoporose grave com fratura enquanto em tratamento por pelo menos 12 meses de terapia antirreabsortiva – recomendação favorável, considerando a necessidade de outras opções de tratamento de osteoporose grave em linhas mais tardias, sendo que as preocupações apresentadas na submissão anterior foram parcialmente abordadas por meio da apresentação de análises mais conservadoras. Incertezas adicionais poderiam ser gerenciadas por um acordo de compartilhamento de risco. Adicionalmente, o PBAC considerou que a custo-efetividade do romosozumabe seria aceitável se custo-minimizada quando comparada à teriparatida. Ressalta-se, entretanto, que as pacientes não

podem ter realizado tratamento prévio com teriparatida ou, se exposto a teriparatida, que tenha se tornado intolerante à mesma nos primeiros 6 meses de uso, levando à sua descontinuação. (78).

SBU – Swedish Council on Health Technology Assessment (Suécia) - Não foram localizados documentos referentes ao medicamento.

SMC – Scottish Medicines Consortium (Escócia) – Romosozumabe foi avaliado pelo SMC em 09 de outubro de 2020, com recomendação favorável ao seu uso, embora com restrições. Assim, o medicamento está recomendado para o tratamento de pacientes com osteoporose na pós-menopausa que tenham apresentado uma fratura por fragilidade e estão em risco iminente de apresentar uma nova fratura em 24 meses. A agência considerou que as evidências apresentadas mostraram que romosozumabe seguido de alendronato é mais eficaz do que alendronato em monoterapia para redução do risco de fraturas (79).

9. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de se localizar medicamentos potenciais para o tratamento da osteoporose grave em mulheres na pós-menopausa, a partir dos 70 anos, em falha terapêutica ao padrão de tratamento atualmente disponível no SUS e em muito alto risco de fratura por fragilidade. A busca foi realizada em maio de 2022, utilizando-se as seguintes estratégias de busca:

- I. CliniCalTrials: Recruiting, Not yet recruiting, Active, not recruiting, Completed, Enrolling by invitation Studies | Interventional Studies | Osteoporosis, Postmenopausal OR Postmenopausal Osteoporosis | Older Adult | Phase 3, 4;
- II. Cortellis: Current Development Status (Indication (Postmenopausal osteoporosis) Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical) Link to highest status).

Foram considerados estudos clínicos de fases 3 ou 4 inscritos no ClinicalTrials, que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supracitada. Os medicamentos com registro para a indicação clínica há mais de dois anos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), ou há mais de cinco anos na European Medicines Agency (EMA) ou na U.S. Food and Drug Administration (FDA) não foram considerados. Os dados da situação regulatória das tecnologias foram consultados nos sítios eletrônicos das referidas agências sanitárias.

Assim, no horizonte considerado nesta análise, não foram detectadas tecnologias para compor o esquema terapêutico da osteoporose grave em mulheres na pós-menopausa, a partir dos 70 anos, em falha terapêutica ao padrão de tratamento atualmente disponível no SUS e em muito alto risco de fratura por fragilidade.

10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A solicitação de incorporação feita pelo demandante corresponde ao uso do romosozumabe para pessoas com osteoporose pós menopausa grave com alto risco de fratura por fragilidade acima de 70 anos e que tenham apresentado falha aos tratamentos disponíveis no SUS. Entretanto, a evidência não retrata exatamente essa população, uma vez que a maioria os estudos não apresentaram restrições quanto a número de fraturas e tratamentos prévios. Ademais, considerando-se o que está descrito no PCDT da Osteoporose vigente, possivelmente o comparador mais adequado seria a ausência de tratamento, uma vez que não há recomendação explícita para tratamento em terceira linha. Entretanto, na prática, é possível que os pacientes utilizem mais de um medicamento em cada linha de tratamento após falha com o intuito de prevenir fraturas e, deste modo, os demais tratamentos foram considerados. Em caso de falha ao tratamento com agentes antirreabsortivos, como os disponíveis no SUS, as usuárias ficam virtualmente sem opções terapêuticas disponíveis. Nessa situação, ter um arsenal terapêutico mais amplo e que inclua também agentes anabólicos pode ser extremamente relevante para o manejo da doença. Assim como o romosozumabe, a teriparatida é um medicamento que induz a formação óssea (embora por diferente mecanismo de ação) e também é recomendado para o tratamento de osteoporose pós-menopausa grave, com alto risco de fratura. Deste modo, a última também se configuraria como um comparador adequado, tendo sido incluído pelo demandante em um cenário de horizonte tecnológico, o que se mostrou relevante com a recente incorporação da teriparatida para o tratamento dessa população.

A evidência clínica sugere que romosozumabe reduz o risco de fraturas vertebrais e clínicas em um período de 12 meses quando comparado ao placebo. A redução de fraturas vertebrais se manteve durante o período de seguimento com denosumabe (24 meses adicionais). Romosozumabe, quando comparado a alendronato, resultou em redução do risco de fraturas vertebrais e clínicas por até 24 meses (12 meses com romosozumabe, 12 meses de seguimento com alendronato). Para ambas as comparações, e para romosozumabe vs. teriparatida, evidenciou-se aumento significativo de DMO. Os três estudos mostraram que romosozumabe foi bem tolerado e com perfil de segurança semelhante ao de seus comparadores. Para estas comparações, a qualidade da evidência variou de moderada a alta.

Revisões sistemáticas com meta-análises em rede corroboraram com os resultados observados nos estudos primários e, adicionalmente, evidenciaram que romosozumabe resultou em redução de fratura vertebral e clínica comparado ao risedronato e de fratura vertebral e não vertebral quando comparado ao raloxifeno. Não houve diferença entre romosozumabe e teriparatida em redução de fraturas. Incidência de eventos adversos gerais, graves e descontinuação por eventos adversos foi semelhante em todas as comparações. Ressalta-se que ambas as revisões sistemáticas são de qualidade criticamente baixa, o que compromete a confiança nos resultados. Adicionalmente, para esses dados, a qualidade do corpo de evidências foi muito baixo.

O demandante apresentou duas análises econômicas, sendo a de custo-minimização para a comparação romosozumabe vs. teriparatida e de custo efetividade para romosozumabe vs. alendronato, risedronato, raloxifeno e placebo. Na primeira, evidenciou-se que o uso de romosozumabe resultaria em economia de cerca de 24 mil reais, com

efetividade comparável. Na segunda, evidenciou-se que para a comparação romosozumabe vs. raloxifeno (tratamento de segunda linha no SUS), a RCEI foi de R\$ 40.261,07 por fratura evitada; e para a comparação romosozumabe vs. placebo (ou não tratar), a RCEI foi de R\$ 36.752,60 por fratura evitada. Não se observou alteração substancial no resultado com a atualização dos custos, de modo que os valores de RCEI foram semelhantes aos apresentados pelo demandante.

Na análise de impacto orçamentário conduzida pelo demandante, a população elegível foi estimada com base na demanda epidemiológica aferida (em média 22.517 usuárias/ano). Considerando a taxa de difusão gradual (10% a 30%), o impacto orçamentário incremental em cinco anos variou entre R\$ 518.129.452,00 (raloxifeno) e R\$ 537.286.303,00 (alendronato), considerando os comparadores já disponíveis no SUS. Em um cenário que considerou somente teriparatida no cenário atual e a incorporação gradual de romosozumabe, foi estimada economia de R\$ 426.050.618. A parecerista conduziu análises adicionais a partir de dados de demanda aferida de mulheres na pós menopausa com mais de 70 anos atendidas pelo PCDT da Osteoporose (média de 753 usuárias/ano) e considerando todos os medicamentos disponíveis no SUS. Evidenciou-se que a incorporação de romosozumabe (difusão de 10% a 30%) resultaria em impacto incremental em cinco anos de R\$9.417.397,82. Considerando-se que somente teriparatida e romosozumabe estariam disponíveis, o impacto incremental seria de cerca de 38,6 milhões de reais em cinco anos.

11. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Os membros presentes na 112ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada no dia 01 de setembro de 2022, deliberaram, por unanimidade, disponibilizar a matéria para consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação do romosozumabe para o tratamento da osteoporose na pós menopausa em mulheres com mais de 70 anos que apresentaram falha ao tratamento atualmente disponível no SUS e que apresentem muito alto risco de fratura. Apesar de o romosozumabe ter apresentado eficácia superior a alguns tratamentos já disponíveis no SUS, com perfil de segurança comparável, observou-se que a razão de custo-efetividade incremental seria relevante, sobretudo quando se considerou o desfecho de qualidade de vida. Discutiu-se que existe diferença em eficácia entre teriparatida e romosozumabe para o desfecho de densidade mineral óssea, não avaliado em análise de custo-efetividade. Ademais, considerou-se que as estimativas de impacto orçamentário se baseiam em pressupostos frágeis, resultando em incertezas ao modelo, com potencial incremento de recursos econômicos dispendidos ao longo de cinco anos.

12. CONSULTA PÚBLICA

A consulta pública de nº 68 ficou disponível no período de 19/10/2022 a 07/11/2022. Foram recebidas 458 contribuições, sendo 204 pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 254 pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. Cartas com propostas de preço de tecnologias foram enviadas à Conitec via e-mail e analisadas em conjunto com as contribuições de consulta pública.

O formulário de contribuições técnico-científicas é composto por duas partes, sendo a primeira sobre as características do participante, e a segunda sobre a contribuição propriamente dita, acerca do relatório em consulta, estruturada em cinco blocos de perguntas sobre: evidências clínicas; avaliação econômica; impacto orçamentário; recomendação preliminar da Conitec; e aspectos além dos citados.

O formulário de experiência ou opinião também é composto por duas partes, sendo a primeira sobre as características do participante, e a segunda sobre a contribuição propriamente dita, acerca do relatório em consulta, que está estruturada em três blocos de perguntas sobre: a recomendação preliminar da Conitec; a experiência prévia do participante com o medicamento em análise; e a experiência prévia do participante com outros medicamentos para tratar a doença em questão.

As características dos participantes foram quantificadas, agrupadas e estratificadas de acordo com os respectivos formulários. As contribuições foram quantitativamente e qualitativamente avaliadas, considerando as seguintes etapas: a) leitura de todas as contribuições, b) identificação e categorização das ideias centrais, e c) discussão acerca das contribuições. A seguir, é apresentado um resumo da análise das contribuições recebidas. O conteúdo integral das contribuições se encontra disponível na página da Conitec (<https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/participacao-social/consultas-publicas>).

12.1 Contribuições técnico-científicas

Das 204 contribuições enviadas, 177 apresentaram comentários e puderam ser analisados. Considerando-se a totalidade das opiniões, 100% considera que romosozumabe deva ser incorporado ao SUS.

12.1.1 Perfil dos participantes

A maior parte das contribuições técnico-científicas foram realizadas por profissionais da saúde (93,5%). Os participantes foram em sua maioria do sexo feminino (59%), autodeclarados brancos (82%), com idade entre 40 e 59 anos (49%) e provenientes da região Sudeste do País (59,3%). Maior detalhamento das características dos participantes pode ser visto no **Quadro 17**.

Quadro 17. Perfil dos participantes da CP nº 58/2022 em formulário técnico-científico.

Característica	N (%)
Sexo	
Feminino	120 (59)
Masculino	84 (41)
Cor ou etnia	
Amarelo	9 (4)
Branco	168 (82)
Indígena	0 (0)

Característica	N (%)
Pardo	25 (12)
Preta	2 (1)
Faixa etária	
Menor 18	0 (0)
18 a 24	1 (1)
25 a 39	64 (37)
40 a 59	85 (49)
60 ou mais	25 (14)
Regiões brasileiras/ país estrangeiro	
Norte	1 (0)
Nordeste	34 (17)
Sul	35 (17)
Sudeste	121 (59)
Centro-Oeste	13 (7)
País estrangeiro	0 (0)
Tipo de contribuição	
Paciente	3 (1,5)
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	2 (1)
Profissional da saúde	188 (93,5)
Interessado no tema	8 (4)
Especialista no tema do protocolo	0 (0)
Empresa	0 (0)
Empresa fabricante da tecnologia avaliada	0 (0)
Instituição de ensino	0 (0)
Instituição de saúde	0 (0)
Secretaria Estadual de Saúde	0 (0)
Secretaria Municipal de Saúde	0 (0)
Sociedade Médica	0 (0)
Outra	0 (0)

12.1.2 Síntese e análise das contribuições técnico-científicas

Os comentários categorizados de acordo com seu teor. Embora somente alguns exemplos tenham sido apresentados para ilustrar cada categoria, ressalta-se que todos foram lidos em sua integralidade e considerados nesta análise. Um comentário estava equivocado e correspondia a outra tecnologia em avaliação. Os principais temas dentro de cada bloco (comentários gerais, evidências clínicas, avaliação econômica e impacto orçamentário) são apresentados a seguir.

Comentários gerais

Diferentes contribuições destacaram a escassez de opções terapêuticas para osteoporose grave:

“temos uma carência ainda grande de opções terapêuticas no tratamento da osteoporose grave e de muito alto risco de fratura, pelo mecanismo inovador e efeito duplo em formação óssea e antireabsorção, temos uma opção interessante em casos selecionados”

“Os pacientes com osteoporose com alto risco de fraturas então descobertos pelas medicações ofertadas pelo SUS atualmente. É extremamente necessário o uso de agentes formadores ósseo anabólicos”

“Este medicamento responde a necessidades até hoje não atendidas no tratamntento da osteoporose. Ele é a única medicação com ação dual, produz maior redução no risco de fraturas do que o alendronato, produz maior ganho de DMO e resistência óssea do que a teriparatida, com melhor custo do que esta.”

“Temos pacientes com indicação de medicamento anabólico que tem contraindicações ao uso da teriparatida.”

De fato, até a recente decisão de incorporação da teriparatida, pacientes com osteoporose somente tinham acesso a medicamentos antirreabsortivos. Romosozumabe é um medicamento com mecanismo de ação duplo, que além de estimular a formação óssea, também inibe a reabsorção óssea, podendo representar mais uma opção de tratamento para pacientes que apresentam osteoporose grave.

Outro tema recorrente entre os comentários foi acerca da eficácia do tratamento na prevenção de fraturas e o potencial impacto em morbimortalidade e uso de recursos:

“Medicamento com eficácia comprovada para o tratamento de pacientes portadores de osteoporose grave com muito alto risco de fratura (principalmente mulheres na pós-menopausa), e também aqueles quem não toleraram o tratamento convencional da doença.”

“Importante para redução de risco de fratura em idosos, com melhora de qualidade de vida, redução de internações e cirurgias de alto custo e diminuição da taxa de mortalidade após fraturas que podem ser evitadas com o uso do medicamento”

“É um medicamento q reduz o riscos de fraturas osseas, por ser o unico com dupla ação! Contribui para a redução de morbidades dos pacientes”

“Essa medicação vai ajudar muitos pacientes no tratamento da osteoporose e evitar que pacientes refrarurem e gastem com uma internação prolongada, um procedimento cirúrgico que elevaria muito mais esse custo pro governo do que somente a medicação.”

“O ganho de DMO é um surrogate relevante para prevenção de fraturas e o romosozumabe é o medicamento com melhor ganho de DMO em comparação com os medicamentos disponíveis no SUS. Além disso, o medicamento tem tempo finito de uso (apenas 1 ano), com melhor custo para incorporação.”

“Trata-se de uma medicação com alta eficácia em redução de fraturas e consequentemente redução de morbi- mortalidade sempre presente em pacientes com fratura osteoporótica. Especialmente fêmur”

“Precisamos do Romozumabe para tratamento da osteoporose grave e com alto risco de sofrer fraturas. A teriparatida (Forteo) não tem comprovação de proteção contra fraturas de fêmur. O Romozumabe protege contra fraturas vertebrais, não vertebrais e especificamente contra fraturas de fêmur”

A evidência disponível sugere que o romozumabe reduz o risco de fraturas vertebrais e clínicas em um quando comparado a alendronato e placebo. Além disso, resultou em aumento de DMO quando comparado a alendronato e teriparatida, com perfil de segurança comparável. Em relação a outros comparadores do SUS, somente estavam disponíveis resultados de comparações indiretas, que mostraram que romozumabe resultou em redução de fratura vertebral e clínica comparado ao risedronato e de fratura vertebral e não vertebral quando comparado ao raloxifeno. Não houve diferença entre romozumabe e teriparatida em redução de fraturas.

As contribuições também apontaram que, diante dos comparadores, romozumabe apresenta maior comodidade posológica, uma vez que deve ser administrado uma vez por mês por um período de 12 meses:

“O paciente de muito risco de fratura tem muita urgência em tratar. Necessita de um remédio potente com atuação rápida. Romo tem uma posologia cômoda (2 injeções por mês) e um tempo definido de tto(1 ano). Isto proporciona uma melhor adesão e economia ao sistema de saúde comparado a teriparatida”

“Ele é o medicamento mais potente para tratamento da osteoporose na atualidade. A Teriparatida, que atualmente está no alto custo apresenta riscos ao paciente. Enquanto o romozumabe nao. A administração é Mais cômoda, 1x por mes, e o tratamento é de apenas 1 ano! Sou muito a favor dessa aprovação!!”

“Boa comodidade posológica (1 vez por /mês) por doze meses, melhor custo benefício, Boa resposta como formador ósseo e como antireabsrotivo (dupla ação)”

“Comprovada eficácia não inferior à teriparatida, restam as comparações de custos e romozumabe tem tratamento menor, demanda menos injeções e custa mais barato (12 meses vs. 24 meses).”

“Vantagem que o romozumabe é um tratamento de apenas um ano., Aplicação é mensal, Mais cômodo e ainda tem menor custo”

“Outro ponto importante a ser considerado é a aderência aos tratamentos relacionados à doenças crônicas : condição preocupante e desafiadora. A literatura mostra que pacientes que não aderem ao tratamento de osteoporose tiveram aproximadamente 40% a mais de risco de fratura de quadril, quando comparados aos aderentes.⁷ Temos que considerar também que muitos pacientes são polimedicados. Baixas taxas de persistência aos 24 meses foram observados com BPs orais, raloxifeno

e teriparatida. 8 Dessa forma a comodidade da terapia é fator crucial no sucesso do tratamento e consequentemente no impacto na redução da carga da doença.”

Evidências clínicas

Alguns comentários a respeito da eficácia e segurança do romosozumabe foram feitos de acordo com a experiência que as próprias pessoas ou conhecidos tiveram com o medicamento, sendo semelhantes aos apresentados nos comentários gerais, mostrados anteriormente. Outras contribuições mencionaram resultados e estudos já considerados no presente relatório:

“Existem diversos estudos de Romosozumabe que comprovam o Crescimento de massa óssea com qualidade e evitam fraturas em pacientes graves com osteoporose. São eles estudo FRAME, ARCH E STRUCTURE.”

“Conforme citado acima o ROMOSUZUMABE foi mais efetivo que a teriparatida (outro osteoformador) e que o alendronato (antirreabsortivo) para doentes com fraturas, especialmente vertebrais., baseado no estudo STRUCTURE e ARCH.”

“O uso em idosos frágeis tem se mostrado seguro, fácil administração e eficaz . Pacientes mais propensos a efeitos colaterais foram beneficiados com uma medicação muito bem tolerada”

“Romosozumabe é uma medicação que promove aumento acentuado da densidade mineral óssea em curto espaço de tempo. Em apenas um ano de tratamento a reduz o risco de fraturas em coluna lombar, colo do fêmur e quadril”

“Bouxsein e cols, perceberam que o aumento de 6% na DMO do quadril total está associado à diminuição de 66% do risco de fraturas vertebrais e 40% do risco de fraturas de quadril o que favorece o uso inicial do romozosumabe nas pacientes de muito alto risco de fraturas ,”

Alguns comentários nesta seção apresentaram *links* para alguns documentos que poderiam fornecer subsídios para a presente avaliação: *link* para um estudo demonstrando o impacto da osteoporose no Brasil (44). O artigo, entretanto, não apresentou dados relativos ao romosozumabe, de modo que não forneceu evidências adicionais de eficácia/ efetividade e segurança para serem incorporadas ao relatórios; *link* para avaliação do romosozumabe feita pelo NICE – considerada no presente relatório no item 8; *link* para publicação *post hoc* de estudo fase 2 que avaliou romosozumabe teriparatida e placebo, que não atendiam aos critérios de inclusão estabelecidos (80).

O estudo citado, de Bouxsein et al., 2019, buscou avaliar por meio de uma metarregressão possíveis desfechos substitutos para otimizar o desenvolvimento de medicamentos em osteoporose, com foco em DMO. Verificou-se que mudanças em DMO são fortes preditores de redução de fratura de quadril e vertebral (81).

Avaliação econômica

A maioria das contribuições nesse bloco foram referentes ao alto custo do medicamento, ao menor custo em relação à teriparatida e aos custos relacionados ao tratamento de fraturas que poderiam ser potencialmente evitados com a incorporação de romosozumabe, não se referindo aos modelos apresentados no relatório:

“Produto caro, de acesso a poucos pacientes.”

“O romosozumabe é uma alternativa mais barata de tratamento anabólico da osteoporose em comparação a sua alternativa (teriparatida) e com duração mais curta (1 ano de romosozumabe vs 18-24 meses da teriparatida).”

“considerados os custos relacionados a procedimento de correção de fratura , custos hospitalares e de impacto na produtividade a medicação se mostra do ponto de vista farmacoeconômico interessante”

“Não, mas é óbvia a relação custo benefício considerando custos judiciais (nos casos atuais) e de tratamento ortopédico de fraturas (consequência da ausência do tratamento)”

“O custo do estado com tratamentos de fraturas de fragilidade é exorbitante (envolvendo desde internação até custos de invalidez), e, portanto, o investimento em terapias que se mostraram altamente eficazes em estudos clínicos com grande poder estatístico, é justificado e deve ser implementado.”

“O investimento na diminuição do risco de fraturas seria compensado com a diminuição de gastos nas hospitalizações por fraturas com necessidade de cirurgias e recuperação pós operatória dos pacientes além de diminuir a alta incidência de morbimortalidade pós fratura.”

“Analises farmacoeconomicas sao favoráveis visto a aplicação mensal em um período pre determinado de 12 meses”

Cabe destacar que para a comparação entre romosozumabe e teriparatida, o demandante apresentou uma análise de custo-minimização, considerando que não houve diferença entre os tratamentos para o desfecho de fraturas evitadas. Maior custo-benefício ou custo-efetividade de um medicamento em relação ao outro, conforme foi apontado em alguns comentários não havia sido confirmado até o momento da recomendação preliminar.

Impacto orçamentário

De modo geral, não foram apresentadas sugestões quanto às estimativas de impacto orçamentário. Os participantes apresentaram suas opiniões quanto às análises e potencial economia a partir do controle mais adequado da doença.

Assim, grande parte das contribuições versaram sobre a eficácia do tratamento, podendo resultar na redução de custos atrelados ao tratamento de complicações e internações:

“Reduzir risco de fraturas também reduz custos de internação.”

“Reduzir gastos com medicação, gastos com procedimentos cirúrgicos e internações decorrentes de complicações de osteoporose.”

“Apesar da medicação não ser barata, seu uso e o fato de não fraturar comparando com as consequências da fratura (custo de cirurgia, reabilitação, incapacidade gerada, medo de novas quedas, custo pessoal e familiar) torna esse custo muito mais aceitável”

“O impacto de uma fratura para o paciente é muito maior que o custo anual de Romosozumabe, além de impactar em risco de invalidez, falta de mobilidade e até risco de morte. O custo de próteses de quadril decorrente de uma fratura de osteoporose é muito mais honrosa para o SUS.”

Outras contribuições destacaram que o incremento no impacto orçamentário é considerado aceitável, dado que existem pacientes com osteoporose grave atualmente desassistidos pelo SUS; ou que direcionando o tratamento para pacientes com alto risco de fratura, o impacto orçamentário será relativamente pequeno:

“Incorporação de romosozumabe traria um incremento de custos visto como aceitável considerando-se populações mais restritas e desassistidas até o momento com alto risco de fraturas e com osteoporose grave, além de falha terapêutica ao padrão atual com potencial economia em relação a teriparatida”

“O impacto orçamentário será relativamente pequeno com a regulamentação direcionando para casos específicos com maior risco.”

“A terapia finita por 12 meses garante maior previsibilidade orçamentária e menor custo de tratamento para pacientes de muito alto risco.ve reduzir a judicialização do tratamento.”

Por fim, outros comentários mencionaram o menor custo do romosozumabe quando comparado à teriparatida e o alto custo do primeiro medicamento:

“MENOR IMPACTO ECONÔMICO QUANDO COMPARADO AO USO DE TERIPARATIDE.”

“Como o medicamento possui terapia finita por 12 meses, seu custo é previsível e consistentemente menor do que o custo de tratamento da teriparatida, pex, recém incorporada. No cenário das duas drogas incorporadas, quanto maior a adoção de Romosozumabe, maior a economia produzida.”

“O medicamento é caro e não é acessível a todos”

Contribuições para além dos aspectos citados

Neste bloco de contribuições, os comentários foram semelhantes aos apresentados anteriormente. Foram apresentados argumentos sobre a comodidade posológica, a eficácia do medicamento, a ação dupla do medicamento e as escassas opções de tratamento para pacientes com osteoporose grave, além da potencial economia com a redução de fraturas.

Além dos aspectos já citados, as contribuições citam as recomendações de outras agências de ATS e as recomendações apresentadas em diretrizes internacionais:

“Diversas sociedades médicas recomendam romosozumabe como primeira escolha para pacientes com alto risco de fratura, com fraturas prévias.”

“O medicamento encontra-se incorporado em importantes países de referência como Reino Unido, Canadá e Austrália. A droga é segura, eficaz, potencialmente custo efetiva e poupadora de recursos financeiros, considerando ainda uma população mais vulnerável, como a idosa, que demanda mais atenção”

Ressalta-se que a avaliação realizada por outras agências de ATS e as recomendações emitidas por elas são consideradas pelo Plenário no processo de tomada de decisão, conforme apresentado na seção 8 deste Relatório.

Uma contribuição faz referência ao PCDT da Osteoporose vigente, sugerindo alterações quanto à apresentação das recomendações de acordo com o risco. O PCDT está em processo de atualização, e a proposta preliminar está passando por consulta pública, podendo ser contemplada de acordo com avaliação do grupo elaborador.

“O PCDT deve ser revisado quanto a estratificação de risco de fraturas. Na oncologia é comum a linguagem de primeira e segunda linha de terapia, na osteoporose essa linguagem não traduz a realidade de que os pacientes devem ser tratados de acordo com risco de fraturas, não linha de terapia.”

Uma contribuição sugere que romosozumabe seja incorporado para todos os pacientes com alto risco de fratura, independentemente da idade. Ressalta-se que a avaliação foi feita de acordo com a submissão do demandante, embora os estudos analisados não tenham sido restritos à população com 70 anos de idade ou mais.

“O Romozumabe deverá ser liberado para todos os perfis de pacientes com osteoporose grave, e não apenas para mulheres acima dos 70 anos!!!”

Por fim, uma contribuição manifestou sua opinião quanto à incorporação do romosozumabe e da teriparatida:

“Pela responsabilidade com dinheiro público, deve substituir teriparatida.”

12.2 Contribuições de experiência e opinião

Das 254 contribuições enviadas, 221 apresentaram comentários e puderam ser analisados. Considerando-se a totalidade das opiniões, 99% considera que romosozumabe deva ser incorporado ao SUS; 1% considera que o medicamento não deve ser incorporado. Uma contribuição estava equivocada e se referia a outra tecnologia em avaliação.

12.2.1 Perfil dos participantes

A maior parte das contribuições de experiência e opinião foram realizadas por profissionais da saúde (64%). Os participantes foram em sua maioria do sexo feminino (61,8%), autodeclarados brancos (82%), com idade entre 40 e 59 anos (53%) e provenientes da região Sudeste do País (50%). Maior detalhamento das características dos participantes pode ser visto no **Quadro 18**.

Quadro 18. Perfil dos participantes da CP nº 58/2022 em formulário de experiência e opinião.

Característica	N (%)
Sexo	
Feminino	157 (61,8)
Masculino	97 (38,2)
Cor ou etnia	
Amarelo	6 (2)
Branco	208 (82)
Indígena	0 (0)
Pardo	39 (15)
Preta	1 (0)
Faixa etária	
Menor 18	1 (0)
18 a 24	2 (1)
25 a 39	74 (32)
40 a 59	123 (53)
60 ou mais	31 (13)
Regiões brasileiras/ país estrangeiro	
Norte	1 (0)
Nordeste	50 (20)
Sul	54 (21)
Sudeste	128 (50)
Centro-Oeste	21 (8)
País estrangeiro	0 (0)
Tipo de contribuição	
Paciente	7 (2,8)
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	50 (20,2)
Profissional da saúde	158 (64)
Interessado no tema	26 (10,6)
Especialista no tema do protocolo	0 (0)
Empresa	3 (1,2)
Empresa fabricante da tecnologia avaliada	3 (1,2)
Instituição de ensino	0 (0)
Instituição de saúde	0 (0)
Secretaria Estadual de Saúde	0 (0)

Característica	N (%)
Secretaria Municipal de Saúde	0 (0)
Sociedade Médica	0 (0)
Outra	0 (0)

12.2.2 Síntese e análise das contribuições de experiência e opinião

Contribuições contra a incorporação de romosozumabe

Dentre as contribuições que são contra a incorporação do romosozumabe, uma foi proveniente de profissional da saúde, que considerou o custo do medicamento e restrições na indicação da tecnologia em análise. Referiu ter experiência com romosozumabe e teriparatida, além de antirreabsortivos, apresentando efeitos positivos e negativos de ambos os agentes anabólicos:

Como **efeitos positivos do romosozumabe** foi comentado: *“Medicamento excelente mas ainda de uso restrito. Pode ser disponível para casos especiais.”*; entre **efeitos negativos**, comentou-se: *“Não tive experiência negativa até o momento mas uso restrito. risco cardiaco ainda elevado e não esclarecido.”*

Para **teriparatida**, foi citado o seguinte **efeito positivo**: *“Bom efeito em pacientes idosos com fraturas sem resposta ao antirreabsortivos ou na vigência dos antirreabsortivos.”*; dentre **efeitos negativos**, citou-se: *“Dificuldade de uso por uso injetável subcutâneo diário. A dose mensal facilita a aderência.”*

A outra contribuição foi feita por interessado no tema e considera que evidências mais robustas devem estar disponíveis para tomada de decisão. Relatou não ter experiência com nenhum medicamento.

“Visto que o Relatório para a Sociedade indica, diversas vezes, que as evidências são de baixa qualidade ou frágeis, e que a estimativa no impacto de orçamento também é frágil, não há suficiente razão para incorporar o novo medicamento. Deve haver evidências mais concretas e de maior qualidade.”

Contribuições a favor da incorporação de romosozumabe

Parte dos comentários apresentados versaram sobre a eficácia do tratamento e seu custo, alguns fazendo um contraponto entre tratamento de complicações e custo do romosozumabe:

“E uma medicação excelente, minha mãe teve uma resposta ótimo com apenas 12 meses de tratamento. A resposta melhorou muito pq é uma medicação forte e com dupla ação. Fora q é mais barato tratar do que o paciente operar e ainda ter que tratar pelo SUS. O custo de um paciente fraturado deve ser alto.”

“Evenity é um formador ósseo de duplo mecanismo (também atua como antirreabsortivo), sendo o último grande lançamento dentro do manejo da osteoporose nos últimos anos. Evenity traz

superioridade no ganho de DMO e força de quadril: são excelentes resultados advindos de uma droga inovadora.”

“Deve ser incorporado pela qualidade da medicação! Minha avó utilizou e teve um resultado fenomenal! Precisamos ter uma medicação como esta disponível para o público!!!”

“O benefício que o medicamento proporciona ao paciente é inquestionável, além disso, irá gerar economia ao SUS, principalmente no que se refere aos custos extras relacionados com as fraturas ósseas ,ocasionadas por tratamentos menos eficazes.

“A medicação se mostrou mais efetiva que a maioria das opções vigentes no PCDT, proporcionaria redução de custos quando comparado ao uso de teriparatida (que tem baixa evidência de prevenção de fratura de fêmur, a mais grave e de maior morbimortalidade).”

Outros comentários levantam ainda questão da comodidade posológica e adesão ao tratamento quando comparado a outros medicamentos:

“Romosozumabe é um medicamento inovador, seus resultados em estudos demonstraram redução de risco de fratura comparado aos medicamentos orais e teriparatida, Podologia muito mais cômoda, apenas 1 ano de tratamento, facilitando a assistência farmacêutica dos estados, custo mais acessível”

“Eu vejo que o paciente grave para Osteoporose é um paciente que já toma várias medicações e ter uma medicação que mensal, em um período curto de 12 meses ajuda bastante na adesão e com uma comodidade posológica. Além da resposta rápida que o paciente precisa.”

“A tecnologia é segura e cobre um grupo de pacientes que se encontra sem opção de tratamento no atual momento. a facilidade posológica da medicação auxilia na adesão ao tratamento, que é hoje um dos grandes entraves para a prevenção de novas fraturas para a pessoa com osteoporose.”

Também foi comentado a respeito da falta de opções terapêuticas para pacientes com muito alto risco de fratura:

“Necessitamos de novas drogas para suprir a necessidade dos pacientes”

“Atualmente só há um formador de massa óssea cuja aplicação é diária causando grande desconforto e falha terapêutica.”

“Remédio que pode ajudar a suprir uma das necessidades não atendidas em osteoporose no Brasil que é a falta de medicação anabólica. A teriparatida acaba de ser incorporada, porém não é indicada em todas as situações.”

“Nao disponhamos de nenhum anabolico no SUS, tao pouco a teriparatida recentemente incorporada, apresenta-se como opção importante mas restrita ou refratária em muitos casos. O Romosozumab deveria ser opcao. E alem disso apresenta otimo custo efetividade, sendo mais barato que a teriparatida.”

“Pacientes de uma mesma patologia podem responder ou não a uma terapia em uso e quando não respondem ficam sem opções de tratamento, considero importante termos mais uma opção de tratamento.”

Outro tema recorrente entre os comentários foi referente ao custo do medicamento e acesso a ele:

“Os pacientes com necessidades devem ter acesso aos tratamentos inovadores.”

“Medicamento caro para população comprar, mesmo para quem tem mais acesso financeiro. E com efeito excelente no tratamento da osteoporose em pacientes refratários ou com muito alto risco de fratura.”

“Tenho familiar precisando da utilização desta medicação, e de acordo com o valor recebido por ela de aposentadoria, fica inviável o custeio da mesma. A utilização deste produto pode garantir a estabilidade dela, sem fraturas, sem hospitalização e mantendo sua qualidade de vida”

Uma contribuição refere que é necessário que sejam solicitados laudos técnicos que comprovem os benefícios e a segurança do romosozumabe, se incorporado:

“Creio que deve ser incorporado desde que solicitados laudos técnicos pelo médico solicitante que comprovem benefício>risco para assegurar os critérios de segurança diante do principal público que irá utilizar e que em sua maioria possuem comorbidades e possam ter histórico ou risco elevado DAC.”

De modo geral, os comentários foram semelhantes aos apresentados nas contribuições técnico-científicas. Comparações *head-to-head* mostraram superioridade do romosozumabe em relação ao alendronato para os desfechos de redução do risco de fraturas vertebrais e clínicas, além de aumentar a DMO. Para a comparação com teriparatida, romosozumabe foi superior para aumento de DMO em comparações diretas, mas comparações indiretas não evidenciaram diferenças entre os grupos em redução de fraturas. Mudança em qualidade de vida, citada em alguns comentários, não foi avaliada pelos estudos clínicos. Em relação à comodidade posológica, de fato romosozumabe parece ser vantajoso em relação às demais terapias, visto que os antirreabsortivos têm tratamento de cinco anos a intervalos variáveis; e a teriparatida, embora também seja uma terapia finita, tem um tempo maior (dois anos), com injeções subcutâneas diárias. No que tange aos custos, romosozumabe tem um custo superior aos antirreabsortivos, mas inferior à teriparatida, considerando os preços propostos pelas empresas.

Dentre as 252 contribuições a favor da incorporação de romosozumabe, 91 referiram não terem tido experiência com romosozumabe, 29 tiveram experiência como cuidador ou responsável, 6 como paciente e 126 como profissional de saúde. No que diz respeito à experiência com outra tecnologia, 59 referiram não ter experiência prévia, enquanto 38 tiveram experiência como cuidador ou responsável, 7 como paciente e 148 como profissional de saúde. Os medicamentos citados foram denosumabe, alendronato, risedronato, teriparatida, ácido zoledrônico, ibandronato, raloxifeno, ranelato de estrôncio, paratormônio recombinante, carbonato de cálcio, vitamina D, terapia de reposição hormonal e calcitonina.

As contribuições apontaram como **efeitos positivos e facilidades do romosozumabe**: praticidade, comodidade posológica, redução de fraturas, ganho consistente de massa óssea, incremento de DMO, maior adesão ao tratamento, melhora da saúde e da qualidade de vida, segurança e eficácia, melhora da dor, consolidação de fraturas, facilidade de administração, utilização para pacientes com doença renal sem necessidade de ajuste de dose, retorno às atividades diárias, possível economia de recursos com redução de fraturas.

Dentre os **efeitos negativos e dificuldades do romosozumabe** foram citados: alto custo, dificuldade de acesso, nenhum resultado negativo, risco de eventos cardiovasculares, dor no corpo após administração do medicamento, possível dificuldade logística por necessitar de refrigeração, rara reação no local de injeção e artralgia, cautela no uso em pacientes com cardiopatias.

Como mencionado anteriormente, houve grande variabilidade nas tecnologias com as quais os participantes tiveram experiência para além do romosozumabe. A maioria das contribuições citou mais de um medicamento (inibidores de reabsorção óssea e agente anabólico) e não discriminou que efeitos observaram por tratamento. Para esse tipo de contribuição, foram citados os seguintes **efeitos positivos ou facilidades**: ganho de mobilidade, baixo custo, comodidade posológica, redução do risco de fraturas e controle da doença, ganho de DMO, boa resposta na maioria, eficácia para casos menos graves, manutenção da qualidade óssea, adesão e ótima resposta, redução de complicações relacionadas à fratura, melhora da dor, melhora parcial, maior facilidade de acesso e ter administração por via oral. Dentre **efeitos negativos ou dificuldades foram citados**: problemas gastrointestinais, adesão, alto custo, efeitos adversos e dificuldade de administração, fratura atípica, falha terapêutica, osteonecrose de mandíbula, tempo para resposta lento, falta de eficácia desejada, má adesão com bisfosfonatos, nenhum, ganho insuficiente de massa óssea, contraindicação a pacientes com doença renal grave, tempo de uso limitado, falta de acesso, abandono do tratamento por eventos adversos, dificuldade posológica, falha no tratamento, estagnação ou piora de massa óssea com o passar dos anos e síndrome *flu like*.

Dentre os **efeitos positivos ou facilidades para teriparatida** foram mencionados: ganho de massa óssea, redução do risco de fraturas, ação na osteoporose grave, eficácia, aumento da qualidade óssea, aumento significativo da DMO, melhora da qualidade de vida e retorno às atividades laborais, redução de fratura vertebral, melhora de mobilidade; para **denosumabe foram citados**: praticidade e facilidade posológica, ganho de DMO, efetividade, acesso via alto custo, formação óssea, cura, maior adesão, uso em pacientes com doença renal crônica grave, redução do risco de fraturas, eficácia, administração a cada seis meses, melhora da qualidade de vida e retorno às atividades laborais.

Foram citados como efeitos negativos ou dificuldades da teriparatida: alto custo, dificuldade de acesso, inconveniência posológica, tempo de tratamento dificuldade de adesão, contraindicado para pacientes com câncer; **para denosumabe foram citados**: alto custo, demora para recuperação de DMO, perda óssea acelerada aumentando o risco para múltiplas fraturas vertebrais longa duração do tratamento, falta do produto e nenhum.

12.3 Anexos

Ao todo, 45 anexos foram enviados junto às contribuições de consulta pública, sendo 31 pelo formulário técnico-científico e 14 pelo formulário de experiência e opinião. Adicionalmente, as empresas Eli Lilly e Amgen enviaram contribuições para o e-mail da Conitec com considerações sobre o preço das tecnologias. Considerando que alguns anexos estavam duplicados, optou-se por analisa-los conjuntamente nesta seção.

Dentre os anexos, um correspondia ao documento de um participante da consulta pública, sendo desconsiderado por não agregar informações adicionais relacionadas à tecnologia em análise. Outros anexos correspondiam a estudos que avaliaram romosozumabe, bula do medicamento (já considerada no relatório para fornecer informações sobre a tecnologia), diretrizes de tratamento de osteoporose, cartas de posicionamento de sociedades médicas e associação de coletivo de paciente, documento com contribuições gerais sobre o relatório feitas por profissional de saúde ou empresa fabricante de tecnologias para o tratamento da osteoporose.

A Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR) e o Grupo de Pacientes Artríticos do Rio de Janeiro em Petrópolis (GRUPARJ) enviaram anexos se posicionando a favor da incorporação de romosozumabe e teriparatida, considerando que os medicamentos têm nichos diferentes, podendo beneficiar mais pacientes. A Sociedade Paranaense de Reumatologia enviou carta se posicionando a favor da utilização de romosozumabe.

Estudos anexados

Quatorze anexos correspondiam aos estudos ARCH (seis anexos) (62), STRUCTURE (três anexos) (63), FRAME (três anexos) (60), à revisão sistemática de Wen et al., 2020 (um anexo) (65) e Tan et al., 2019 (um anexo) (64). Estas publicações já haviam sido consideradas no relatório, não agregando informações adicionais. Adicionalmente, foram anexadas duas revisões sistemáticas (66,82) que foram recuperadas na busca da parecerista, embora tenham sido excluídas por não atenderem aos critérios de seleção estabelecidos (conforme justificativa no **Material Suplementar 3**); duas análises *post hoc* (83,84) que reportaram resultados de eficácia do romosozumabe para além dos 12 meses de tratamento – e, embora não tenham sido incluídos no relatório por ser análise *post hoc*, resultados para *timepoint* de até 36 meses foram considerados com base no que foi reportado no suplemento da publicação principal.

Uma revisão sistemática com metarregressão para avaliar DMO como desfecho substituto para fratura que não inclui estudos com romosozumabe. Entretanto, no que diz respeito à utilização de DMO como desfecho substituto para ocorrência de fraturas, embora a metarregressão tenha evidenciado que a mudança na DMO tenha associação forte com redução de fraturas, cabe destacar que os estudos incluídos mostraram benefícios não apenas para melhora da DMO, como para a própria redução de fraturas (85).

Cabe destacar que 11 anexos correspondiam ao artigo de posicionamento da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) e da Associação Brasileira de Avaliação Óssea e Osteometabolismo (ABRASSO) sobre a definição e o tratamento da osteoporose pós menopausa com muito alto risco de fratura (86) e um anexo

correspondia ao Manual Brasileiro de Osteoporose (87). Embora essas publicações sejam úteis para compreender o contexto e as lacunas de tratamento, elas não atendem aos critérios de seleção do presente relatório. Destaca-se que ambas as publicações apresentam informações sobre o romosozumabe e os resultados dos principais estudos, além de considerarem uma opção de tratamento para pacientes com alto risco de fratura.

Considerações sobre utilização de agentes anabólicos no tratamento da osteoporose

A SBR, o GRUPARJ e a Eli Lilly do Brasil LTDA destacaram as diferenças entre teriparatida e romosozumabe, indicando que seria importante ter ambos os medicamentos disponíveis:

“Importante salientar que apesar de serem categorizados como agentes osteoformadores, romosozumabe e teriparatida têm mecanismos de ação distintos e podem beneficiar diferentes perfis de pacientes.”

“Ressaltamos que somos favoráveis à incorporação não só da já aprovada teriparatida por via SC diária, com custo por ciclo preconizado (...) Ressaltamos ainda que estes valores citados de PMVG 18% para o romosozumabe, são passíveis de serem substancialmente reduzidos, através da negociação do MS com as empresas produtoras dos respectivos fármacos (...) A magnitude do benefício econômico dependera da negociação final e pode ser maior do que os valores acima relatados.

Nossa Comissão pondera pela necessidade de ambas as estratégias, em razão de que a teriparatida aprovada pela ANVISA em março de 2003 apresenta indicação em bula para o tratamento da osteoporose com alto risco para fraturas, tanto em mulheres na pós-menopausa como em homens, além da osteoporose induzida por glicocorticoides, com foco especialmente em ganho de osso trabecular e prevenção de fraturas vertebrais. Como contrapontos, não há estudos com uso da teriparatida em pacientes com clearance de creatinina abaixo de 35ml/min, bem como a teriparatida é contraindicada em pacientes com risco de neoplasia (Neer RM et al, 2001; Saag KG et al, 2007; Orwoll ES et al, 2003).

Já o romosozumabe, aprovado pela ANVISA em dezembro de 2020, é indicado, até o momento, 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, independentemente da idade. Como vantagens apresenta significantes e rápidos ganhos de massa óssea tanto na coluna vertebral como no fêmur proximal, com consequentes significantes reduções de risco de fratura em ambos os sítios, além da sua maior adesão associada à sua alta comodidade posológica, relacionada ao seu uso subcutâneo mensal por apenas 1 ano. Não existe contraindicação para o uso de romosozumabe em pacientes com risco de câncer ósseo e com insuficiência renal. O romosozumabe a partir de seu estudo head-to-head versus teriparatida (estudo STRUCTURE), mostrou capacidade de promover um benefício clínico superior em termos de aumento de DMO e força estimada do quadril para o grupo de pacientes em alto risco (Langdahl BL et al, 2017).”

“Temos necessidade de ambas: teriparatida apresenta indicação em bula (...) Além disso é o melhor tratamento farmacológico atual para a fratura atípica de fêmur, complicação rara associada ao uso prolongado dos bisfosfonatos ou do denosumabe. Como desvantagem apresenta menor adesão associada à sua baixa comodidade posológica, relacionada ao seu uso subcutâneo diário por 2 anos.”

“Adicionalmente, existem diferentes informações em relação ao perfil de segurança na bula desses medicamentos. Teriparatida possui advertência para não ser utilizada em pacientes com malignidades esqueléticas ou metástases ósseas, pacientes com outras doenças osteometabólicas diferentes da osteoporose (incluindo hiperparatireoidismo e Doença de Paget do osso) e aqueles pacientes com elevações inexplicadas da fosfatase alcalina sérica.⁶ Enquanto que, romosozumabe possui uma precaução de segurança (“black box”) em bula em relação a potencial risco de infarto agudo do miocárdio, acidente cerebrovascular e morte cardiovascular, determinando que este agente seja contraindicado a pacientes que sofreram infarto agudo do miocárdio ou acidente cerebrovascular nos últimos 12 meses.”

Reconhece-se que pacientes com osteoporose pós menopausa com alto ou muito alto risco de fratura têm necessidades médicas não atendidas e que até que a teriparatida fosse incorporada, o arsenal terapêutico constava somente de inibidores da reabsorção óssea.

No que diz respeito a eventos cardiovasculares, a bula refere que em dois ECR do romosozumabe infarto do miocárdio (IM) e acidente vascular cerebral (AVC) foram considerados posteriormente. No estudo que comparou romosozumabe a alendronato, observou-se que IM ocorreu em 16 mulheres (0,8%) no braço romosozumabe e 5 (0,2%) no braço de alendronato. AVC ocorreu em 13 mulheres (0,6%) que receberam o anticorpo monoclonal e 7 (0,3%) que receberam o bisfosfonato. Já no ECR que comparou romosozumabe a placebo, IM ocorreu em 9 mulheres (0,3%) que receberam tratamento ativo e em 8 (0,2%) no braço de placebo; AVC em 8 mulheres (0,2%) no primeiro grupo e 10 (0,3%) no segundo. Esses eventos ocorreram em pacientes com e sem histórico de IM ou AVC. A bula refere ainda que relação causal entre romosozumabe e esses eventos não foi estabelecida. Nos dois estudos, a maioria dos participantes tinha fatores de risco comuns para a doença cardiovascular e, em cada estudo, os fatores de risco cardiovascular foram equilibrados entre os braços de tratamento. Como precaução, a bula estabelece que romosozumabe não deve ser iniciado em pacientes que sofreram infarto do miocárdio ou derrame no ano anterior e que se considere o risco-benefício em pacientes com maior risco de IM ou AVC. Caso um desses eventos ocorra durante o tratamento, deve-se considerar sua interrupção (57).

A Amgen Biotecnologia LTDA enviou um documento e um memorando complementares com esclarecimentos a respeito da submissão e alguns questionamentos levantados durante a apreciação preliminar. Foram apresentados os dados de eficácia e segurança do romosozumabe, com base nos estudos já contemplados no relatório. O demandante destaca que para o desfecho de redução de fraturas, nenhuma revisão sistemática que comparou romosozumabe à

teriparatida encontrou diferença entre os estudos. Informações sobre persistência do tratamento e comodidade posológica também foram apresentados, com foco na teriparatida e nos bisfosfonatos:

“Outro aspecto importante para manutenção da persistência ao tratamento é sua duração. [25] A revisão sistemática de Koller et al (2020) mostrou que a persistência ao tratamento com teriparatida variou de 52% no primeiro ano a 26% no segundo ano. [24] A análise da aderência e persistência ao tratamento com bisfosfonatos orais também obteve conclusões semelhantes em que ambas diminuía após o primeiro ano de tratamento. [26]

Por fim, a forma de administração da droga também pode ter impacto sobre a persistência e aderência ao tratamento, com drogas parenterais apresentando maior taxa em comparação a drogas orais. [25], [27]”

No que diz respeito às análises econômicas, o demandante esclareceu que a análise de custo-minimização comparando romosozumabe e teriparatida partiu da premissa de que *“as duas tecnologias são equivalentes do ponto de vista de eficácia quando se trata do desfecho de fraturas evitadas”*. Este foi o desfecho de saúde escolhido por ser considerado duro, ao contrário da DMO, que é um desfecho substituto. O demandante considera ainda que *“a abordagem de custo-minimização também é a opção mais conservadora, visto que o estudo STRUCTURE [4] mostrou que romosozumabe apresenta superioridade em termos de ganho de densidade mineral óssea e força óssea em relação à teriparatida, o que poderia indicar um benefício em fraturas evitadas. Porém, a evidência que sustenta esse potencial benefício não tem a qualidade/força necessária para que se faça uma diferenciação entre romosozumabe e teriparatida.”*

Quanto à AIO, o demandante chama atenção para o fato da estimativa de população elegível ser discrepante, o que se deve às diferentes fontes para obtenção dos parâmetros e ao fato que as populações, embora semelhantes, não são idênticas. Entretanto, como mencionado anteriormente, existem incertezas quanto à estimativa da população elegível que podem interferir nos resultados.

Por fim, para auxiliar na tomada de decisão, o demandante apresentou resultados de um painel de análise de decisão multicritérios comparando romosozumabe a teriparatida. Participaram desse painel três especialistas médicos, três representantes de associação de pacientes e três gestores públicos. Os medicamentos foram comparados quanto a eventos adversos clinicamente importantes, tolerabilidade, fratura clínica, nova fratura vertebral, nova fratura não vertebral, nova fratura de quadril, DMO, comodidade posológica, adesão, custo por respondedor, impacto orçamentário, razão de custo-efetividade incremental e impacto socioeconômico. As tecnologias foram avaliadas em relação a cada critério medindo sua distância para a solução ideal positiva e para a solução ideal negativa. O valor final para estabelecer a ordenação das alternativas podia variar de 0 a 1, e quanto mais próximo de 1 melhor seria sua posição; em cada uma das aplicações foi levado em conta o peso dos critérios atribuído por cada um dos grupos de stakeholders.

Nessa análise, romosozumabe produz benefícios terapêuticos superiores em relação a teriparatida, considerando-se o conjunto de critérios mais abrangente que leva em conta outras perspectivas para além dos dados tradicionais de custo e eficácia clínica, tais como segurança, conforto posológico e adesão de pacientes, por exemplo (**Figura 12**).

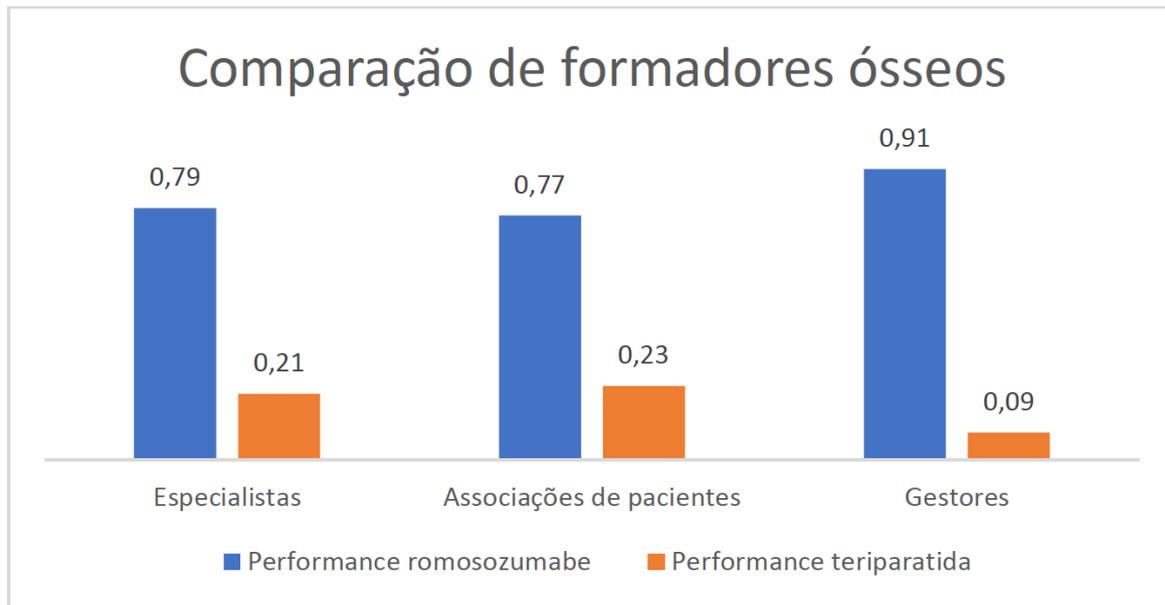
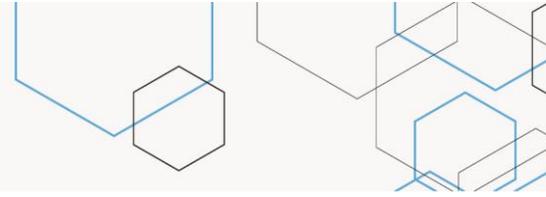


Figura 12. Resultado da análise de desempenho de agentes anabólicos obtida o em painel de análise de decisão multicritério.

Fonte: Contribuição de consulta pública enviada pelo demandante.

Propostas de preço enviadas por empresas fabricantes de tecnologia para tratamento da osteoporose e novas análises

A Empresa Eli Lilly do Brasil LTDA enviou contribuição reforçando o preço proposto para incorporação por caneta injetora e refil de 2,4 mL (250 mcg por mL), contendo 28 doses de 20 mcg de teriparatida. O custo corresponde a **R\$ 1.097,89** por caneta injetora e refil de 2,4 mL (250 mcg por mL), contendo 28 doses de 20 mcg de teriparatida, sendo inferior aos custos utilizados no relatório do demandante e na análise crítica. Deste modo, solicitou que os cálculos da análise de custo-minimização e do impacto orçamentário sejam recalculados com base nesse valor.

A empresa Amgen Biotecnologia do Brasil LTDA enviou proposta de preço em que o custo unitário de romosozumabe seria de R\$ 1.646,76 (R\$ 19.761,12 pelo custo total do tratamento) em compra centralizada.

Com base nestes custos, o novo resultado de custo-minimização resultaria em **economia de R\$ 6.588,24** por paciente.

Adicionalmente, considerando os questionamentos feitos pelo Plenário o demandante apresentou uma análise de custo-efetividade comparando romosozumabe à teriparatida, com base na mudança de DMO. Esse parâmetro foi convertido então a fraturas evitadas, com base nas estimativas obtidas em estudo de metarregressão (81):

	TOTAL			INCREMENTAL		
	Custos	QALYs	Fraturas	Custos	QALYs	Fraturas
TERIPARATIDA	R\$37.095	6,036	2,685	-	-	-
ROMOSUZUMABE	R\$31.172	6,062	2,655	-R\$5.923	0,026	0,031

Figura 13. Resultados de custo-efetividade versus teriparatida.
Fonte: Contribuição de consulta pública enviada pelo demandante.

Com base nesses valores, identifica-se que o romosozumabe é dominante, com maior eficácia e menor custo.

A partir da nova proposta de preço da Amgen e o preço pactuado no momento da análise da teriparatida (R\$ 1.097,89/ caixa), o demandante reproduziu o impacto orçamentário conduzido e identificou que o impacto orçamentário incremental com romosozumabe seria 25% inferior ao da teriparatida:

“Considerando que a população avaliada para teriparatida é a mesma daquela avaliada para tratamento com romosozumabe, de acordo com as evidências levantadas na revisão sistemática e funil de pacientes utilizado para o impacto orçamentário, e que o custo de tratamento com romosozumabe que já era mais barato que o custo de teriparatida na primeira submissão, resulta agora em uma economia ainda maior de 25% comparado ao de teriparatida, o impacto gerado nos dois primeiros anos de uso de romosozumabe seria de R\$ 61.931.350, valor cerca de 22% inferior àquele estimado na pactuação de teriparatida.

Considerando ainda o impacto orçamentário discutido no relatório de teriparatida de R\$ 109.006.406,00 em cinco anos e a economia demonstrada de 25% no custo de tratamento por paciente, teríamos, na substituição total, uma economia de aproximadamente R\$ 27.251.602,00 com a incorporação de romosozumabe.”

No que diz respeito ao impacto orçamentário, novos cálculos foram feitos considerando os preços propostos pelas empresas. Assim, considerou-se a mesma população elegível estimada com base na demanda aferida a partir do SABELIS (591 a 914 pacientes) e um cenário de referência em que **todas as pacientes atualmente estariam utilizando teriparatida**. Os tempos de tratamento considerados respeitaram as indicações em bula. Como cenários alternativos, considerou-se que romosozumabe e teriparatida dividiriam mercado e a taxa de difusão do romosozumabe iniciaria em 10% no primeiro ano, chegando a 50% no quinto ano, havendo redução proporcional da teriparatida. Assim, o novo impacto orçamentário resultaria em economia de **R\$ 1.993.181,60** em cinco anos (**Quadro 19**).

Quadro 19. Cálculo do impacto orçamentário a partir das novas propostas de preço dos medicamentos considerando taxa de difusão de 10% a 50%.

Cenário	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Total 5 anos
Cenário referência	R\$ 7.785.881,28	R\$ 8.852.981,76	R\$ 2.134.200,96	R\$ 2.134.200,96	R\$ 2.121.026,88	R\$ 23.028.291,84
Cenário proposto	R\$ 8.175.175,34	R\$ 8.181.103,68	R\$ 1.440.585,65	R\$ 1.280.577,28	R\$ 1.957.668,29	R\$ 21.035.110,24
Impacto incremental	R\$ 389.294,06	-R\$ 671.878,08	-R\$ 693.615,31	-R\$ 853.623,68	-R\$ 163.358,59	-R\$ 1.993.181,60

Como análise complementar, calculou-se o impacto orçamentário considerando-se os mesmos cenários, porém com a população elegível utilizada no Relatório de Recomendação N° 742 de junho de 2022, que variou de 14.419 a 17.087 pacientes, calculada com base em dados epidemiológicos e dados de demanda aferida obtidos do Sabeis e da BNAFAR. Com base nessa população, haveria **economia de cerca de 22 milhões de reais (Quadro 20)**.

Quadro 20. Cálculo do impacto orçamentário a partir das novas propostas de preço dos medicamentos considerando que 100% das pacientes passariam a utilizar romosozumabe.

Cenário	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Total 5 anos
Cenário referência	R\$ 189.957.059,52	R\$ 198.190.859,52	R\$ 16.836.474,24	R\$ 17.561.048,64	R\$ 18.311.971,20	R\$ 440.857.413,12
Cenário proposto	R\$ 199.454.912,50	R\$ 180.018.533,57	R\$ 11.539.835,38	R\$ 10.750.506,38	R\$ 17.067.020,64	R\$ 418.830.808,46
Impacto incremental	R\$ 9.497.852,98	-R\$ 18.172.325,95	-R\$ 5.296.638,86	-R\$ 6.810.542,26	-R\$ 1.244.950,56	-R\$ 22.026.604,66

Cabe ressaltar, mas uma vez, que existem incertezas quanto à estimativa de população elegível, considerando-se a escassez de dados publicados, fonte de obtenção dos dados e abrangência da população considerada. Ademais, adotou-se uma taxa de difusão arbitrária devido à inexistência de estimativas robustas desse parâmetro. Esses fatores devem ser levados em consideração para tomada de decisão.

12.4 Análise global das contribuições

A consulta pública de nº 68 ficou disponível no período de 19/10/2022 a 07/11/2022. Foram recebidas 458 contribuições, sendo 204 pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 254 pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião. Quase a totalidade das contribuições foi favorável à incorporação do romosozumabe. Os comentários versaram a respeito da eficácia do medicamento quando comparado às opções disponíveis no SUS; à comodidade posológica quando comparado à teriparatida; às necessidades médicas não atendidas desse grupo de pacientes; ao seu alto custo e dificuldade de acesso; à potencial economia de recursos com a prevenção de fraturas; e à economia de recursos quando comparado à teriparatida. A empresa Eli Lilly encaminhou ofício reforçando seu compromisso em manter o preço proposto para incorporação apresentado na avaliação da teriparatida. A empresa Amgen enviou documento com esclarecimentos para os pontos questionados em consulta pública e apresentando nova proposta de preço. Com os preços propostos, a análise de custo-minimização resultaria em uma economia de R\$ 6.588,24

com o uso de romosozumabe comparado à teriparatida. Em uma análise de custo-efetividade comparando estes dois medicamentos com base no desfecho de DMO, romosozumabe foi dominante, sendo mais efetivo e menos custoso. Na nova análise de impacto orçamentário que considerou somente teriparatida e romosozumabe, a uma taxa de difusão de 10% a 50%, haveria economia de cerca de dois milhões de reais em cinco anos.

13. RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC

Com base nos esclarecimentos apresentados e nas estimativas de economia a partir da utilização do romosozumabe comparado à teriparatida, os membros presentes, deliberaram, por unanimidade, recomendar a incorporação do romosozumabe para mulheres com osteoporose na pós menopausa, a partir de 70 anos, que apresentam risco muito alto de fratura por fragilidade e que falharam (apresentaram duas ou mais fraturas) com o padrão de tratamento medicamentoso, conforme protocolo estabelecido pelo Ministério da Saúde. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 785/2022.

PORTARIA SCTIE/MS Nº 166, DE 5 DE DEZEMBRO DE 2022

Decisão de incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde SUS, o romosozumabe para mulheres com osteoporose na pós menopausa, a partir de 70 anos, que apresentam risco muito alto de fratura por fragilidade e que falharam (apresentaram duas ou mais fraturas) com o padrão de tratamento medicamentoso, conforme protocolo estabelecido pelo Ministério da Saúde.

Ref.: 25000.028657/2022-86, 0030628217.

A SECRETÁRIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE, DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais, e nos termos dos arts. 20 e 23 do Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde SUS, o romosozumabe para mulheres com osteoporose na pós menopausa, a partir de 70 anos, que apresentam risco muito alto de fratura por fragilidade e que falharam (apresentaram duas ou mais fraturas) com o padrão de tratamento medicamentoso, conforme protocolo estabelecido pelo Ministério da Saúde.

Art. 2º Conforme determina o art. 25 do Decreto nº 7.646/2011, as áreas técnicas terão o prazo máximo de 180 (cento e oitenta) dias para efetivar a oferta no SUS.

Art. 3º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde CONITEC, sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico <https://www.gov.br/conitec/pt-br>.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

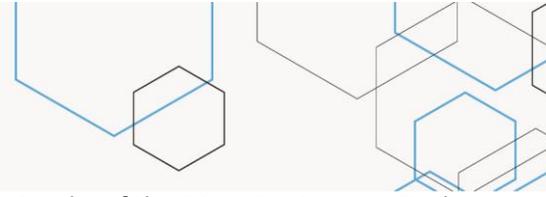
SANDRA DE CASTRO BARROS

15. REFERÊNCIAS

1. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, Lewiecki EM, Tanner B, Randall S, et al. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Osteoporos Int a J Establ as result Coop between Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 2014 Oct;25(10):2359–81.
2. Tu KN, Lie JD, Wan CK V, Cameron M, Austel AG, Nguyen JK, et al. Osteoporosis: A review of treatment options. *P T [Internet]*. 2018;43(2):92–104. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L620586953&from=export>
3. World Health Organization (WHO). WHO Scientific Group on the Assessment of Osteoporosis at primary health care level - Summary Meeting Report. 2007. p. 14.
4. Sözen T, Özışık L, Başaran NÇ. An overview and management of osteoporosis. *Eur J Rheumatol*. 2017 Mar;4(1):46–56.
5. Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, Reginster J-Y. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int a J Establ as result Coop between Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 2019 Jan;30(1):3–44.
6. Baccaro LF, Machado V de SS, Costa-Paiva L, Sousa MH, Osis MJ, Pinto-Neto AM. Factors associated with fragility fractures in women over 50 years of age: a population-based household survey. *Rev Bras Ginecol e Obstet Rev da Fed Bras das Soc Ginecol e Obstet*. 2013 Nov;35(11):497–502.
7. International Osteoporosis Foundation. Epidemiology of osteoporosis and fragility fractures [Internet]. 2020.
8. Klotzbuecher CM, Ross PD, Landsman PB, Abbott TA 3rd, Berger M. Patients with prior fractures have an increased risk of future fractures: a summary of the literature and statistical synthesis. *J bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res*. 2000 Apr;15(4):721–39.
9. Johnell O, Kanis JA, Oden A, Johansson H, De Laet C, Delmas P, et al. Predictive value of BMD for hip and other fractures. *J bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res*. 2005 Jul;20(7):1185–94.
10. Kanis JA, Borgström F, Compston J, Dreinhöfer K, Nolte E, Jonsson L, et al. SCOPE: a scorecard for osteoporosis in Europe. *Arch Osteoporos*. 2013;8(1):144.
11. Veiga Silva AC, da Rosa MI, Fernandes B, Lumertz S, Diniz RM, dos Reis Damiani MEF. [Factors associated with osteopenia and osteoporosis in women undergoing bone mineral density test]. *Rev Bras Reumatol*. 2015;55(3):223–8.
12. Pinheiro MM, Reis Neto ET dos, Machado FS, Omura F, Yang JHK, Szejnfeld J, et al. Risk factors for osteoporotic fractures and low bone density in pre and postmenopausal women. *Rev Saude Publica*. 2010 Jun;44(3):479–85.
13. Kanis JA, Oden A, Johnell O, Jonsson B, de Laet C, Dawson A. The burden of osteoporotic fractures: a method for setting intervention thresholds. *Osteoporos Int a J Establ as result Coop between Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 2001;12(5):417–27.
14. Spinola M, Carneiro M, Bonardi J, Rodrigues B, Monteiro L. Prevalence of osteoporosis in older postmenopausal women. *Rev Bras em Promoção da Saúde*. 2019 Dec 1;32:1–9.
15. Domiciano DS, Machado LG, Figueiredo CP, Caparbo VF, Oliveira RM, Menezes PR, et al. Incidence and risk factors for osteoporotic non-vertebral fracture in low-income community-dwelling elderly: a population-based prospective cohort study in Brazil. The São Paulo Ageing and Health (SPAH) study. *Osteoporos Int a J Establ as result Coop between Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 2021 Apr;32(4):747–57.
16. van Staa TP, Leufkens HGM, Cooper C. Does a fracture at one site predict later fractures at other sites? A British cohort study. *Osteoporos Int a J Establ as result Coop between Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 2002 Aug;13(8):624–9.
17. Kanis JA, Johnell O, De Laet C, Johansson H, Oden A, Delmas P, et al. A meta-analysis of previous fracture and subsequent fracture risk. *Bone*. 2004 Aug;35(2):375–82.
18. Haentjens P, Magaziner J, Colón-Emeric CS, Vanderschueren D, Milisen K, Velkeniers B, et al. Meta-analysis: excess mortality after hip fracture among older women and men. *Ann Intern Med*. 2010 Mar;152(6):380–90.
19. FitzGerald G, Boonen S, Compston JE, Pfeilschifter J, LaCroix AZ, Hosmer DWJ, et al. Differing risk profiles for individual fracture sites: evidence from the Global Longitudinal Study of Osteoporosis in Women (GLOW). *J bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res*. 2012 Sep;27(9):1907–15.
20. Delmas PD, Genant HK, Crans GG, Stock JL, Wong M, Siris E, et al. Severity of prevalent vertebral fractures and the

- risk of subsequent vertebral and nonvertebral fractures: results from the MORE trial. *Bone*. 2003 Oct;33(4):522–32.
21. Eastell R, Rosen CJ, Black DM, Cheung AM, Murad MH, Shoback D. Pharmacological Management of Osteoporosis in Postmenopausal Women: An Endocrine Society* Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019 May;104(5):1595–622.
 22. Giangregorio LM, Leslie WD. Time since prior fracture is a risk modifier for 10-year osteoporotic fractures. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res*. 2010 Jun;25(6):1400–5.
 23. Radominski SC, Bernardo W, Paula AP de, Albergaria B-H, Moreira C, Fernandes CE, et al. Brazilian guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Rev Bras Reumatol*. 2017;57 Suppl 2:452–66.
 24. van Geel TACM, van Helden S, Geusens PP, Winkens B, Dinant G-J. Clinical subsequent fractures cluster in time after first fractures. *Ann Rheum Dis*. 2009 Jan;68(1):99–102.
 25. Wustrack R, Seeman E, Bucci-Rechtweg C, Burch S, Palermo L, Black DM. Predictors of new and severe vertebral fractures: results from the HORIZON Pivotal Fracture Trial. *Osteoporos Int a J Establ as result Coop between Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 2012 Jan;23(1):53–8.
 26. Roux C, Fechtenbaum J, Kolta S, Briot K, Girard M. Mild prevalent and incident vertebral fractures are risk factors for new fractures. *Osteoporos Int a J Establ as result Coop between Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 2007 Dec;18(12):1617–24.
 27. Parthan A, Kruse M, Yurgin N, Huang J, Viswanathan HN, Taylor D. Cost effectiveness of denosumab versus oral bisphosphonates for postmenopausal osteoporosis in the US. *Appl Health Econ Health Policy*. 2013 Oct;11(5):485–97.
 28. van Staa TP, Leufkens HGM, Cooper C. Utility of medical and drug history in fracture risk prediction among men and women. *Bone*. 2002 Oct;31(4):508–14.
 29. Colón-Emeric CS, Pieper CF, Artz MB. Can historical and functional risk factors be used to predict fractures in community-dwelling older adults? development and validation of a clinical tool. *Osteoporos Int a J Establ as result Coop between Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 2002 Dec;13(12):955–61.
 30. Ström O, Borgström F, Kanis JA, Compston J, Cooper C, McCloskey E V, et al. Osteoporosis: burden, health care provision and opportunities in the EU: a report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). *Arch Osteoporos*. 2011;6:59–155.
 31. Kanis JA, McCloskey E V, Johansson H, Cooper C, Rizzoli R, Reginster J-Y. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int a J Establ as result Coop between Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 2013 Jan;24(1):23–57.
 32. Osnes EK, Lofthus CM, Meyer HE, Falch JA, Nordsletten L, Cappelen I, et al. Consequences of hip fracture on activities of daily life and residential needs. *Osteoporos Int a J Establ as result Coop between Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 2004 Jul;15(7):567–74.
 33. Brennum SK, Lacroix AZ, Buist DSM, Chen Y-T, Abbott TA 3rd. Evaluation of decision rules to identify postmenopausal women for intervention related to osteoporosis. *Dis Manag*. 2003;6(3):159–68.
 34. Adachi JD, Adami S, Gehlbach S, Anderson FAJ, Boonen S, Chapurlat RD, et al. Impact of prevalent fractures on quality of life: baseline results from the global longitudinal study of osteoporosis in women. *Mayo Clin Proc*. 2010 Sep;85(9):806–13.
 35. Hasserijs R, Karlsson MK, Jónsson B, Redlund-Johnell I, Johnell O. Long-Term Morbidity and Mortality After a Clinically Diagnosed Vertebral Fracture in the Elderly—a 12- and 22-Year Follow-up of 257 Patients. *Calcif Tissue Int [Internet]*. 2005;76(4):235–42. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00223-004-2222-2>
 36. Hernlund E, Svedbom A, Ivergård M, Compston J, Cooper C, Stenmark J, et al. Osteoporosis in the European Union: medical management, epidemiology and economic burden. A report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). *Arch Osteoporos*. 2013;8(1):136.
 37. Silverman SL, Minshall ME, Shen W, Harper KD, Xie S. The relationship of health-related quality of life to prevalent and incident vertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: results from the Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation Study. *Arthritis Rheum*. 2001 Nov;44(11):2611–9.
 38. Lemos MCD, Miyamoto ST, Valim V, Natour J. Qualidade de vida em pacientes com osteoporoze: correlação entre OPAQ e SF-36 . Vol. 46, *Revista Brasileira de Reumatologia* . scielo ; 2006. p. 323–8.

39. Pasco JA, Sanders KM, Hoekstra FM, Henry MJ, Nicholson GC, Kotowicz MA. The human cost of fracture. *Osteoporos Int a J Establ as result Coop between Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 2005 Dec;16(12):2046–52.
40. Teng GG, Curtis JR, Saag KG. Mortality and osteoporotic fractures: is the link causal, and is it modifiable? *Clin Exp Rheumatol*. 2008;26(5 Suppl 51):S125-37.
41. Bliuc D, Nguyen ND, Milch VE, Nguyen T V, Eisman JA, Center JR. Mortality risk associated with low-trauma osteoporotic fracture and subsequent fracture in men and women. *JAMA*. 2009 Feb;301(5):513–21.
42. Marinho BCG, Guerra LP, Drummond JB, Silva BC, Soares MMS. The burden of osteoporosis in Brazil. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2014 Jul;58(5):434–43.
43. Kanis J. Assessment of osteoporosis at the primary health-care level. Technical Report; 2007.
44. Pinheiro MM, Ciconelli RM, Jacques N de O, Genaro PS, Martini LA, Ferraz MB. The burden of osteoporosis in Brazil: regional data from fractures in adult men and women--the Brazilian Osteoporosis Study (BRAZOS). *Rev Bras Reumatol*. 2010;50(2):113–27.
45. Langer FW, da Silveira Codevilla AA, Bringham R, Dal Osto LC, Campos TRS, Martins TT, et al. Low self-awareness of osteoporosis and fracture risk among postmenopausal women. *Arch Osteoporos*. 2016 Dec;11(1):27.
46. Bandeira F, Carvalho EF de. Prevalência de osteoporose e fraturas vertebrais em mulheres na pós-menopausa atendidas em serviços de referência . Vol. 10, *Revista Brasileira de Epidemiologia* . scielo ; 2007. p. 86–98.
47. Rodrigues IG, Barros MB de A. Osteoporosis self-reported in the elderly: a population-based survey in the city of Campinas, São Paulo, Brazil. *Rev Bras Epidemiol*. 2016;19(2):294–306.
48. Silva DMW, Lazaretti-Castro M, Freitas Zerbini CA de, Szejnfeld VL, Eis SR, Borba VZC. Incidence and excess mortality of hip fractures in a predominantly Caucasian population in the South of Brazil. *Arch Osteoporos*. 2019 Apr;14(1):47.
49. Brasil. Ministério da Saúde. PORTARIA Nº 451, DE 9 DE JUNHO DE 2014. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Osteoporose. [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. Available from: <http://conitec.gov.br/images/Protocolos/Osteoporose.pdf>
50. Kanis JA, Harvey NC, McCloskey E, Bruyère O, Veronese N, Lorentzon M, et al. Algorithm for the management of patients at low, high and very high risk of osteoporotic fractures. *Osteoporos Int a J Establ as result Coop between Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 2020 Jan;31(1):1–12.
51. Hillier TA, Cauley JA, Rizzo JH, Pedula KL, Ensrud KE, Bauer DC, et al. WHO absolute fracture risk models (FRAX): do clinical risk factors improve fracture prediction in older women without osteoporosis? *J bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res*. 2011 Aug;26(8):1774–82.
52. Associação Brasileira de Avaliação Óssea e Osteometabolismo (ABRASSO). FRAX - Instrumento de Avaliação do risco de fratura [Internet]. Available from: <https://abrasso.org.br/calculadora/calculadora/>
53. University of Sheffield. Fracture Risk Assessment Tool (FRAX) - Calculator Tool. 2021.
54. Camacho PM, Petak SM, Binkley N, Diab DL, Eldeiry LS, Farooki A, et al. American association of clinical endocrinologists/American college of endocrinology clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis-2020 update. *Endocr Pract* [Internet]. 2020;26(s1):1–46. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L632005538&from=export>
55. Shoback D, Rosen CJ, Black DM, Cheung AM, Murad MH, Eastell R. Pharmacological Management of Osteoporosis in Postmenopausal Women: An Endocrine Society Guideline Update. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020 Mar;105(3).
56. Watts NB, Camacho PM, Lewiecki EM, Petak SM. American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Postmenopausal Osteoporosis-2020 Update. Vol. 27, *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*. United States; 2021. p. 379–80.
57. EVENITY® (romosozumabe) [Bula]. São Paulo: Amgen Biotecnologia do Brasil Ltda.; 2021.
58. Ministério da Saúde (Brasil). Agência Nacional de Vigilância Sanitária(ANVISA). Consultas - Detalhe do Produto: Evenity [Internet]. 2021.
59. National Institute of Health and Care Excellence (NICE). Raloxifene and teriparatide for the secondary prevention of osteoporotic fragility fractures in postmenopausal women - Technology appraisal guidance [TA161]. 2018.
60. Cosman F, Crittenden DB, Adachi JD, Binkley N, Czerwinski E, Ferrari S, et al. Romosozumab Treatment in Postmenopausal Women with Osteoporosis. *N Engl J Med*. 2016 Oct;375(16):1532–43.
61. Lewiecki EM, Dinavahi R V, Lazaretti-Castro M, Ebeling PR, Adachi JD, Miyauchi A, 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 Off J Am Soc Bone Miner Res.* 2019 Mar;34(3):419–28.
62. Saag KG, Petersen J, Grauer A. Romosozumab versus Alendronate and Fracture Risk in Women with Osteoporosis. Vol. 378, *The New England journal of medicine.* United States; 2018. p. 195–6.
 63. Langdahl BL, Libanati C, Crittenden DB, Bolognese MA, Brown JP, Daizadeh NS, 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 (London, England).* 2017 Sep;390(10102):1585–94.
 64. Tan X, Wen F, Yang W, Xie J-Y, Ding L-L, Mo Y-X. Comparative efficacy and safety of pharmacological interventions for osteoporosis in postmenopausal women: a network meta-analysis (Chongqing, China). *Menopause.* 2019 Aug;26(8):929–39.
 65. Wen F, Du H, Ding L, Hu J, Huang Z, Huang H, et al. Clinical efficacy and safety of drug interventions for primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women: Network metaanalysis followed by factor and cluster analysis. *PLoS One [Internet].* 2020;15(6). Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2006131283&from=export>
 66. Ding L-L, Wen F, Wang H, Wang D-H, Liu Q, Mo Y-X, et al. Osteoporosis drugs for prevention of clinical fracture in white postmenopausal women: a network meta-analysis of survival data. *Osteoporos Int a J Establ as result Coop between Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA.* 2020 May;31(5):961–71.
 67. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: A critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ.* 2017;
 68. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ.* 2019 Aug;366:l4898.
 69. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials.* 1996 Feb;17(1):1–12.
 70. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ.* 2008 Apr;336(7650):924–6.
 71. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e, Tecnologia. Diretrizes metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. 2ª edição. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. 132 p.
 72. Brasil.Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Relatório de Recomendação No. 741. Ácido zoledrônico para pacientes com osteoporose com intolerância ou dificuldades de deglutição dos bisfosfonatos orais. Brasília; 2022.
 73. Brasil.Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Relatório de Recomendação No. 742. Denosumabe e teriparatida para o tratamento de indivíduos com osteoporose grave e falha terapêutica aos medicamentos disponíveis no Sistema Único de Saúde. Brasília; 2022.
 74. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). CADTH Reimbursement Recommendation: Romosozumab (Evenity). 2021;1(11).
 75. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Romosozumab for treating severe osteoporosis - Technology appraisal guidance [TA791]. 2022;
 76. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). Public Summary Document – November 2018 PBAC meeting: ROMOSUZUMAB, Injection 105 mg in 1.17 mL pre-filled pen Evenity®, Amgen. 2018;
 77. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). Public Summary Document – July 2019 PBAC Meeting: ROMOSUZUMAB, Injection 105 mg in 1.17 mL single use pre-filled syringe, Evenity®, Amgen Australia Pty Ltd. 2019; Available from: <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2019-07/files/romosozumab-psd-july-2019.pdf>
 78. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). Public Summary Document – March 2020 PBAC Meeting: ROMOSUZUMAB, Injection 105 mg in 1.17 mL single use pre-filled syringe, Evenity®, Amgen Australia Pty Ltd. 2020;
 79. Scottish Medicines Consortium (SMC). Medicines advice: romosozumab (Evenity). 2021; Available from: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/romosozumab-evenity-full-smc2280/>
 80. Keaveny TM, Crittenden DB, Bolognese MA, Genant HK, Engelke K, Oliveri B, et al. Greater Gains in Spine and Hip Strength for Romosozumab Compared With Teriparatide in Postmenopausal Women With Low Bone Mass. *J bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res.* 2017 Sep;32(9):1956–62.

81. Boussein ML, Eastell R, Liu L-Y, Wu LA, de Papp AE, Grauer A, et al. Change in Bone Density and Reduction in Fracture Risk: A Meta-Regression of Published Trials. *J Bone Miner Res.* 2019;34:632–42.
82. Barrionuevo P, Kapoor E, Asi N, Alahdab F, Mohammed K, Benkhadra K, et al. Efficacy of Pharmacological Therapies for the Prevention of Fractures in Postmenopausal Women: A Network Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019 May;104(5):1623–30.
83. Cosman F, Crittenden DB, Ferrari S, Khan A, Lane NE, Lippuner K, et al. 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 Off J Am Soc Bone Miner Res.* 2018 Jul;33(7):1219–26.
84. Brown JP, Engelke K, Keaveny TM, Chines A, Chapurlat R, Foldes AJ, et al. Romosozumab improves lumbar spine bone mass and bone strength parameters relative to alendronate in postmenopausal women: results from the Active-Controlled Fracture Study in Postmenopausal Women With Osteoporosis at High Risk (ARCH) trial. *J bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res.* 2021 Nov;36(11):2139–52.
85. Black DM, Bauer DC, Vittinghoff E, Lui L-Y, Grauer A, Marin F, et al. Treatment-related changes in bone mineral density as a surrogate biomarker for fracture risk reduction: meta-regression analyses of individual patient data from multiple randomised controlled trials. *lancet Diabetes Endocrinol.* 2020 Aug;8(8):672–82.
86. Silva BC, Madeira M, d’Alva CB, Maeda SS, de Holanda NCP, Ohe MN, et al. Definition and management of very high fracture risk in women with postmenopausal osteoporosis: a position statement from the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism (SBEM) and the Brazilian Association of Bone Assessment and Metabolism (ABRASSO). Vol. 66, *Archives of endocrinology and metabolism. Brazil*; 2022. p. 591–603.
87. Pedro AO, Plapler PG, Szejnfeld VL. *Manual brasileiro de osteoporose: orientações práticas para os profissionais de saúde.* 1 Ed. São Paulo: Editora Clannad; 2021.

MATERIAL SUPLEMENTAR

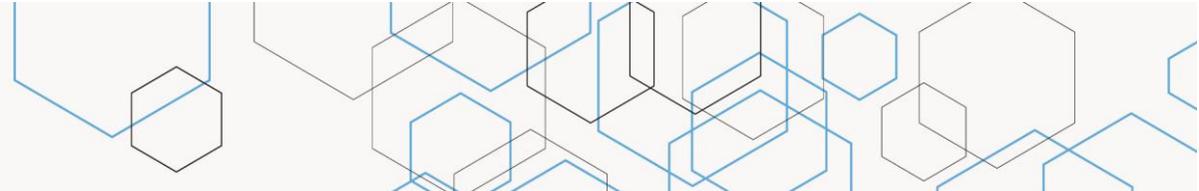
Material Suplementar 1. Estratégias de busca para cada base de dados utilizada pelo demandante.

Base de dados	Estratégia de busca	Número de estudos
Pubmed	((“Postmenopause”[Mesh] OR “Postmenopause” OR “Postmenopausal Period” OR “Post-Menopause” OR “Post Menopause” OR “Post-menopausal Period” OR “Post menopausal Period” OR “Osteoporosis, Postmenopausal”[Mesh] OR “Perimenopausal Bone Loss” OR “Post-Menopausal Osteoporosis” OR “Postmenopausal Osteoporosis” OR “Postmenopausal Osteoporoses” OR “Postmenopausal Bone Loss”) AND (“romosozumab” [Supplementary Concept] OR “AMG 785” OR “AMG785” OR “AMG-785” OR “evenity” OR “romosozumab-aqqg” OR “CDP7851”))	55
Embase	('postmenopause'/exp OR 'post menopause' OR 'postmenopausal female' OR 'postmenopausal period' OR 'postmenopausal women' OR 'postmenopause' OR 'postmenopause osteoporosis'/exp OR 'osteoporosis, postmenopausal' OR 'post-menopausal bone loss' OR 'post-menopausal osteoporosis' OR 'post-menopause bone loss' OR 'post-menopause osteoporosis' OR 'postmenopausal bone loss' OR 'postmenopausal osteoporosis' OR 'postmenopause bone loss' OR 'postmenopause osteoporosis' OR 'type 1 osteoporosis' OR 'type i osteoporosis') AND ('romosozumab'/exp OR 'amg 785' OR 'amg785' OR 'cdp 7851' OR 'cdp7851' OR 'evenity' OR 'romosozumab' OR 'romosozumab aqqg' OR 'romosozumab-aqqg' OR 'sclerostin ab')	333
Cochrane library	#1 MeSH descriptor: [Postmenopause] explode all trees #2 “Postmenopause” OR “Postmenopausal Period” OR “Post-Menopause” OR “Post Menopause” OR “Post-menopausal Period” OR “Post menopausal Period” #3 #1 OR #2 #4 MeSH descriptor: [Osteoporosis, Postmenopausal] explode all trees #5 “Perimenopausal Bone Loss” OR “Post-Menopausal Osteoporosis” OR “Postmenopausal Osteoporosis” OR “Postmenopausal Osteoporoses” OR “Postmenopausal Bone Loss” #6 #4 OR #5 #7 #3 OR #6 #8 “romosozumab” OR “AMG 785” OR “AMG785” OR “AMG-785” OR “evenity” OR “romosozumab-aqqg” OR “CDP7851” #9 #7 AND #8	0 (Revisões sistemáticas)
LILACS	(“Osteoporosis, Postmenopausal” OR “Perimenopausal Bone Loss” OR “Perimenopausal Bone Losses” OR “Post-Menopausal Osteoporoses” OR “Post-Menopausal Osteoporosis” OR “Postmenopausal Bone Loss” OR “Postmenopausal Bone Losses” OR “Postmenopausal Osteoporoses” OR “Postmenopausal Osteoporosis” OR “Postmenopause” OR “Post menopausal Period” OR “Post Menopause” OR “Post-menopausal Period” OR “Post-Menopause” or “Post-Menopauses” OR “Postmenopausal Period” OR “Osteoporose Pos-Menopausa” OR “Pos-Menopausa” OR “Osteoporosis Posmenopausica” OR “Posmenopausia”) AND (“romosozumab” OR “AMG 785” OR “AMG785” OR “AMG-785” OR “evenity” OR “romosozumab-aqqg” OR “CDP7851”) AND (db:(“LILACS”))	1
CRD	(Osteoporosis, Postmenopausal OR Postmenopause) AND (romosozumab OR evenity)	0

Legenda: CRD: Centre for Reviews and Dissemination; LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

Material Suplementar 2. Estratégias de busca para cada base de dados na análise crítica.

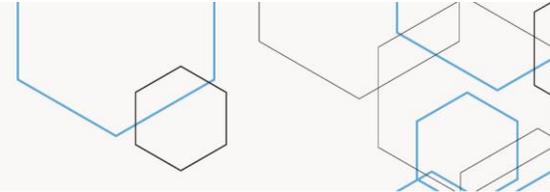
Base de dados	Estratégia de busca	Número de estudos
Pubmed	("Osteoporosis"[Mesh] OR osteoporosis OR Osteoporoses OR "Osteoporosis, Postmenopausal"[Mesh] OR Osteoporosis, Postmenopausal OR Perimenopausal Bone Loss OR Bone Loss, Postmenopausal OR Postmenopausal Bone Loss OR Osteoporosis, Post-Menopausal OR Osteoporosis, Post Menopausal OR Post-Menopausal Osteoporosis OR Postmenopausal Osteoporosis OR Bone Loss, Perimenopausal) AND ("romosozumab" [Supplementary Concept] OR romosozumab OR AMG 785 OR AMG785 OR AMG-785 OR evenity OR romosozumab-aqqg OR CDP7851))	322
Embase*	'('osteoporosis'/exp OR 'osteoporosis' OR 'endocrine osteoporosis'/exp OR 'endocrine osteoporosis' OR 'osteoporotic decalcification'/exp OR 'osteoporotic decalcification' OR 'postmenopause osteoporosis'/exp OR 'postmenopause osteoporosis' OR 'osteoporosis, postmenopausal'/exp OR 'osteoporosis, postmenopausal' OR 'post-menopausal bone loss'/exp OR 'post-menopausal bone loss' OR 'postmenopausal osteoporosis'/exp OR 'post-menopausal osteoporosis' OR 'post-menopause bone loss'/exp OR 'post-menopause bone loss' OR 'post-menopause osteoporosis'/exp OR 'post-menopause osteoporosis' OR 'postmenopausal bone loss'/exp OR 'postmenopausal bone loss' OR 'postmenopausal osteoporosis'/exp OR 'postmenopausal osteoporosis' OR 'postmenopause bone loss'/exp OR 'postmenopause bone loss') AND [embase]/lim AND ('romosozumab'/exp OR 'romosozumab' OR 'amg 785'/exp OR 'amg 785' OR 'amg785'/exp OR 'amg785' OR 'cdp 7851'/exp OR 'cdp 7851' OR 'cdp7851'/exp OR 'cdp7851' OR 'evenity'/exp OR 'evenity' OR 'romosozumab aqqg'/exp OR 'romosozumab aqqg' OR 'romosozumab-aqqg'/exp OR 'romosozumab-aqqg' OR 'sclerostin ab'/exp OR 'sclerostin ab') AND [embase]/lim	815



Material Suplementar 3. Estudos excluídos na fase de elegibilidade.

Autor, ano	Título do estudo	Motivo de exclusão
Pundole, 2018 (1)	<i>Anti-sclerostin antibodies for the treatment of osteoporosis: A systematic review and meta-analysis</i>	Resumo de conferência; publicação completa não localizada.
Liu, 2018 (2)	<i>Romozumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: a meta-analysis of randomized controlled trials.</i>	Inclui estudos fase II.
Cosman, 2018 (3)	<i>FRAME Study: The Foundation Effect of Building Bone With 1 Year of Romozumab Leads to Continued Lower Fracture Risk After Transition to Denosumab.</i>	Estudo <i>post hoc</i> .
Barrionuevo, 2019 (4)	<i>Efficacy of Pharmacological Therapies for the Prevention of Fractures in Postmenopausal Women: A Network Meta-Analysis.</i>	Inclui mulheres saudáveis e com osteopenia além daquelas com osteoporose; não apresenta resultados estratificados.
Hernandez, 2019 (5)	<i>Comparative efficacy of bone anabolic therapies in women with postmenopausal osteoporosis: A systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials.</i>	Inclui estudos fase II.
Simpson, 2020 (6)	<i>Clinical effectiveness of denosumab, raloxifene, romozumab, and teriparatide for the prevention of osteoporotic fragility fractures: A systematic review and network meta-analysis.</i>	Não há clareza sobre a população ou fases do estudo consideradas.
Lv, 2020 (7)	<i>Denosumab or romozumab therapy and risk of cardiovascular events in patients with primary osteoporosis: Systematic review and meta-analysis.</i>	Inclui mulheres saudáveis e com osteopenia além daquelas com osteoporose; não apresenta resultados estratificados; inclui estudos de fase II.
Akhter, 2020 (8)	<i>The efficacy of teriparatide on lumbar spine bone mineral density, vertebral fracture incidence and pain in post-menopausal osteoporotic patients: A systematic review and meta-analysis</i>	Inclui estudos de fase II; não considera todas as comparações de interesse.
Davis, 2020 (9)	<i>Denosumab, raloxifene, romozumab and teriparatide to prevent osteoporotic fragility fractures: a systematic review and economic evaluation.</i>	Inclui estudos de fase II e estudos com homens com risco de fratura por fragilidade.
Ding, 2020 (10)	<i>Osteoporosis drugs for prevention of clinical fracture in white postmenopausal women: a network meta-analysis of survival data</i>	Inclui estudos com mulheres que apresentam osteopenia primária.
Kaveh, 2020 (11)	<i>Efficacy and safety of Romozumab in treatment for low bone mineral density: a systematic review and meta-analysis.</i>	Inclui estudos de fase II e estudos com homens com risco de fratura por fragilidade.
Lin, 2021 (12)	<i>Clinical characteristics, including history of myocardial infarction and stroke, among us pmw women initiating treatment with romozumab and other anti-osteoporosis therapies</i>	Resumo de conferência; publicação completa não localizada.
Vestergaard, 2021 (13)	<i>Cardiovascular Safety Profile of Romozumab: A Pharmacovigilance Analysis of the US Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS).</i>	Considera somente dados de romozumabe.
Tian, 2021 (14)	<i>Romozumab versus Teriparatide for the Treatment of Postmenopausal Osteoporosis: A Systematic Review and Meta-analysis through a Grade Analysis of Evidence.</i>	Inclui estudos de fase II.
Poutoglidou, 2021 (15)	<i>Efficacy and safety of anti-sclerostin antibodies in the treatment of osteoporosis: A meta-analysis and systematic review.</i>	Inclui estudos de fase II e estudos com homens com risco de fratura por fragilidade.
Stewart, 2021 (16)	<i>Meta-Analysis of Clinical Fracture Risk Reduction of Antiosteoporosis Drugs: Direct and Indirect Comparisons and Meta-Regressions.</i>	Estudo completo não recuperado; realizado contato com autor sem resposta em tempo hábil.

Singh, 2022 (17)	<i>A systematic review and meta-analysis of efficacy and safety of Romosozumab in postmenopausal osteoporosis.</i>	Inclui estudo de fase II; apresenta somente resultados da comparação romosozumabe vs. controle agrupado.
Willems, 2022 (18)	<i>A systematic review and meta-analysis of efficacy and safety of Romosozumab in postmenopausal osteoporosis.</i>	Inclui estudos de fase II.
Azharuddin, 2022 (19)	<i>Meta-analysis of effects of romosozumab on bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis: Evidence from randomized controlled trials</i>	Resumo de conferência; publicação completa não localizada.
Shen, 2022 (20)	<i>Pharmacological Therapies for Osteoporosis: A Bayesian Network Meta-Analysis.</i>	Inclui população mais ampla do que mulheres com osteoporose pós menopausa; Não incluiu o estudo STRUCTURE.



Referências dos estudos excluídos:

1. Pundole X, Lopez-Olivo M, Suarez-Almazor M, Lu H. Anti-sclerostin antibodies for the treatment of osteoporosis: A systematic review and meta-analysis. *J Bone Miner Res* [Internet]. 2018;33:411–2. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L631809095&from=export>
2. Liu Y, Cao Y, Zhang S, Zhang W, Zhang B, Tang Q, et al. Romosozumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Climacteric*. 2018 Apr;21(2):189–95.
3. Cosman F, Crittenden DB, Ferrari S, Khan A, Lane NE, Lippuner K, et al. 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 Off J Am Soc Bone Miner Res*. 2018 Jul;33(7):1219–26.
4. Barrionuevo P, Kapoor E, Asi N, Alahdab F, Mohammed K, Benkhadra K, et al. Efficacy of Pharmacological Therapies for the Prevention of Fractures in Postmenopausal Women: A Network Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019 May;104(5):1623–30.
5. Hernandez A V, Pérez-López FR, Piscocoya A, Pasupuleti V, Roman YM, Thota P, et al. Comparative efficacy of bone anabolic therapies in women with postmenopausal osteoporosis: A systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Maturitas*. 2019 Nov;129:12–22.
6. Simpson EL, Martyn-St James M, Hamilton J, Wong R, Gittoes N, Selby P, et al. Clinical effectiveness of denosumab, raloxifene, romosozumab, and teriparatide for the prevention of osteoporotic fragility fractures: A systematic review and network meta-analysis. *Bone*. 2020 Jan;130:115081.
7. Lv F, Cai X, Yang W, Gao L, Chen L, Wu J, et al. Denosumab or romosozumab therapy and risk of cardiovascular events in patients with primary osteoporosis: Systematic review and meta-analysis. *Bone*. 2020 Jan;130:115121.
8. Akhter S, Qureshi AR, El-Khechen HA, Bozzo A, Khan M, Patel R, et al. The efficacy of teriparatide on lumbar spine bone mineral density, vertebral fracture incidence and pain in post-menopausal osteoporotic patients: A systematic review and meta-analysis. *Bone Reports* [Internet]. 2020;13. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2008382579&from=export>
9. Davis S, Simpson E, Hamilton J, James MM-S, Rawdin A, Wong R, et al. Denosumab, raloxifene, romosozumab and teriparatide to prevent osteoporotic fragility fractures: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2020 Jun;24(29):1–314.
10. Ding L-L, Wen F, Wang H, Wang D-H, Liu Q, Mo Y-X, et al. Osteoporosis drugs for prevention of clinical fracture in white postmenopausal women: a network meta-analysis of survival data. *Osteoporos Int a J Establ as result Coop between Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 2020 May;31(5):961–71.
11. Kaveh S, Hosseinifard H, Ghadimi N, Vojdani M, Aryankhesal A. Efficacy and safety of Romosozumab in treatment for low bone mineral density: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2020 Nov;39(11):3261–76.

12. Lin J, Nielson C, Oates M, Deignan C, Yu Z. Clinical characteristics, including history of myocardial infarction and stroke, among postmenopausal women initiating treatment with romosozumab and other anti-osteoporosis therapies. *Arthritis Rheumatol* [Internet]. 2021;73(SUPPL 9):919–22. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L637273997&from=export>
13. Vestergaard Kvist A, Faruque J, Vallejo-Yagüe E, Weiler S, Winter EM, Burden AM. Cardiovascular Safety Profile of Romosozumab: A Pharmacovigilance Analysis of the US Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS). *J Clin Med*. 2021 Apr;10(8).
14. Tian A, Jia H, Zhu S, Lu B, Li Y, Ma J, et al. Romosozumab versus Teriparatide for the Treatment of Postmenopausal Osteoporosis: A Systematic Review and Meta-analysis through a Grade Analysis of Evidence. *Orthop Surg*. 2021 Oct;13(7):1941–50.
15. Poutoglidou F, Samoladas E, Raikos N, Kouvelas D. Efficacy and safety of anti-sclerostin antibodies in the treatment of osteoporosis: A meta-analysis and systematic review. *J Clin Densitom Off J Int Soc Clin Densitom*. 2021 Nov;
16. Albert SG, Wood E. Meta-Analysis of Clinical Fracture Risk Reduction of Antiosteoporosis Drugs: Direct and Indirect Comparisons and Meta-Regressions. *Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol*. 2021 Nov;27(11):1082–92.
17. Singh S, Dutta S, Khasbage S, Kumar T, Sachin J, Sharma J, et al. A systematic review and meta-analysis of efficacy and safety of Romosozumab in postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int a J Establ as result Coop between Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 2022 Jan;33(1):1–12.
18. Willems D, Javaid MK, Pinedo-Villanueva R, Libanati C, Yehoshua A, Charokopou M. Importance of Time Point-Specific Indirect Treatment Comparisons of Osteoporosis Treatments: A Systematic Literature Review and Network Meta-Analyses. *Clin Ther*. 2022 Jan;44(1):81–97.
19. Azharuddin M, Sharma M. Meta-analysis of effects of romosozumab on bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis: Evidence from randomized controlled trials. *Bone Reports* [Internet]. 2022;16. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2018834102&from=export>
20. Shen J, Ke Z, Dong S, Lv M, Yuan Y, Song L, et al. Pharmacological Therapies for Osteoporosis: A Bayesian Network Meta-Analysis. *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res*. 2022 Apr;28:e935491.

Material Suplementar 4. Comparação entre estudos incluídos pelo demandante e pela parecerista.

Estudos incluídos pelo demandante	Análise pela parecerista		
	Inclusão	Exclusão	Justificativa para exclusão
Cosman, 2016	x		NA
Saag, 2017	x		NA
Langdahl, 2017	x		NA
Lewiecki, 2018	x		NA
Cosman, 2018 a		x	análise <i>post hoc</i>
Cosman, 2018 b		x	análise <i>post hoc</i>
Wen, 2019	x		NA
Tan, 2019	x		NA
Geusens, 2019		x	análise <i>post hoc</i>
Chavassieux, 2019		x	análise <i>post hoc</i>
Takada, 2020		x	análise <i>post hoc</i>
Ding, 2020		x	Inclui estudos com mulheres com osteopenia, sem estratificação dos resultados
Cosman, 2020		x	análise <i>post hoc</i>

Legenda: NA: não se aplica

Material Suplementar 5. Características dos estudos incluídos pela parecerista.

Estudo	Desenho de estudo	População	Intervenção	Comparador	Cointervenções	Tempo de acompanhamento	Desfechos principais	Financiamento
Cosman, 2016 FRAME (NCT01575834)	ECR fase III, paralelo, duplo-cego/ aberto, multicêntrico	Mulheres na pós menopausa com idade entre 55 e 90 anos, com T-score entre -2,5 e -3,5 em quadril total ou colo femoral em tratamento ambulatorial (n=7180).	Fase cegada: ROMO 210 mg, SC, uma vez por mês por 12 meses Fase aberta: DEN 60 mg, SC, a cada 6 meses por 12 meses (n=3589).	Fase cegada: PLA, SC, uma vez por mês por 12 meses Fase aberta: DEN 60 mg, SC, a cada 6 meses por 12 meses (n=3591).	500 a 1000 mg de cálcio e 600 a 800 UI de vitamina D2 ou D3, diariamente	24 meses	Incidência acumulada de novas fraturas vertebrais em 24 meses Incidência acumulada de novas fraturas clínicas (fraturas não vertebrais + fratura vertebral sintomática), fratura não vertebral, fratura de quadril, DMO, eventos adversos em 12 e 24 meses	Amgen e UCB Pharma
Lewiecki, 2018 Extensão FRAME (NCT01575834)	Extensão - ECR fase III, paralelo, duplo-cego/ aberto, multicêntrico seguimento 12 meses com DEN	Mulheres na pós menopausa com idade entre 55 e 90 anos, com T-score entre -2,5 e -3,5 em quadril total ou colo femoral em tratamento ambulatorial (n=5743).	ROMO para DEN (n=2851) DEN 60 mg, SC, a cada 6 meses por 12 meses	PLA para DEN (n=2892) DEN 60 mg, SC, a cada 6 meses por 12 meses	500 a 1000 mg de cálcio e 600 a 800 UI de vitamina D2 ou D3, diariamente	12 meses	Incidência acumulada de novas fraturas vertebrais em 36 meses Incidência acumulada de novas fraturas clínicas (fraturas não vertebrais + fratura vertebral sintomática), fratura não vertebral, outras fraturas, DMO, eventos adversos em 36 meses	Amgen e UCB Pharma

Estudo	Desenho de estudo	População	Intervenção	Comparador	Cointervenções	Tempo de acompanhamento	Desfechos principais	Financiamento
Saag, 2017 ARCH NCT01631214	ECR fase III, paralelo, duplo-cego/ aberto, multicêntrico	Mulheres na pós menopausa com idade entre 55 e 90 anos em tratamento ambulatorial, com T-score entre -2,5 e -3,5 em quadril total ou colo femoral e uma ou mais fraturas vertebrais moderadas a graves; OU com T-score menor que -2,0 em quadril total ou colo femoral e duas ou mais fraturas vertebrais moderadas ou graves ou uma fratura de fêmur proximal sustentada por 3 a 24 meses antes da randomização (n= 4093).	Fase cegada: ROMO 210 mg, SC, uma vez por mês por 12 meses Fase aberta: ALE 70 mg, VO, 1 vez por semana (n=2046).	Fase cegada: ALE 70 mg, VO, 1 vez por semana Fase aberta: ALE 70 mg, VO, 1 vez por semana (n=2047).	500 a 1000 mg de cálcio e 600 a 800 UI de vitamina D2 ou D3, diariamente	24 meses	Incidência acumulada de novas fraturas vertebrais em 24 meses Incidência acumulada de novas fraturas clínicas (fraturas não vertebrais + fratura vertebral sintomática), outras fraturas, DMO, eventos adversos em 12 e 24 meses	Amgen e UCB Pharma
Langdahl, 2017 STRUCTURE NCT01796301	ECR fase III, paralelo, aberto, multicêntrico	Mulheres na pós menopausa com idade entre 55 e 90 anos, com T-score entre -2,5 e -3,5 em coluna lombar, quadril total ou colo femoral, em tratamento ambulatorial, que tenham recebido bisfosfonato oral por pelo menos 3 anos antes da triagem e alendronato no ano imediatamente anterior à triagem. Adicionalmente, deveriam ter apresentado uma fratura não vertebral após 50 anos de idade ou uma fratura vertebral (n=436)	ROMO 210 mg, SC, uma vez por mês por 12 meses (n=218).	TERI 20 µg, SC, uma vez por dia, por 12 meses (n=218).	500 a 1000 mg de cálcio e 600 a 800 UI de vitamina D, diariamente	12 meses	Mudança de DMO em quadril total e eventos adversos	Amgen, Astellas e UCB Pharma

Estudo	Desenho de estudo	População	Intervenção	Comparador	Cointervenções	Tempo de acompanhamento	Desfechos principais	Financiamento
Tan, 2019	RS + MAP e NMA	Mulheres com osteoporose pós menopausa Incluídos 21 estudos, totalizando 67.524 participantes	Ácido zoledrônico, teriparatida, ranelato de estrôncio, romosozumabe, risedronato, raloxifeno, lasoxifeno, etidronato, denosumabe, alendronato e abaloparatida, placebo Comparação em diferentes doses		NI	6 a 84 meses	Novas fraturas vertebrais, não vertebrais e clínicas; eventos adversos gerais e graves.	Nenhum
Wen, 2020* CRD42019139165	RS + NMA	Mulheres com osteopenia ou osteoporose pós menopausa Incluídos 57 estudos, totalizando 76.678 participantes para prevenção secundária** de fraturas	Abaloparatida, teriparatida, romosozumabe, denosumabe, paratormônio, ácido zoledrônico, ranelato de estrôncio, lazoxifeno, bazedoxifeno, raloxifeno, risedronato, alendronato, ibandronato, placebo. Comparação em diferentes doses		NI	72 meses	Fraturas vertebrais e não vertebrais, tolerabilidade e aceitabilidade	Nenhum

Legenda: ALE, alendronato; DEN, denosumabe; DMO, densidade mineral óssea; ECR, ensaio clínico randomizado; MAP, meta-análise *pairwise*; NI, não informado; NMA, *network* meta-análise; PLA, placebo; ROMO: romosozumabe; RS, revisão sistemática; TERI, teriparatida; SC subcutâneo; UI, unidades internacionais.

*Inclui mulheres com osteopenia e osteoporose, com dados estratificados. Utilizados dados do subgrupo com osteoporose; **DMO <-2,5 com pelo menos uma fratura osteoporótica prévia

Material Suplementar 6. Avaliação da qualidade metodológica das revisões sistemáticas incluídas pela parecerista (Tan, 2019 e Wen, 2020) - AMSTAR-2.

Parâmetros	Tan, 2019	Justificativa	Wen, 2020	Justificativa
1- As perguntas de pesquisa e os critérios de inclusão para a revisão incluem os componentes do PICO?	(X) Sim () Não	Todos os elementos da PICO foram descritos	(X) Sim () Não	Todos os elementos da PICO foram descritos
2- O relatório da revisão contém uma declaração explícita de que os métodos de revisão foram estabelecidos antes da realização da revisão e o relatório justificou quaisquer desvios significativos do protocolo?	() Sim () Sim Parcial (X) Não	Os autores não mencionam o registro de um protocolo.	(X) Sim () Sim Parcial () Não	Os autores mencionam o registro de um protocolo.
3- Os autores da revisão explicaram a seleção dos desenhos de estudo para inclusão na revisão?	(X) Sim () Não	Os autores explicaram a seleção dos desenhos de estudo de interesse.	(X) Sim () Não	Os autores explicaram a seleção dos desenhos de estudo de interesse.
4- Os autores da revisão usaram uma estratégia abrangente de pesquisa de literatura?	() Sim (X) Sim Parcial () Não	Houve busca por diversas fontes, mas não considerou busca manual nas referências, consulta a especialistas, entre outros.	() Sim (X) Sim Parcial () Não	Houve busca por diversas fontes, mas não considerou busca manual nas referências, consulta a especialistas, entre outros.
5- Os autores da revisão realizaram a seleção do estudo em duplicata?	() Sim (X) Não	Sem descrição.	(X) Sim () Não	Houve menção sobre a realização da seleção dos estudos em duplicata.
6- Os autores da revisão realizaram a extração de dados em duplicata?	(X) Sim () Não	Dois revisores realizaram a extração	(X) Sim () Não	Dois revisores realizaram a extração
7- Os autores da revisão fornecem uma lista de estudos excluídos e justificam as exclusões?	() Sim () Parcial (X) Não	Os autores não forneceram a lista de estudos excluídos com as justificativas (apenas as informações do fluxograma não são suficientes).	() Sim () Parcial (X) Não	Os autores não forneceram a lista de estudos excluídos com as justificativas (apenas as informações do fluxograma não são suficientes).
8- Os autores da revisão descrevem os estudos incluídos em detalhes adequados?	(X) Sim () Parcial () Não	Os autores fornecem tabelas com informações detalhadas dos estudos incluídos.	(X) Sim () Parcial () Não	Os autores fornecem tabelas com informações detalhadas dos estudos incluídos.
9- Os autores da revisão usaram uma técnica satisfatória para avaliar o risco de viés (RoB) em estudos individuais que foram incluídos na revisão?	() Sim (X) Parcial () Não () Incluiu apenas estudos observacionais	Os autores utilizaram a ferramenta Jadam para avaliação do risco de viés.	() Sim (X) Parcial () Não () Incluiu apenas estudos observacionais	Os autores utilizaram a ferramenta Jadam para avaliação do risco de viés.

10- Os autores da revisão relataram as fontes de financiamento para os estudos incluídos na revisão?	<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não	Sem relato das fontes de financiamento dos estudos primários incluídos.	<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não	Sem relato das fontes de financiamento dos estudos primários incluídos.
11- Se a meta-análise foi realizada, os autores da revisão usaram métodos apropriados para a combinação estatística de resultados?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem meta-análise	Os métodos foram apropriados.	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem meta-análise	Os métodos foram apropriados.
12- Se a meta-análise foi realizada, os autores da revisão avaliaram o impacto potencial do risco de viés em estudos individuais sobre os resultados da meta-análise ou outra síntese de evidências?	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem meta-análise	Somente estudos de alta qualidade (de acordo com julgamento dos autores) foram incluídos.	<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem meta-análise	Embora a maioria dos estudos tenham apresentado qualidade elevada (de acordo com julgamento dos autores), não foram apresentadas análises adicionais.
13- Os autores da revisão consideraram risco de viés em estudos individuais ao interpretar / discutir os resultados da revisão?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	Somente estudos de alta qualidade (de acordo com julgamento dos autores) foram incluídos.	<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não	Os autores não ponderaram o risco de viés dos estudos incluídos na formulação da discussão e conclusões.
14- Os autores da revisão forneceram uma explicação satisfatória e discussão de qualquer heterogeneidade observada nos resultados da revisão?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	Não houve heterogeneidade substancial.	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	Não houve heterogeneidade substancial.
15- Se eles realizaram síntese quantitativa, os autores da revisão realizaram uma investigação adequada do viés de publicação (pequeno viés de estudo) e discutiram seu provável impacto nos resultados da revisão?	<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem meta-análise	Os autores não avaliaram o viés de publicação.	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem meta-análise	Os autores realizaram avaliação de viés de publicação.
16- Os autores da revisão relataram quaisquer fontes potenciais de conflito de interesses, incluindo algum financiamento recebido para realizar a revisão?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	Os autores relataram as fontes de financiamento ao final do artigo.	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	Os autores relataram as fontes de financiamento ao final do artigo.
Avaliação da confiança nos resultados da revisão	Criticamente baixa*		Criticamente baixa*	

*Definido como mais de uma falha crítica com ou sem fraquezas não-críticas: a revisão tem mais de uma falha crítica e não deve ser usada para fornecer um resumo preciso e abrangente dos resultados disponíveis. Os itens definidos como críticos são os de nº 2, 4, 7, 9, 11, 13 e 15

