

Evenity® (romosozumabe) no 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.

PARECER TÉCNICO CIENTÍFICO, AVALIAÇÕES ECONÔMICAS EM SAÚDE E ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Documento desenvolvido pela Amgen do Brasil com a finalidade de suporte para processos de avaliação da tecnologia romosozumabe no tratamento de osteoporose grave em mulheres na pós-menopausa.

São Paulo, fevereiro 2022

Evenity® (romosozumabe) no 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.

Elaborado por Origin Health Company em suporte ao formulário de pedido de incorporação de Evenity® (romosozumabe), conforme solicitação da Amgen, submetido à Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (CONITEC) no Sistema Único de Saúde (SUS) – fevereiro de 2022

Resumo executivo

Título/ Pergunta: O uso do romosozumabe é eficaz e seguro no tratamento da osteoporose grave em mulheres na pós-menopausa, em falha terapêutica ao padrão de tratamento atualmente disponível no Sistema Único de Saúde (SUS) e risco persistentemente muito elevado de fratura por fragilidade?
Recomendação quanto ao uso de tecnologia: (x) A favor () Incerto () Contra
Breve justificativa para a recomendação: Há um vazio assistencial atualmente no SUS no que se refere a pacientes em muito alto risco de fraturas por fragilidade e que já esgotaram as alternativas terapêuticas atualmente disponíveis (incluindo tratamentos em primeira e segunda linha, tais como bisfosfonatos orais e raloxifeno). Para estes pacientes, não haveria opções de tratamento mais potentes, conforme critérios de estratificação de risco, preconizados por sociedades médicas locais e internacionais. Nesse contexto, romosozumabe, um anticorpo monoclonal inibidor da esclerostina, que atua como agente formador ósseo, com uso em terapia finita por 12 meses, apresenta-se como uma alternativa terapêutica de extrema relevância para pacientes femininas que apresentam muito alto risco de fraturas e que, à despeito de já terem sido expostas a outras terapias medicamentosas em linhas anteriores, persistem em muito alto risco. Recomendações e diretrizes nacionais e internacionais de osteoporose na pós-menopausa já incluem como alternativas para pacientes de alto e muito alto risco, além dos compostos antirreabsortivos, tais como bisfosfonatos, constantes no nosso PCDT atual, também outros medicamentos, sendo esses os agentes anabólicos ou formadores ósseos, tais como romosozumabe. Digno de nota é que pacientes permanecem em risco muito alto de novas fraturas osteoporóticas seja por apresentarem uma densidade mineral óssea (DMO) persistentemente baixa ou por apresentarem mais de um evento prévio de fratura. Assim, em especial nesses subgrupos de pacientes de maior risco, onde a adesão ao tratamento exerce uma pressão ainda mais impactante, é necessária a discussão de novas abordagens de tratamento que garantam acesso a tecnologias mais potentes, que possam assim reduzir de forma significativa o risco de fraturas dessas mulheres.
População alvo: Mulheres na pós-menopausa, a partir dos 70 anos, que apresentam risco muito alto e persistente de fratura por fragilidade e que falharam (ou seja, apresentaram duas ou mais fraturas) ao padrão de tratamento medicamentoso atualmente disponível no SUS.
Tecnologia: romosozumabe
Comparadores: • Caso base: tratamentos disponíveis no SUS em primeira e segunda linhas (incluindo bisfosfonatos orais e raloxifeno) • Cenários alternativos: sem tratamento medicamentoso ativo, considerando-se a hipótese de não haver uma opção terapêutica em terceira linha; teriparatida (em horizonte tecnológico, considerando uma terceira linha hipotética, ou seja, após uso de bisfosfonatos e raloxifeno)
Local de uso da tecnologia: ambulatorial e / ou uso domiciliar

Processo de busca e análise de evidências científicas: Uma revisão sistemática foi realizada nas bases de dados Cochrane, EMBASE, MEDLINE via Pubmed, LILACS e CRD, com data de corte junho de 2021. Pesquisas complementares foram realizadas em listas de referência de artigos identificados e artigos de revisão relevantes. Uma pesquisa adicional da literatura nacional e cinzenta também foi realizada. Na construção das estratégias de busca, foram utilizados descritores, palavras-chave e termos MeSH para cada base de dados especificamente. Nenhum filtro de idioma ou limite de tempo foi usado.

Resumo dos resultados dos estudos selecionados: 13 artigos foram incluídos, 3 dos quais eram revisões sistemáticas com meta-análise, 2 eram relatórios do estudo clínico randomizado (ECR) STRUCTURE e suas sub-análises, 2 eram relatórios do estudo ARCH e suas sub-análises e 6 eram relatórios do FRAME e suas sub-análises. Nas revisões sistemáticas, o romosozumabe mostrou reduzir significativamente o risco de fraturas (vertebrais, não vertebrais e clínicas) em comparação com o placebo. Também foi observada superioridade do romosozumabe sobre o raloxifeno (para fraturas vertebrais e não vertebrais), alendronato (para fraturas clínicas, vertebrais e não vertebrais) e risedronato (para fraturas clínicas e vertebrais). Em comparações diretas, romosozumabe mostrou-se significativamente superior em termos de eficácia em comparação com teriparatida, alendronato e placebo.

No estudo randomizado e controlado *versus* teriparatida STRUCTURE, a utilização de romosozumabe aumentou a DMO do quadril e da coluna, bem como a força de quadril estimada em comparação com a teriparatida, através de um efeito duplo: aumento da formação óssea e diminuição da reabsorção óssea. A DMO e a força total estimada do quadril diminuíram com o uso de teriparatida em seis meses. Esses resultados sugerem que o romosozumabe pode fornecer maior benefício clínico do que a teriparatida para pacientes com osteoporose na pós-menopausa que estão em transição da terapia com bisfosfonatos.

No ARCH, estudo randomizado e controlado *versus* alendronato de sódio, o romosozumabe promoveu ganhos rápidos na DMO e foi associado a um menor risco de fratura em comparação com o alendronato de sódio tanto dentro do período de terapia (finita) com romosozumabe em 12 meses, bem como durante a etapa de transição subsequente para alendronato de sódio. As fraturas de quadril também foram menos frequentes com romosozumabe, sugerindo um benefício importante no tratamento de mulheres com osteoporose pós-menopausa e fratura por fragilidade prévia.

No estudo randomizado e controlado por placebo FRAME, as pacientes com osteoporose pós-menopausa que receberam 12 meses de tratamento com romosozumabe tiveram um risco mais baixo, em comparação com as que não receberam tratamento ativo (grupo placebo), de desenvolver fraturas vertebrais e fraturas clínicas tanto no primeiro ano de tratamento (terapia finita, com o romosozumabe), como no segundo ano (fase de transição, neste caso para denosumabe). Após três anos de seguimento, o estudo mostrou que o uso de romosozumabe por 12 meses resultou em rápida melhora da DMO e diminuição do risco de fratura, benefício mantido por até 36 meses, quando o tratamento é transicionado para denosumabe.

Em termos de segurança, romosozumabe mostrou um perfil tolerável e gerenciável tanto nos ECRs quanto nas revisões sistemáticas com meta-análise localizadas.

Qualidade da evidência:

Fratura vertebral	() Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa
Fratura não vertebral	() Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa
DMO	() Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa
Marcadores de turnover ósseo	(x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Aceitabilidade	(x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Segurança	() Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa

Resumo das informações econômicas: O atual PCDT de Osteoporose não especifica a conduta após falha terapêutica às alternativas disponíveis no SUS, ou seja, após o uso de medicamentos de primeira linha (bisfosfonatos orais) e de segunda linha (raloxifeno). Porém de forma a observar estritamente as diretrizes metodológicas para avaliações econômicas no SUS, foram considerados os seguintes cenários para a análise econômica: como **caso base**, romosozumabe *versus* o padrão de tratamento medicamentoso atualmente disponível para pacientes no SUS (incluindo-se os bisfosfonatos orais e o raloxifeno); como **cenário alternativo**, romosozumabe *versus* não tratar, levando-se em conta a inexistência de alternativas terapêuticas em terceira linha, ou seja, após falha à segunda linha (raloxifeno), o paciente permaneceria sem terapia medicamentosa disponível no SUS; e ainda como um **segundo cenário alternativo**, romosozumabe *versus* teriparatida, considerando-se que tal agente anabólico ou formador ósseo poderia ser uma tecnologia avaliada pela CONITEC em horizonte tecnológico, no contexto de uma terceira linha hipotética de tratamento para esta mesma população-alvo.

As avaliações econômicas realizadas mostram que o uso de romosozumabe produziu ganhos significativos em QALYs e fraturas evitadas, quando comparado a medicamentos atualmente disponíveis no SUS para primeira e segunda linhas terapêuticas, ou, alternativamente, quando comparado a não tratar, sendo ainda potencial poupador de recursos financeiros se considerada teriparatida em horizonte tecnológico.

O modelo econômico desenvolvido pela demandante mostrou que o uso de romosozumabe por 12 meses foi capaz de gerar ganhos na magnitude de efeito de duas vezes superior para romosozumabe *versus* alendronato de sódio, face aos dois desfechos em análise (QALY e fraturas evitadas), e de até cinco vezes superior quando avaliadas fraturas evitadas *versus* raloxifeno.

Destaca-se que, nas comparações *versus* placebo, os bisfosfonatos orais, utilizados como padrão de tratamento atual no SUS, em primeira linha terapêutica, apresentam resultados muito semelhantes entre si, mostrando incremento de apenas 0,12 a 0,15 QALYs e 0,25 a 0,33 fraturas evitadas. Já o raloxifeno, o outro agente antirreabsortivo apontado no atual PCDT de osteoporose como alternativa para uma segunda linha de tratamento, não mostra ganho de QALY, e resulta em apenas 0,09 fraturas evitadas. Tais resultados evidenciam *per se* que ambas as estratégias mencionadas constituem-se alternativas de baixa potência para pacientes em risco muito alto e persistente para fraturas por fragilidade. Os resultados *versus* raloxifeno em termos de RCEI são R\$ 77.252,55/QALY e R\$ 40.261,07/fratura evitada. Para ilustrar como os ganhos de redução de risco de fraturas são maiores com romosozumabe, para uma amostra de 100 indivíduos, o tratamento com romosozumabe evita aproximadamente 49 fraturas, alendronato cerca de 25, risedronato

33 e raloxifeno 9. Quando comparados, em cenário alternativo, romosozumabe a não tratar (considerando-se a hipótese de inexistência de uma terceira linha de tratamento), a análise de custoefetividade evidenciou uma RCEI de R\$ 65.518,34/QALY e R\$ 36.752,60/fratura evitada. Por fim, no segundo cenário alternativo, levando-se em conta teriparatida em horizonte tecnológico, dentro da hipótese de uma terceira linha de tratamento hipotética, a análise de custo-minimização mostrou que romosozumabe pode levar a uma economia média de R\$ 23.999 por paciente, ou seja, trata-se de uma alternativa poupadora de recursos financeiros, principalmente pela duração mais curta de tratamento do que seu comparador (12 meses com romosozumabe *versus* até 24 meses com teriparatida).

A análise de impacto orçamentário considerou uma população elegível de 21.808 pacientes, em curva de adoção após incorporação, no caso base, que levou em conta uma penetração mais lenta de mercado, especialmente em função da condição clínica em pauta ser atualmente subdiagnosticada e subtratada. Assim, a taxa de difusão considerada para a tecnologia em avaliação atingiria 30% em 5 anos.

Os resultados, portanto, *versus* alendronato, risedronato e raloxifeno, no caso base, evidenciam necessidade de investimentos no primeiro ano após a incorporação na ordem de R\$ 51M. Alternativamente, assumindo que não haveria outra tecnologia disponível após falha com raloxifeno, ou seja, considerando-se a opção de não tratar, e também adotando a mesma taxa de difusão do caso base, esperar-se-ia um aumento de custos no primeiro ano após a incorporação na mesma magnitude de valores anteriormente descrita (R\$ 53M), ou um total acumulado de R\$ 535M em cinco anos. No caso da teriparatida estar disponível para essa mesma população-alvo, em um segundo cenário alternativo, porém considerando-se este medicamento em horizonte tecnológico e assumida troca total por romosozumabe imediatamente após sua incorporação, esperar-se-ia uma economia de cerca de 30 milhões de reais já no primeiro ano, haja vista romosozumabe ser uma estratégia custo-minimizadora face à teriparatida.

Conclusão: De uma forma geral, pode-se concluir que o conjunto de evidências apresentado favorece a eficácia de romosozumabe no que se refere à redução do risco de fraturas e aumento da massa óssea frente a diversos comparadores, dentre os quais o alendronato de sódio e o raloxifeno, fármacos disponíveis atualmente para manejo de osteoporose no SUS.

As avaliações econômicas conduzidas para o caso base mostram que romosozumabe apresenta resultados de custoefetividade favoráveis ao debate de incorporação de novas drogas mais potentes para osteoporose, especialmente quando considerado o desfecho de fraturas evitadas, considerado como um dos mais importantes para tomada de decisão em saúde por um painel de análise de decisão por multicritérios realizado pela demandante. Alternativamente, quando comparado a não tratar ou à teriparatida em horizonte tecnológico, romosozumabe se mostrou uma estratégia que pode ser considerada custoefetiva ou minimizadora de custos, nesta ordem.

As análises de impacto orçamentário, considerando-se tais populações restritas e com taxa de difusão lenta, mostram que a incorporação de romosozumabe traria um incremento de custos visto como aceitável pela demandante, a partir das premissas adotadas. Importante destacar que tais resultados de impacto orçamentário são superestimados, visto que a avaliação partiu da totalidade da população brasileira e sabe-se que 20-25% da população seria coberta pelo Sistema de Saúde Suplementar.

Por outro lado, a inclusão de teriparatida como comparador alternativo, em horizonte tecnológico se justifica pelo fato de que, caso a teriparatida seja considerada no novo PCDT de Osteoporose em avaliação pela CONITEC, as análises de impacto orçamentário apresentadas mostram que a escolha de romosozumabe frente a teriparatida, como agente formador ósseo, geraria um cenário de economia financeira substancial. Conclui-se, a partir da robustez dos dados clínicos e das avaliações econômicas, que Evenity® (romosozumabe), no cenário de tratamento da osteoporose em mulheres na pós-menopausa, a partir dos 70 anos, em muito alto risco de fratura por fragilidade, e em falha terapêutica ao padrão de tratamento atualmente disponível no SUS, constitui-se uma alternativa terapêutica eficaz, segura e potencialmente custoefetiva, com impacto orçamentário viável, que pode ser absorvido pelo SUS especialmente quando considerado que essa população mais agravada encontra-se em um vazio assistencial no que tange a terapias medicamentosas mais potentes para redução do risco de refraturas. Se o impacto orçamentário for discutido adicionalmente à luz de um horizonte tecnológico (ou seja, versus teriparatida), de forma a maximizar benefícios clínicos em populações mais sensíveis, este cenário teria oportunidade de minizar custos de tratamento e demais dispêndios financeiros relacionados.

Sumário

Resumo executivo	3
Sumário	8
Lista de siglas e abreviações.....	12
Lista de tabelas.....	14
Lista de figuras	16
1 CONTEXTO	19
1.1 Objetivo do parecer	19
1.2 Motivação para a elaboração do parecer técnico-científico	19
2 DESCRIÇÃO DA DOENÇA RELACIONADA À UTILIZAÇÃO DA TECNOLOGIA.....	22
2.1 Visão geral da doença	22
2.2 Epidemiologia.....	22
2.3 Fatores de risco para fraturas osteoporóticas	24
2.4 Impacto da doença.....	24
2.5 Diagnóstico e classificação	29
2.6 Tratamento.....	31
2.7 Necessidades médicas não atendidas.....	36
3 DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA PROPOSTA.....	38
3.1 Posologia e modo de administração	38
3.2 Mecanismo de ação	38
3.3 Precauções, advertências e limitações de uso.....	40
3.4 Preço do medicamento	41
3.5 Posicionamento do medicamento no mercado atual.....	41
4 DESCRIÇÃO DAS TECNOLOGIAS ALTERNATIVAS	42
5 EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS.....	45
5.1 Questão do Estudo	45

5.1.1	Intervenção	45
5.1.2	População	45
5.1.3	Comparação	46
5.2	Estratégia de busca	46
5.2.1	Fontes de dados	46
5.2.2	Vocabulário controlado	47
5.2.3	Critérios de seleção e exclusão dos artigos	49
5.2.4	Revisores	50
5.2.5	Avaliação do risco de viés	50
5.2.6	Avaliação da qualidade da evidência	51
5.3	Resultados da busca realizada (eficácia e segurança)	51
5.3.1	Descrição dos estudos selecionados	53
5.3.2	Análise da qualidade dos estudos selecionados	111
5.3.3	Resumo dos principais resultados dos estudos incluídos	112
5.4	Conclusão domínio clínico	125
6	PAINEL MCDA COMO AUXILIAR PARA TOMADA DE DECISÃO EM OSTEOPOROSE	127
7	AVALIAÇÃO ECONÔMICA	131
7.1	Objetivo	131
7.2	População alvo	131
7.3	Horizonte de Tempo	131
7.4	Perspectiva	131
7.5	Comparadores	131
7.6	Taxa de desconto	132
7.7	Desfechos considerados	132

7.8	Modelo econômico	133
7.8.1	Fraturas <i>downstream</i> adicionais	136
7.8.2	Riscos de fraturas baseline.....	137
7.9	Dados de eficácia dos tratamentos.....	139
7.9.1	Romsozumabe <i>versus</i> placebo	140
7.9.2	Romsozumabe <i>versus</i> tratamentos ativos disponíveis no SUS.....	143
7.9.3	Romsozumabe <i>versus</i> teriparatida.....	144
7.10	Mortalidade.....	144
7.11	Dados de utilidade	148
7.12	Uso de recursos e custos.....	149
7.12.1	Custos com tratamento.....	149
7.12.2	Custos com os estados de saúde.....	150
7.13	Tipos de análises desenvolvidas.....	151
7.14	Resultados das análises econômicas.....	152
7.14.1	Romsozumabe vs. Padrão de tratamento atual no SUS	152
7.14.2	Romsozumabe vs. placebo.....	155
7.14.3	Romsozumabe vs. Teriparatida.....	156
7.15	Resultados das Análises de sensibilidade	157
7.15.1	Análise de sensibilidade probabilística	157
7.15.2	Análise de sensibilidade univariada	161
7.15.3	Discussão e conclusão	164
8	IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	166
8.1	Estrutura do modelo	166
8.2	População elegível.....	167

8.3	Curva de adoção/taxa de difusão da tecnologia	169
8.4	Inputs clínicos.....	170
8.5	Uso de recursos e custos.....	171
8.6	Análise de sensibilidade	171
8.7	Resultados	171
8.7.1	Análise de impacto orçamentário	171
8.7.2	Análise de sensibilidade univariada	173
8.7.3	Conclusão da análise de impacto orçamentário	175
9	RECOMENDAÇÃO DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS E NACIONAIS	177
10	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	179
11	REFERÊNCIAS.....	181
	ANEXO 1. DIÁRIO OFICIAL DA UNIÃO - PUBLICAÇÃO REGISTRO EVENITY®	190
	ANEXO 2. PREÇO CMED – EVENITY®	191
	ANEXO 3. BASES DE DADOS PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS	192
	ANEXO 4. ESTUDOS EXCLUÍDOS	193
	ANEXO 5. FICHAS DE AVALIAÇÃO DOS ESTUDOS ANALISADOS	194
	ANEXO 6. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA – GRADE	209
	ANEXO 7. MICROCUSTEIO	211

Lista de siglas e abreviações

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BFR/BS	Taxa de formação óssea
BS	Superfície óssea
BV/TV	Taxa de volume ósseo
Cn	Tecido ósseo esponjoso
Conn.D	Densidade de conectividade
CRD	<i>Centre for Reviews and Dissemination</i>
Ct	Tecido ósseo intracortical
Ct.Th	Espessura cortical
CTX	Telopectídeo C-terminal do colágeno tipo I
DMO	Densidade mineral óssea
DP	Desvio padrão
EA	Evento adverso
Ec	Tecido ósseo endocortical
ECR	Ensaio clínico randomizado
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
ES/BS	Superfície de reabsorção
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FRAX	<i>Fracture Risk Assessment Tool</i>
GRADE	<i>The Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation</i>
HR	<i>Hazard ratio</i>
IC	Intervalo de confiança
ICr	Intervalo de credibilidade
IOF	<i>International Osteoporosis Foundation</i>
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
MAR	Taxa de aposição mineral
MedDRA	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
MS/BS	Taxas de superfície mineralizante
O.Th	Espessura osteóide
Oc.N/BS	Número de osteoclastos
Oc.S/BS	Superfície osteoclática
OMS	Organização Mundial de Saúde
OR	<i>Odds ratio</i>
OS/BS	Superfície osteóide
OV/BV	Volume osteóide
P1NP	Propeptídeo amino-terminal do procolágeno tipo 1

PCDT	Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas
Ps	Tecido ósseo periosteal
QALY	Anos de vida ajustados pela qualidade
QVRS	Qualidade de vida relacionada à saúde
SERM	Modulador seletivo do receptor estrogênio
SUCRA	Superfície sob a curva de classificação cumulativa
SUS	Sistema Único de Saúde
Tb.BMD	DMO trabecular
Tb.BV/TV	Volume ósseo trabecular
Tb.Sp	Separação trabecular
Tb.Th	Espessura trabecular
TBPf	Tecido ósseo trabecular
UI	Unidade internacional
W.Th	Espessura da parede óssea

Lista de tabelas

Tabela 1. Principais fatores de risco para fraturas osteoporóticas.....	24
Tabela 2. Classificação da OMS de acordo com a DMO. Cosman, 2014 e OMS, 2007. (1,34)....	29
Tabela 3. Características dos fármacos. (136–142).....	42
Tabela 4. Questão estruturada no formato PICO.	45
Tabela 5. Termos utilizados nas estratégias de busca.	47
Tabela 6. Estratégias de busca.	48
Tabela 7. Estudos incluídos para análise.....	53
Tabela 8. Meta-análise de rede. Ding, 2020. (145)	56
Tabela 9. Meta-análise em rede para os desfechos na prevenção secundária. Wen, 2019. (148)	58
Tabela 10. Meta-análise de rede para os desfechos avaliados. Tan, 2019. (147)	60
Tabela 11. Valores SUCRA e de ranqueamento em ordem decrescente da meta-análise de rede. Tan, 2019. (147)	62
Tabela 12. Desfechos de segurança. Langdahl, 2017. (149)	69
Tabela 13. EAs. Saag, 2017. (129)	78
Tabela 14. Variações médias percentuais a partir do <i>baseline</i> até o mês 12 da DMO e do T-score no quadril total, colo femoral e coluna lombar. Cosman, 2020. (128)	80
Tabela 15. Risco de fratura em 12 e 24 meses. Cosman, 2016. (130)	87
Tabela 16. Desfechos de segurança. Cosman, 2016. (130).....	91
Tabela 17. Incidência de fraturas em pacientes que receberam placebo ou romosozumabe seguido de denosumabe. Cosman, 2018. (131).....	96
Tabela 18. Efeito de romosozumabe nos subgrupos regionais. Cosman, 2018. (132)	98
Tabela 19. Risco de fraturas até o 36º mês de tratamento. Lewiecki, 2018. (133)	101
Tabela 20. Efeito de romosozumabe <i>versus</i> placebo nos T-scores de > -2,5, > -2,0 e > -1,5 nos meses 12, 24 e 36. Lewiecki, 2018. (133).....	103
Tabela 21. Incidência de EAs até o 36º mês. Lewiecki, 2018. (133).....	104
Tabela 22. Características de <i>baseline</i> das pacientes com nova dor nas costas sugestiva de possível fratura vertebral clínica. Geusens, 2019. (135).....	109
Tabela 23. Gravidade das fraturas vertebrais clínicas. Geusens, 2019. (135)	110
Tabela 24. Classificação da qualidade das evidências.....	111
Tabela 25. Resumo das revisões sistemáticas com meta-análise incluídas.....	112
Tabela 26. Resumo dos ECRs incluídos.	115
Tabela 27. Resumo dos ECRs incluídos.	119
Tabela 28. Resumo dos ECRs incluídos.	122
Tabela 29. Perfil dos grupos de participantes.....	127
Tabela 30. Definições dos critérios selecionados e incluídos no conjunto final.	128
Tabela 31. Ordenação de critérios de avaliação entre os participantes.....	129
Tabela 32. Incidência anual de fraturas de quadril e outras fraturas.	137
Tabela 33. Parâmetros de regressão ajustados.	140
Tabela 34. Riscos relativos ciclo-específicos.	142
Tabela 35. Eficácia de alendronato <i>versus</i> placebo.	142
Tabela 36. Riscos relativos de romosozumabe <i>versus</i> placebo.	143

Tabela 37. Riscos relativos dos tratamentos ativos <i>versus</i> placebo.	143
Tabela 38. Mortalidade por todas as causas.	145
Tabela 39. Risco relativo de mortalidade comparado a população normal: fratura de quadril.	146
Tabela 40. Risco relativo de mortalidade comparado a população normal: fratura vertebral clínica.	147
Tabela 41. Risco relativo de mortalidade comparado a população normal: outras fraturas. ..	147
Tabela 42. Utilidade base da população por idade.	148
Tabela 43. Multiplicadores de utilidade por tipo de fratura.	149
Tabela 44. Custo com os tratamentos.	149
Tabela 45. Custos dos estados de saúde.	150
Tabela 46. Resultados da análise de custoefetividade de romosozumabe <i>versus</i> raloxifeno.	Error! Bookmark not defined.
Tabela 47. Resultados da análise comparativa de romosozumabe <i>versus</i> tratamentos disponíveis atualmente no SUS e não tratar (baseline).	Error! Bookmark not defined.
Tabela 48. NNT para que uma fratura seja evitada em relação ao placebo.	156
Tabela 49. Resultados da análise de custoefetividade para a comparação de romosozumabe <i>versus</i> placebo (sem tratamento ativo para osteoporose).	168
Tabela 50. Resultados da análise de custo-minimização (cenário alternativo).	170
Tabela 51. População elegível – cenário base.	170
Tabela 52. População elegível já com taxa de difusão aplicada.	171
Tabela 53. Incidência anual base de fraturas por tipo.	172
Tabela 54. Risco relativo de Evenity® (romosozumabe) <i>versus</i> placebo.	173
Tabela 55. Resultados da análise de impacto orçamentário.	178
Tabela 56. Resultados de acordo com curva de adoção.	172
Tabela 57. Risco relativo de Evenity® (romosozumabe) <i>versus</i> placebo.	173
Tabela 58. Avaliações das agências de ATS.	178

Lista de figuras

Figura 1. Custos anuais da osteoporose no Brasil. Aziziye, 2019. (75)	28
Figura 2. Estratificação de risco de fraturas de pacientes com osteoporose pós menopausa. Adaptado de Camacho, 2020; Shoback, 2020; Eastell, 2019; Kanis, 2020. (5,28,29,81)	30
Figura 3. Algoritmo de tratamento. Camacho, 2020. (29)	33
Figura 4. Fluxo de tratamento de mulheres com osteoporose na pós-menopausa. Shoback, 2020. (28)	35
Figura 5. Proposta de harmonização dos <i>guidelines</i> . Adaptado de Camacho, 2020; Shoback, 2020; Eastell, 2019; Kanis, 2020. (5,28,29,81)	36
Figura 6. Mecanismo de ação de Evenity® (romosozumabe). Padhi, 2014. (127)	40
Figura 7. Fluxograma de seleção de estudos de eficácia e segurança.	52
Figura 8. Gráfico de classificação agrupada das intervenções medicamentosas para prevenção secundária de fraturas osteoporóticas. Wen, 2019. (148)	59
Figura 9. Alteração percentual a partir do <i>baseline</i> na DMO areal no quadril total, colo femoral e vértebra lombar avaliado pela absorciometria por raios-X com dupla energia. Langdahl, 2017. (149)	65
Figura 10. Alteração percentual a partir do <i>baseline</i> na DMO volumétrica do quadril total, cortical e trabecular avaliado por tomografia computadorizada quantitativa. Langdahl, 2017. (149) ...	66
Figura 11. Alteração percentual a partir do <i>baseline</i> na força estimada do quadril por análise de elementos finitos. Langdahl, 2017. (149)	67
Figura 12. Alteração percentual a partir do <i>baseline</i> no P1NP e CTX. Langdahl, 2017. (149)	68
Figura 13. Quadril total: aumento na DMO $\geq 3\%$ no décimo segundo mês em pacientes com aumento no P1NP a partir do <i>baseline</i> $>10 \mu\text{g/L}$ no primeiro mês com (A) romosozumabe e (B) teriparatida. Takada, 2020. (146)	72
Figura 14. Coluna lombar: aumento na DMO $\geq 3\%$ no décimo segundo mês em pacientes com aumento no P1NP a partir do <i>baseline</i> $>10 \mu\text{g/L}$ no primeiro mês com (A) romosozumabe e (B) teriparatida. Takada, 2020. (146)	73
Figura 15. Incidência de nova fratura vertebral, fratura clínica e fratura não vertebral. Saag, 2017. (129)	75
Figura 16. Alteração percentual a partir do <i>baseline</i> na DMO na coluna lombar (A) e quadril total (B). Saag, 2017. (129)	76
Figura 17. Alteração percentual a partir do <i>baseline</i> nos níveis de marcadores de remodelação óssea: P1NP (A) e β -CTX (B). Saag, 2017. (129)	77

Figura 18. Porcentagem de pacientes com T-scores alcançados $>-2,5$ e $>-2,0$ no quadril total (A), colo femoral (B) e coluna lombar (C) no décimo segundo mês. Cosman, 2020. (128).....	82
Figura 19. Incidência de fratura durante o período de rótulo aberto. Cosman, 2020. (128)	83
Figura 20. Incidência de nova fratura vertebral. Cosman, 2016. (130).....	85
Figura 21. Primeira fratura clínica em análise de tempo para evento. Cosman, 2016. (130)	86
Figura 22. Primeira fratura não vertebral em análise de tempo para evento. Cosman, 2016. (130)	86
Figura 23. Variação a partir do <i>baseline</i> da DMO e de marcadores de <i>turnover</i> ósseo. Cosman, 2016. (130)	89
Figura 24. Variação a partir do <i>baseline</i> da DMO na coluna lombar (A) e no quadril total (B). Cosman, 2018. (131)	94
Figura 25. Incidência de nova fratura vertebral na população total até 12º, 24º e 36º meses. Lewiecki, 2018. (133).....	102
Figura 26. A- Tempo até a primeira nova ou piora de fratura vertebral até o 12º mês; B- Incidência de nova ou piora de fratura vertebral até o 12º mês. Geusens, 2019. (135)	109
Figura 27. Estrutura do modelo da avaliação econômica.	134
Figura 28. Plano de custos e efetividade para as tecnologias elencadas no presente dossiê, considerando-se o total de fraturas apresentadas ao longo do horizonte temporal do modelo econômico desenvolvido.	153
Figura 29. Plano de custos e efetividade para as tecnologias elencadas no presente dossiê, considerando-se o total de anos de vida ajustados para qualidade apresentadas ao longo do horizonte temporal do modelo econômico desenvolvido.	1594
Figura 30. Resultados da análise de sensibilidade probabilística versus raloxifeno.....	1598
Figura 31. Resultados da análise de sensibilidade probabilística versus alendronato.	1618
Figura 32. Resultados da análise de sensibilidade probabilística versus risedronato.....	1639
Figura 33. Resultados da análise de sensibilidade probabilística em cenário versus placebo	1689
Figura 34. Resultados da análise de sensibilidade probabilística versus raloxifeno.....	17460
Figura 35. Resultados da análise de sensibilidade probabilística versus alendronato	19560
Figura 36. Resultados da análise de sensibilidade probabilística versus risedronato.....	19561
Figura 37. Resultados da análise de sensibilidade probabilística versus placebo.....	19561
Figura 38. Resultados da análise de sensibilidade univariada versus raloxifeno.....	19562
Figura 39. Resultados da análise de sensibilidade univariada versus alendronato	19562
Figura 40. Resultados da análise de sensibilidade probabilística versus risedronato.....	19563
Figura 41. Resultados da análise de sensibilidade probabilística versus placebo.....	19563
Figura 42. Estimativa de população elegível ao tratamento com romosozumabe.....	1958

Figura 43 Análise de sensibilidade univariada do impacto orçamentário	1954
---	------

1 CONTEXTO

1.1 Objetivo do parecer

Evenity® (romosozumabe) está sendo proposto para incorporação ao Sistema Único de Saúde (SUS) do Brasil para a seguinte indicação:

Osteoporose grave:

Tratamento da osteoporose em mulheres na pós-menopausa, a partir dos 70 anos, após falha terapêutica ao padrão de tratamento atualmente disponível no SUS e em muito alto risco de fratura por fragilidade.

Este parecer tem como objetivo avaliar a eficácia, segurança e custoefetividade de Evenity® (romosozumabe) para o tratamento da osteoporose pós-menopausa em mulheres a partir de 70 anos, em falha terapêutica ao padrão de tratamento atualmente disponível no SUS e muito alto risco de fratura por fragilidade.

O critério de falha terapêutica considerado no presente dossiê foi a ocorrência de ao menos duas fraturas durante o tratamento com medicamento ativo. (1) Foram consideradas pacientes de risco muito alto aquelas com uma 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. (2–5)

1.2 Motivação para a elaboração do parecer técnico-científico

A osteoporose é uma doença cuja principal característica é baixa massa óssea acompanhada de deterioração da arquitetura óssea. (6,7) A redução da densidade mineral óssea (DMO), a idade avançada e a ocorrência de fraturas prévias são os principais fatores de risco para fraturas osteoporóticas, que são o principal desfecho clínico da doença. (4,8–28) As fraturas osteoporóticas estão associadas a um impacto negativo em termos de qualidade de vida de pacientes e cuidadores, além de elevada mortalidade e carga financeira aos sistemas de saúde público e privado. (29) Estima-se que a prevalência de fraturas osteoporóticas em mulheres no Brasil seja aproximadamente 11,5%. (25)

Atualmente, o tratamento da osteoporose no Sistema Único de Saúde (SUS) é regido pelo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de osteoporose, publicado em 2014. Este protocolo está contemplado na lista de protocolos a serem atualizados em 2022 pela Comissão

Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), mas até o momento não foi atualizado. (30,31)

O PCDT atual orienta a disponibilização de medicamentos antirreabsortivos em primeira e em segunda linha de tratamento aos pacientes com osteoporose no SUS. A primeira linha de tratamento medicamentoso envolve o uso de bisfosfonatos orais, entre eles o alendronato de sódio, risedronato de sódio e pamidronato de sódio. Após falha à essa primeira abordagem de tratamento, ou na impossibilidade de uso dos medicamentos orais, o PCDT recomenda o uso de medicamentos moduladores seletivos do receptor de estrógeno (raloxifeno), os estrógenos conjugados e a calcitonina, todos estes ainda agentes antireabsortivos. (30)

No entanto, recomendações e diretrizes nacionais e internacionais mais recentes contemplam outros grupos de agentes terapêuticos para além dos compostos antirreabsortivos, tais como os estimulantes da formação óssea, também chamados de agentes anabólicos, ou formadores ósseos (teriparatida e romosozumabe). (2–4) Tais agentes, que intensificam a ação dos osteoblastos e aumentam a deposição de matriz osteoide, apresentam eficácia comparativa superior aos antirreabsortivos orais, conforme abordagem de recentes diretrizes publicadas por sociedades médicas nacionais e internacionais sobre o manejo da osteoporose. (3,4,32)

Digno de nota é, ainda, que os agentes antirreabsortivos injetáveis, tais como o ácido zoledrônico e o denosumabe, também vêm merecendo destaque nos arsenais terapêuticos indicados mais recentemente pelas sociedades médicas de especialidade. Tais drogas são geralmente indicadas para pacientes com risco mais elevado de fraturas por fragilidade, e particularmente quando tais diretrizes consideram múltiplos critérios para melhor estratificação de risco de pacientes, mantendo-se alternativas de menor eficácia comparativa a subgrupos muito específicos de pacientes, ou limitando seu uso. (2–4)

Também merece destaque o fato de drogas injetáveis oferecerem maior conforto posológico e aumento da adesão dos pacientes a terapias de uso crônico da doença osteoporótica, o que se constitui fator muito relevante para as discussões relacionadas a incorporação dessas novas drogas no contexto de prevenção de fraturas por fragilidade. (33,34)

Ainda considerando o padrão de tratamento atual preconizado no SUS para a abordagem medicamentosa da osteoporose, fica evidente que faz-se necessária a discussão de tal estratificação de risco de pacientes, de forma que se possa considerar alternativas terapêuticas de maior potencial de eficácia para tratar aqueles indivíduos que, mesmo após terem experienciado integralmente o arsenal terapêutico atualmente disponível, persiste em altíssimo

risco para novas fraturas osteoporóticas, seja por uma DMO persistentemente baixa, seja por múltiplos eventos de fratura clinicamente significantes. Em especial nesses subgrupos de pacientes de mais alto risco, onde a adesão ao tratamento exerce uma pressão ainda mais impactante, a discussão de novas abordagens e da equidade do acesso a drogas mais potentes faz-se absolutamente necessária.

Logo, o objetivo deste dossiê é não somente fornecer dados tradicionais sobre eficácia, segurança e custoefetividade para incorporação de Evenity® (romosozumabe) no tratamento da osteoporose pós-menopausa em mulheres acima de 70 anos e em falha terapêutica ao padrão de tratamento atualmente disponível no SUS, mas ainda discutir e destacar a relevância dessa demanda de incorporação para um subgrupo de pacientes que esteja em muito alto risco de fratura por fragilidade. Ou seja, para aqueles pacientes que apresentam a ocorrência de mais de uma fratura ou fratura acompanhada de diminuição da DMO (1,30) após exposição ao padrão de tratamento atualmente disponível no SUS, em primeira e segunda linhas.

2 DESCRIÇÃO DA DOENÇA RELACIONADA À UTILIZAÇÃO DA TECNOLOGIA

2.1 Visão geral 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. (6,7) 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. (6,35) A *National Osteoporosis Foundation* (NOF) define a osteoporose como um T-score $\leq -2,5$ DP, ou fratura seguida ou não de trauma mínimo. (6) A osteoporose geralmente é silenciosa até a ocorrência de fratura. (7,36)

As fraturas são as principais sequelas da osteoporose, e causam impacto relevante tanto nos indivíduos acometidos como na sociedade. Os indivíduos apresentam comprometimento funcional, incapacidade, depressão, dor e preocupação com fraturas futuras. Tudo isto gera redução da qualidade de vida. Além disso, alguns pacientes podem necessitar de cuidados em longo prazo, há mortalidade excessiva dentre esses pacientes, e prejuízos financeiros. (29) Em estudo que avaliou mais de quatro mil mulheres atendidas em serviços de atenção primária em saúde na Grande São Paulo entre 2004 e 2007, a prevalência de fraturas osteoporóticas foi de 11,5%. (25)

2.2 Epidemiologia

Estima-se que mais de 200 milhões de pessoas no mundo sofram com osteoporose. (19,36) 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. (19)

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). (37) Em mulheres brasileiras, estima-se que a prevalência de fraturas osteoporóticas seja aproximadamente 11,5%. (25) 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.

(19,38,39) 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). (8,25,26,40–43)

Diversos estudos locais vêm sendo publicados na última década e buscando entender qual a prevalência de osteoporose e fraturas por fragilidade em mulheres no Brasil. (25,27,28,44)

Um grande estudo transversal brasileiro estimou a prevalência da osteoporose em 4.332 mulheres com >40 anos atendidas em unidade de atenção primária na região da Grande São Paulo, entre 2004 e 2007. Neste estudo, a DMO foi avaliada por densitometria das vértebras e do fêmur, e utilizou-se o critério da OMS para classificação a doença. Assim, a prevalência da osteoporose e de fraturas osteoporóticas nessa população foi de 33% e 11,5%, respectivamente. Os principais fatores de risco associados foram idade (*odds ratio* [OR]: 1,07 [intervalo de confiança {IC} 95%: 1,06 a 1,08]), tempo desde a menopausa (OR: 2,16 [IC 95%: 1,49 a 3,14]), fratura prévia (OR: 2,62 [IC 95%: 2,08 a 3,29]), e tabagismo atual (OR: 1,45 [IC 95%: 1,13 a 1,85]). (25)

Ainda, dados do estudo *The São Paulo Ageing and Health* (SPAH), que avaliou residentes com ≥65 anos da cidade de São Paulo entre 2005 e 2007 indicaram incidência ajustada pela idade de fratura não vertebral osteoporótica foi de 1.562,3 casos por 100.000 pessoa-ano em mulheres e 632,8 casos por 100.000 pessoa-ano em homens. A incidência ajustada pela idade de fraturas de quadril osteoporóticas foi de 421,2 casos por 100.000 pessoa-ano em mulheres. (27)

Um estudo transversal conduzido por Buttros e colaboradores em 431 mulheres entre 40 e 75 anos, no ano de 2010, a proporção de mulheres atendidas no Ambulatório de Climatério e Menopausa da Faculdade de Medicina de Botucatu com osteoporose, segundo critérios da OMS foi de 24,6%, variando de 12% em mulheres com 40 a 49 anos a 21,8% em mulheres com 50 a 59 anos, 45,7% em mulheres com ≥60 anos. (44)

Mais recentemente, em 2019, estudo transversal conduzido por Spinola *et al.* (28) avaliou 115 mulheres idosas na pós-menopausa do Distrito Federal para estimar a prevalência da doença, com dados coletados entre 2017 e 2018. Neste estudo, observou-se que 66,9% e 52,1% das mulheres apresentavam baixa DMO (osteopenia + osteoporose) da coluna lombar e do fêmur, respectivamente. (28)

2.3 Fatores de risco para fraturas osteoporóticas

As fraturas são o principal desfecho clínico da osteoporose. (21) A Tabela 1 resume os principais fatores de risco para fraturas osteoporóticas.

Tabela 1. Principais fatores de risco para fraturas osteoporóticas.

Baixa DMO (8,19,22–26)	• Uma perda de 10% da densidade óssea vertebral pode duplicar o risco de fraturas vertebrais • Uma perda de 10% da densidade óssea do quadril pode levar a um risco 2,5 vezes maior de fratura no quadril. (19,22)
Idade avançada (9,25–28)	• Independente da DMO, o risco médio em dez anos de sofrer uma fratura osteoporótica aumenta consideravelmente com a idade de 6,0% em mulheres com 50 anos para 18,9% em mulheres com 70 anos, até 27,0% em mulheres com 85 anos. (45)
Fratura prévia em qualquer região (4,10–18,20,22,23,27,28)	• Pacientes com fratura prévia tem um risco duas vezes maior de apresentar outra fratura. Este risco é independente da DMO. (22,46)
Múltiplos fatores de risco para osteoporose versus único fator de risco para osteoporose (47–49)	• Fatores de risco incluem idade >70 anos, fratura desde os 50 anos, T-score mínimo (quadril/vertebra) $\leq -2,5$ no diagnóstico, IMC<18,5 kg/m², presença de artrite reumatoide, histórico parental de fratura do quadril, tabagismo atual, uso de glicocorticoide recente. • Em uma coorte com pacientes com osteoporose pós-menopausa, mulheres com múltiplos fatores de risco tiveram maior probabilidade de fratura osteoporótica que aqueles com apenas um fator de risco para a doença (9,9% versus 6,2%; p-valor=0,0092). (47)

DMO: densidade mineral óssea; IMC: índice de massa corporal.

2.4 Impacto da doença

As fraturas osteoporóticas levam a um impacto negativo na qualidade de vida de pacientes e cuidadores, além de aumento da mortalidade e maior uso de recursos e custos em saúde. (24,50–57)

Qualidade de vida relacionada à saúde

As fraturas osteoporóticas estão associadas a morbidade significativa, o que inclui dor e limitações funcionais, levando a redução da qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS). (53,54) Em mulheres com osteoporose, as fraturas vertebrais, de quadril, da parte superior da

perna e em regiões múltiplas estão associadas a redução da QVRS de magnitude similar ao observado em mulheres com doenças crônicas como diabetes mellitus, doenças pulmonares e artrite. (58,59)

Qualquer fratura, independentemente da localização, causa um grande impacto na vida da mulher, o que inclui perda de confiança, de independência e de bem-estar. (60,61) Porém, as fraturas vertebrais e de quadril possuem um impacto maior na QVRS que outros tipos de fratura, com efeitos que podem se estender por períodos superiores a um ano após a fratura. (39,62)

As fraturas vertebrais estão associadas a dores nas costas e consequências funcionais graves em logo prazo; curvaturas na coluna (cifoescoliose) resultam em dificuldade na realização de atividades diárias, complicações nas funções respiratórias e gastrointestinais, além de menor capacidade física, impacto no status emocional e na qualidade de vida global. (58,59)

Já as fraturas de quadril levam a dor aguda, perda de função (redução da mobilidade, incapacidade, redução da independência), e quase sempre necessita de hospitalização. (53,63,64) Em um ano após ocorrência da fratura de quadril, uma proporção elevada de pacientes ainda não consegue viver sozinho: 56% necessitam de assistência para caminhar, 55% necessitam de assistência em casa, 50% declaram estado de saúde regular ou ruim e 17% vivem em casa de repouso. (63) Uma revisão da literatura sobre os desfechos funcionais impactados após fratura de quadril reportou que 29% dos pacientes eram incapazes de se recuperar a níveis pré-fratura em termos de atividades diárias, e vivenciavam incapacidade em longo prazo. (65)

A incapacidade associada a fraturas de vértebras e quadril pode levar a perda de independência e necessidade de cuidados de longa duração ou permanência em casa de repouso. O risco de admissão em casas de repouso após hospitalização por fratura vertebral aumenta com a idade, variando de 0,4% em pacientes com 60 a 69 anos, até 1,1% em pacientes com 70 a 79 anos e 3,3% em pacientes com 80 a 89 anos. (38)

Estudos conduzidos no Brasil confirmam o impacto negativo das fraturas osteoporóticas na qualidade de vida dos pacientes acometidos, estando associado a um aumento de risco de dor crônica, comprometimento da função física, redução da atividade social e depressão. (21,37)

Um estudo retrospectivo, em um hospital de reabilitação em Belo Horizonte, investigou o perfil clínico de pacientes com lesão na medula espinhal que apresentam fraturas relacionadas a osteoporose, entre 1997 e 2017, identificando que 19% dos indivíduos após a primeira fratura apresentaram complicações, 25% relataram pior desempenho em atividades cotidianas e 29% apresentaram prejuízo na ambulação. (66)

Um outro estudo conduzido por Junior *et al.*, 2018 (67), em Belo Horizonte, avaliou o conhecimento a respeito da osteoporose, indicando que 30% dos pacientes portadores da doença que foram entrevistados mencionaram a vulnerabilidade a fraturas, ou seja, preocupação por estarem sujeitos a fraturas. (67) De fato, a tensão, preocupação e ansiedade são frequentes em pacientes diagnosticados com osteoporose que apresentam medo de quedas. (61)

Carga dos cuidadores

O papel de cuidadores formais ou informais é importante na recuperação de pacientes com fraturas de quadril. (68) Um estudo reportou que 97,2% dos homens e mulheres com fraturas de quadril necessitam de assistência médica para visitas ambulatoriais pós-fratura e os cuidadores primários encontram dificuldades em prover assistência em relação aos atos de subir escada, reabilitação, problemas emocionais e manejo de emergências relacionadas a doença. (69)

Cuidadores reportam níveis de estresse significativamente maiores que não-cuidadores. (50–52) Ainda, cuidadores reportam privação de sono, sentimento de confinamento, e estresse relacionados à alta demanda de tempo e aos malabarismos necessários para conciliar o cuidado com responsabilidades do trabalho e da família. (51,68) Ainda, para os cuidadores a ocorrência de fratura de quadril é um ponto de virada para o estado mais frágil do paciente, o que causa tensão emocional. (68)

Mortalidade

Indivíduos que sofreram fratura osteoporótica possuem maior risco de mortalidade que a população em geral. (16,70–73) O estudo *The Fracture Intervention Trial* conduzido em mulheres na pós-menopausa diagnosticadas com osteoporose relatou que o risco de mortalidade aumenta após fratura clínica (risco relativo: 2,15 [IC 95%: 1,35 a 3,24]) e que os maiores riscos são em pacientes que sofreram fraturas vertebrais (risco relativo: 8,64 [IC 95%: 4,45 a 16,74]) ou de quadril (risco relativo: 6,68 [IC 95%: 3,08 a 14,52]). (70)

De uma forma geral, um a cada cinco pacientes com osteoporose que vivenciaram fraturas pode vir a óbitos no ano após a fratura, com a maioria dos óbitos ocorrendo dentro de três a seis meses. (16,71,74) A mortalidade é alta imediatamente após a fratura, mas pode permanecer

elevada em até cinco anos independentemente do local de fratura, por até dez anos em casos de fraturas de quadril e 22 anos em casos de fratura vertebral. (39,53,74)

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. (37) Ainda, estima-se que a mortalidade durante a hospitalização por fraturas de quadril no país gire em torno de 7,5%. (75)

Carga econômica

Pacientes com osteoporose pós-menopausa estão sob alto risco de fraturas incapacitantes, que são associadas a alta mortalidade, uso prolongado de cuidados médicos e altos custos. Em estudo transversal conduzido no Brasil baseado em dados do Ministério da Saúde, estimou-se que o custo direto com a osteoporose foi de aproximadamente 97 milhões de BRL em 2010. Neste estudo, os procedimentos cirúrgicos relacionados a fraturas foram os principais responsáveis pelos custos diretos, aproximadamente 73 milhões de BRL. Ainda, mulheres foram responsáveis por 74% dos custos diretos e homens por 26%. (55)

Um estudo conduzido por Aziziyeh *et al.*, 2019 (76), com objetivo de analisar o impacto econômico da osteoporose em países da América Latina em 2018, em um ano estimou-se um custo total (custos diretos e indiretos) de 310 milhões de USD no Brasil, sendo o terceiro país da América Latina com maior custo. A maior parcela deste custo foi atribuída a perda da produtividade (61%), seguida de hospitalizações (19%) (Figura 1). A carga média para cada 1.000 em risco foi estimada em 6.130 USD. (76)

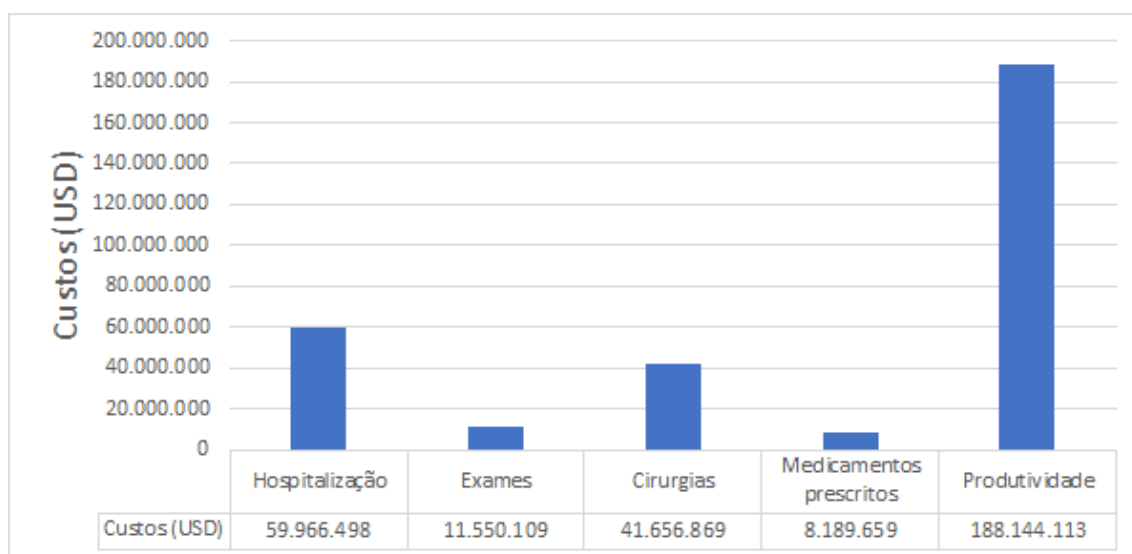


Figura 1. Custos anuais da osteoporose no Brasil. Aziziye, 2019. (76)

Entre 96% e 99% dos casos de fratura de quadril e entre 9% e 33% dos casos de fratura vertebral necessitam de hospitalização. (53,60,77) Um estudo observacional conduzido no Rio de Janeiro, avaliou os custos associados a hospitalização por fratura de quadril em idosos, e relatou que as pacientes foram hospitalizadas por uma média de 12,66 dias, com mediana do custo total por paciente de 3.064,76 BRL (IC 95%: 2.817,63 a 3.463,98) em 2010. (78)

Em geral, as fraturas osteoporóticas levam a mais hospitalizações que doenças como acidente vascular cerebral, infarto do miocárdio e câncer de mama, com maior média de dias de internação e custo de internação similar ou superior ao destas doenças. (24,56,57) A longa permanência hospitalar, as readmissões frequentes e o grande número de cirurgias contribuem para os custos hospitalares que são responsáveis por 54% a 90% do custo anual total das fraturas, variando de acordo com o tipo de fratura. (79,80)

Além dos custos diretos, as fraturas osteoporóticas e as complicações relacionadas a elas levam a custos indiretos relacionados a perda de produtividade, redução da renda, maior dependência de cuidadores e perda de anos de vida ajustados pela qualidade (QALY). Dados de um estudo transversal conduzido em Presidente Prudente, indicaram que no Sistema Único de Saúde, pacientes com osteoporose têm maior chance de perda de produtividade (OR: 1,91 [IC 95%: 1,13 a 3,42]) e aposentadoria por incapacidade (OR: 2,03 [IC 95%: 1,20 a 3,43]) que pacientes sem a doença. Ainda, a média dos custos indiretos desses pacientes foi de 3.190,77 BRL por paciente por ano, segundo dados de 2013. (81)

2.5 Diagnóstico e classificação

Segundo o PCDT de 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. (30)

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 (Tabela 2). 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 . (30)

Tabela 2. Classificação da OMS de acordo com a DMO. Cosman, 2014 e OMS, 2007. (6,35)

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

OMS: Organização Mundial da Saúde; DMO: densidade mineral óssea; DP: desvio padrão.

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. (30)

Classificação do risco de fraturas

Dado que as fraturas são um importante desfecho clínico da osteoporose, a *University of Sheffield* desenvolveu uma ferramenta preditora do risco de fraturas osteoporóticas clínicas capaz de estimar a probabilidade de fraturas osteoporóticas maiores e no quadril em dez anos. Tal ferramenta se chama FRAX® e seu uso é recomendado pela *International Osteoporosis Foundation* e pela *European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis*. (5,82) 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 à perda óssea. (83)

Tal ferramenta divide as pacientes na pós-menopausa em baixo, alto e muito alto risco e é útil para definição de tratamento. (5) A ferramenta adaptada para o Brasil encontra-se disponível no site da Associação Brasileira de Avaliação Óssea e Osteometabolismo (ABRASSO). (84)

A classificação de risco de fraturas se dá de acordo com a Figura 2. (2–5)

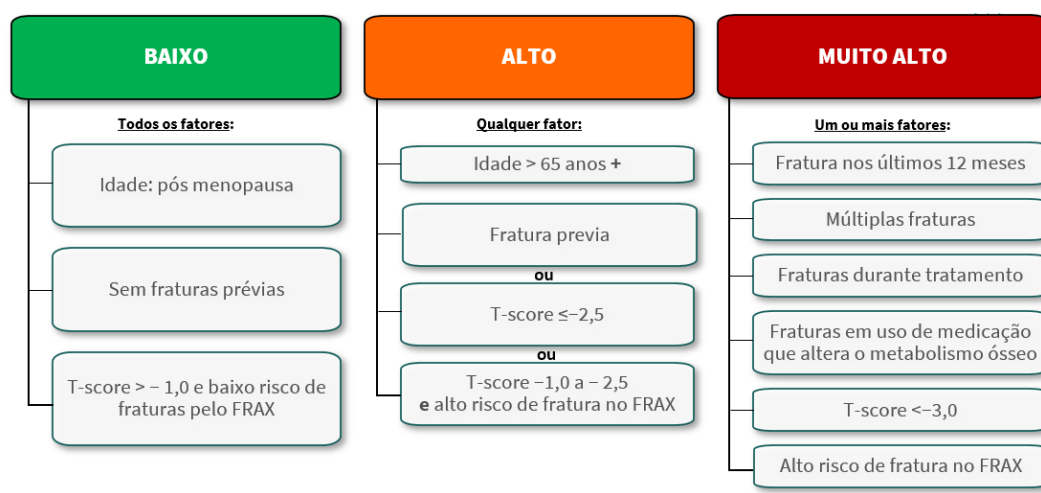


Figura 2. Estratificação de risco de fraturas de pacientes com osteoporose pós menopausa. Adaptado de Camacho, 2020; Shoback, 2020; Eastell, 2019; Kanis, 2020. (2–5)

2.6 Tratamento

Diretrizes nacionais

Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - 2014

O PCDT para osteoporose, do Ministério da Saúde, publicado em 2014, recomenda tratamento medicamentoso e não medicamentoso para esta doença. Para ser incluído neste protocolo, o mulheres na pós-menopausa e homens com idade igual ou superior a 50 anos que apresentarem pelo menos uma das seguintes condições: fratura de baixo impacto de fêmur, quadril ou vértebra (clínica ou morfométrica), comprovada radiologicamente; exame densitométrico com escore T igual ou inferior a - 2,5 no fêmur proximal ou coluna;-baixa massa óssea (escore T entre -1,5 e -2,5 no fêmur proximal ou coluna) em paciente com idade igual ou superior a 70 anos e “caidor” (2 ou mais quedas nos últimos 6 meses). (30)

O tratamento não medicamentoso contempla a realização de exercícios físicos de forma regular, prevenção de quedas e interrupção do tabagismo e da ingestão de álcool. (30)

Esse documento define para o tratamento medicamentoso de primeira linha o uso de bisfosfonatos, tanto para o tratamento quanto para a prevenção de fraturas, sendo risedronato de sódio, pamidronato de sódio e alendronato de sódio os medicamentos desta classe cobertos pelo SUS. O carbonato de cálcio é recomendado como uma medida preventiva da osteoporose. (30)

Para o tratamento de segunda linha, pacientes com problemas na deglutição, com intolerância ou falha terapêutica dos tratamentos de primeira linha, o PCDT destaca que o uso de raloxifeno, estrógenos conjugados ou calcitonina deve ser considerado. (30)

Ainda, carbonato de cálcio, e carbonato de cálcio + colecalciferol são apresentados como suplementos. (30)

Destaca-se que o PCDT de osteoporose está contemplado na lista de protocolos a serem atualizados em 2022 pela CONITEC. (31) Importante lembrar que a versão atual do PCDT não traz diferentes recomendações de tratamento de acordo com a classificação de risco dos pacientes. Adicionalmente, esta versão não contempla medicamentos após falha ao padrão de tratamento de primeira e segunda linhas. Ou seja, após falha a bisfosfonados e raloxifeno, o paciente fica sem opção terapêutica disponível no Sistema Único de Saúde.

Diretrizes internacionais

American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology – 2020

O *guideline* da American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology, publicado em 2020, traz algoritmos de tratamento relacionados a estratificação de risco de fraturas por fragilidade nos pacientes. Desta forma, considerando-se pacientes em alto risco (sem fratura prévia) e muito alto risco (com fratura prévia), o *guideline* recomenda:

- Para o tratamento da osteoporose em mulheres na pós-menopausa em alto risco ou sem fraturas prévias: alendronato, risedronato ou denosumabe. Alternativamente, contemplam ibandronato ou raloxifeno. Caso a paciente apresente progressão da perda óssea ou fraturas recorrentes, após reavaliação é recomendado trocar para um agente antirreabsortivo injetável se o anterior for um oral, ou trocar para abaloparatida, romosozumabe ou teriparatida se a paciente estiver utilizando antirreabsortivo injetável. (2)
- Para pacientes com risco de fratura muito alto ou com fraturas prévias, recomenda-se abaloparatida, denosumabe, romosozumabe, teriparatida ou ácido zoledrônico, ou ainda alternativamente, alendronato ou risedronato. Neste caso, a terapia com romosozumabe é realizada por um ano, seguida de terapia sequencial oral ou injetável com agente antirreabsortivo. (2)

Segundo esse *guideline*, a definição de um paciente não respondedor é complexa. Entretanto, a definição adotada para falha ao tratamento é a ocorrência de fraturas recorrentes ou redução significativa da DMO em paciente que possui adesão ao tratamento. (2)

A Figura 3 apresenta o algoritmo de tratamento detalhado para essas pacientes. (2)

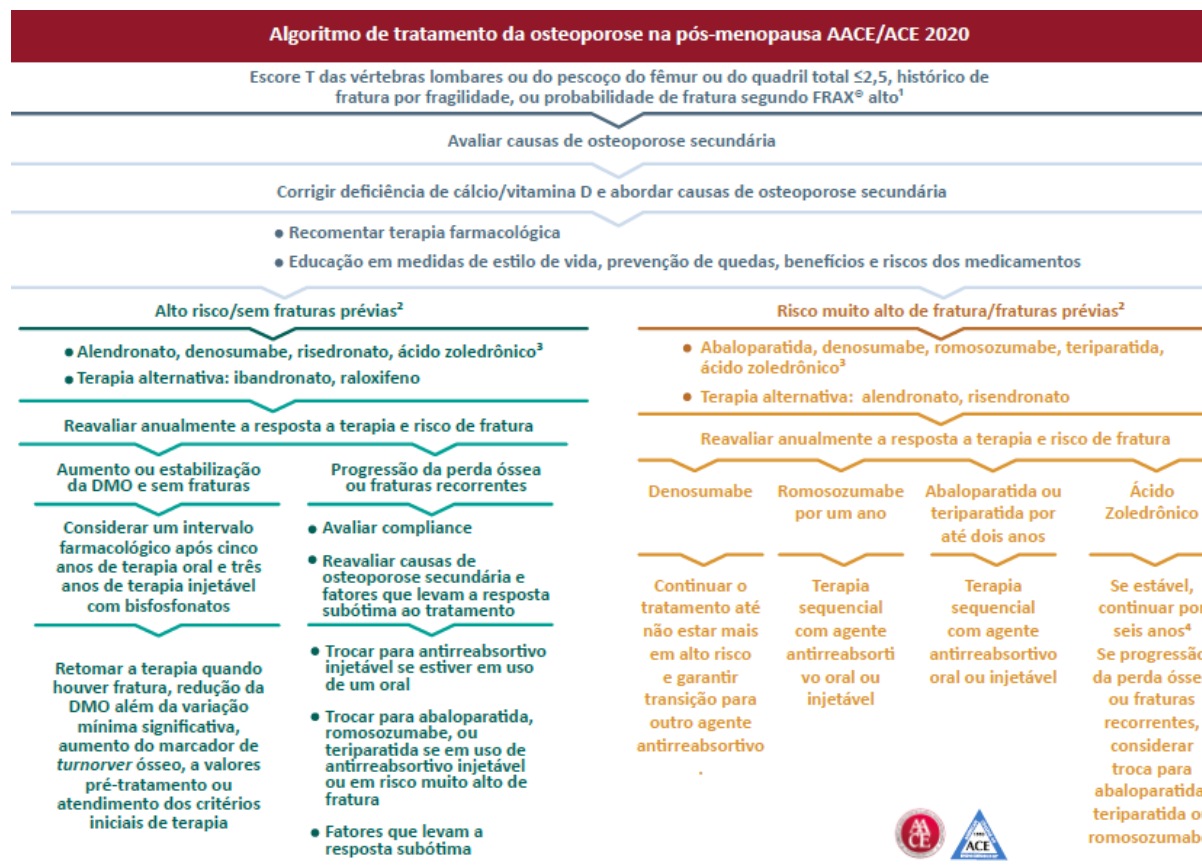


Figura 3. Algoritmo de tratamento. Camacho, 2020. (2)

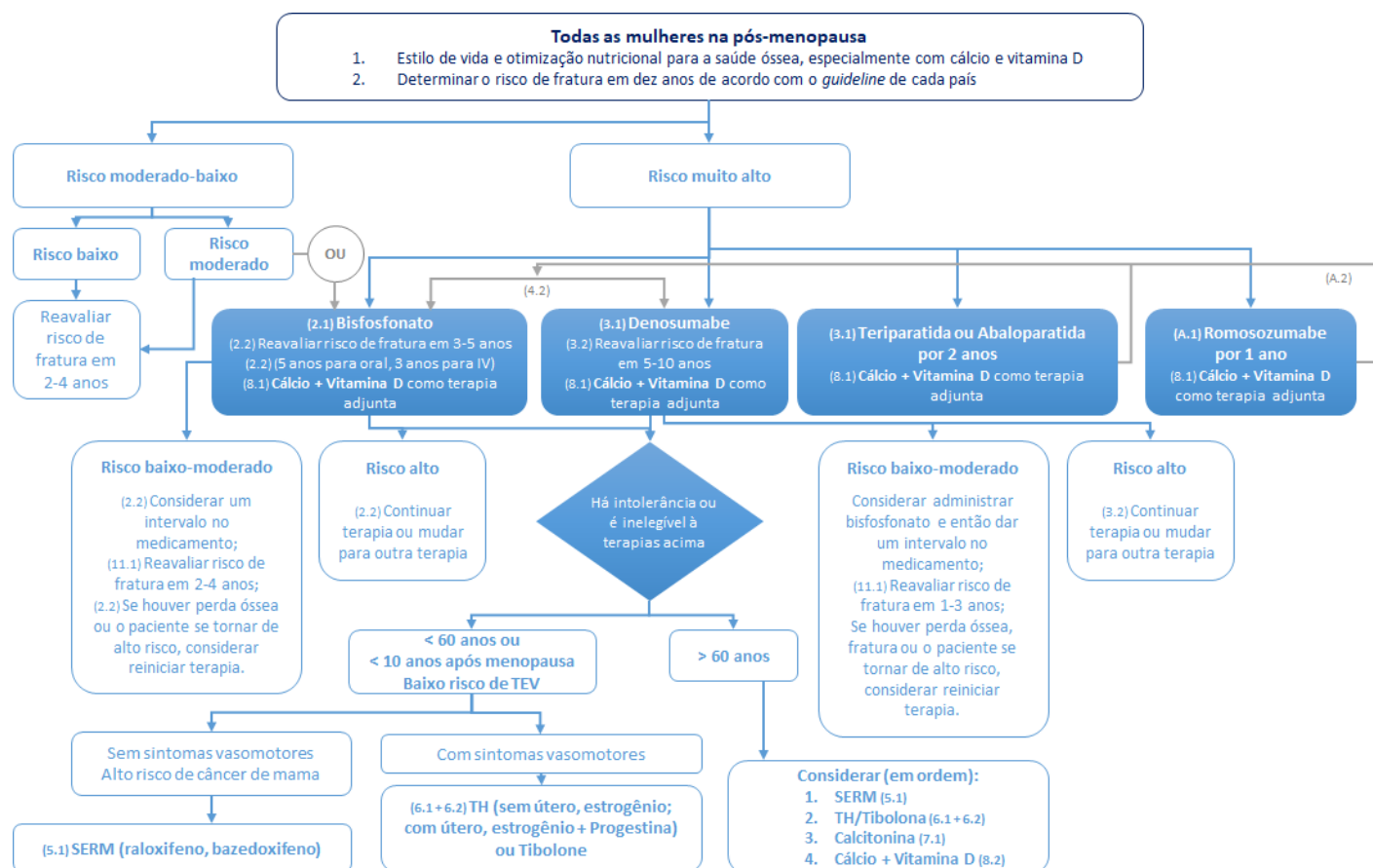
DMO: densidade mineral óssea. ¹ Risco de fratura osteoporótica em dez anos $\geq 20\%$ ou risco de fratura de quadril $\geq 3\%$. Em países que não Estados Unidos ou outras regiões podem ter limites diferentes. ² Indicadores de risco de fratura muito alta em pacientes com baixa densidade óssea podem incluir idade avançada, fragilidade, uso de glicocorticoides, T-score muito baixo, aumento do risco de quedas. ³ Os medicamentos estão listados em ordem alfabética. ⁴ Considerar um intervalo de tratamento após seis anos com ácido zoledrônico injetável. Durante o intervalo, um agente anabólico ou agente antirreabsortivo fraco como raloxifeno podem ser utilizados.

Endocrine Society – 2019 e 2020

O *guideline* da *Endocrine Society* de tratamento da osteoporose em mulheres na pós-menopausa publicado em 2019 e atualizado em 2020, fornece recomendações sobre o tratamento de mulheres em alto risco de fratura, principalmente aquelas que vivenciaram fratura recente, com terapia farmacológica, uma vez que os benefícios superam os riscos.

Inicialmente, em pacientes com risco baixo a moderado de fraturas, recomenda-se o uso de bisfosfonatos (alendronato, risedronato, ácido zoledrônico, e ibandronato), e como terapia alternativa para pacientes de alto risco, considera-se o uso de drogas mais potentes como o denosumabe, teriparatida e abaloparatida (sem registro no Brasil) para pacientes com fraturas vertebrais múltiplas ou graves, por até dois anos para redução de fraturas no geral. Romosozumabe é recomendado por até um ano de tratamento para mulheres com osteoporose grave (T-score < -2,5 e fraturas) ou múltiplas fraturas vertebrais. (3,4)

A Figura 4 apresenta o fluxo de tratamento recomendado por esse *guideline*. (3,4)



TEV: tromboembolismo venoso; TH: terapia hormonal; SERM: modulador seletivo do receptor estrogênio.

Figura 4. Fluxo de tratamento de mulheres com osteoporose na pós-menopausa. Shoback, 2020. (3)

A Figura 5 traz uma proposta-resumo que considera a harmonização dos *guidelines* internacionais disponíveis e que consideram a estratificação de risco de fratura dos pacientes com osteoporose pós menopausa. (2–5)

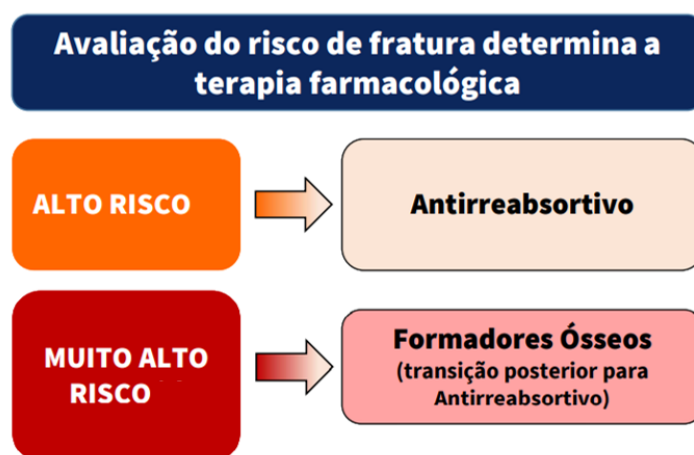


Figura 5. Proposta de harmonização dos *guidelines*. Adaptado de Camacho, 2020; Shoback, 2020; Eastell, 2019; Kanis, 2020. (2–5)

2.7 Necessidades médicas não atendidas

Apesar da elevada carga da osteoporose que inclui morbidade, mortalidade e altos custos em saúde, a doença ainda permanece subdiagnosticada e subtratada. (29,85,86) Assim, há uma necessidade de aumento do conhecimento sobre a doença e intervenções utilizadas para o seu tratamento. (27,87–89)

Ainda, um dos fatores de risco para a ocorrência de fraturas é uma fratura prévia. Estima-se mulheres na pós-menopausa que apresentaram uma primeira fratura possuem risco 5,3 vezes maior de uma segunda fratura em um ano quando comparado a mulheres sem fratura. (90) Dessa maneira, existe uma necessidade de oferecer tratamentos de maior eficácia para pacientes que apresentam múltiplas falhas, ou seja, que apresentam maior risco de novas fraturas mesmo após o uso dos tratamentos disponíveis.

Dentre os tratamentos disponíveis para a osteoporose, os bisfosfonatos são os mais utilizados como primeira linha, sendo recomendados por *guidelines* nacionais e internacionais, e os bisfosfonatos orais disponíveis no sistema público de saúde brasileiro (alendronato de sódio, risedronato de sódio e pamidronato de sódio). (3,4,30,32,91) Segundo o PCDT atual, pacientes que falham à primeira linha de tratamento são tratados também com medicamentos

antirreabsortivos (raloxifeno, estrógenos conjugados e calcitonina). Para pacientes que falham a uma segunda linha terapêutica, não haveria no SUS uma alternativa terapêutica disponível, em especial terapias de alta potência.

Entretanto, medicamentos antirreabsortivos apresentam efeito limitado no ganho de DMO de ossos corticais. (92) Outra limitação refere-se à adesão no tratamento, uma vez que menos da metade dos pacientes em uso de bisfosfonatos orais, por exemplo, se mantem persistentes a terapia após um ano, e com taxas ainda menores após dois anos de tratamento. (93–97) Meta-análise com dados de 40 artigos observou que apenas 45% dos pacientes em uso de bisfosfonatos orais estavam persistentes no tratamento após um ano de início. Essa persistência caiu para 30% após dois anos. (93) A frequência elevada de doses também é citada pelos pacientes como uma das razões para falta de persistência tanto em regimes de dose diária quanto em regimes de dose semanais. (98)

É importante destacar que a persistência ao tratamento medicamentoso da osteoporose está fortemente associada aos desfechos clínicos, inclusive ao risco de fraturas. (99) A baixa persistência reduz o efeito farmacológico dos medicamentos, reduzindo o ganho de DMO e aumentando o risco de fraturas. (100–102) Pacientes que não são persistentes ao tratamento da osteoporose tem um risco cerca de 40% maior de fratura de quadril que aqueles persistentes. (103)

Observa-se um vazio assistencial em termos de terapias de alta eficácia e segurança capazes de prevenir fraturas subsequentes em mulheres na pós menopausa diagnosticadas com osteoporose e com alto risco de fratura que não respondem adequadamente aos tratamentos hoje disponíveis no SUS. (90)

Neste cenário, há uma necessidade de terapias específicas para pacientes com osteoporose pós-menopausa grave em falha terapêutica ao padrão de tratamento atualmente disponível no SUS e risco persistentemente muito alto de fratura por fragilidade. Essas terapias, constituídas em especial pelos agentes anabólicos ósseos, são capazes de diminuir a incidência de novas fraturas e, a depender da tecnologia, contribuir com a adesão ao tratamento, através de um regime terapêutico cômodo e administrada em um menor intervalo de tempo. Assim, propõe-se o uso de Evenity® (romosozumabe), um inibidor da esclerostina, com indicação para tratamento da osteoporose para esse grupo de pacientes, em terapia finita de 12 meses, através de injeções mensais. (104)

3 DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA PROPOSTA

Evenity® (romosozumabe) é um formador ósseo, que inibe a esclerostina, tendo assim um efeito duplo sobre o osso, aumentando a formação e diminuindo a reabsorção óssea. 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. (104,105)

No cenário internacional, Evenity® (romosozumabe) também possui registro no *Food and Drug Administration* (FDA) e na *European Medicines Agency* (EMA) desde 2019. (106,107)

3.1 Posologia e modo de administração

Recomenda-se a dose de 210 mg de Evenity® (romosozumabe), administrada por via subcutânea, uma vez por mês por um total de 12 meses. Os pacientes devem ser adequadamente suplementados com cálcio e vitamina D. Depois de concluir o tratamento com EVENITY® por 12 meses, deve ser considerada a transição para medicamentos antirreabsortivos. (104)

3.2 Mecanismo de ação

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. (104)

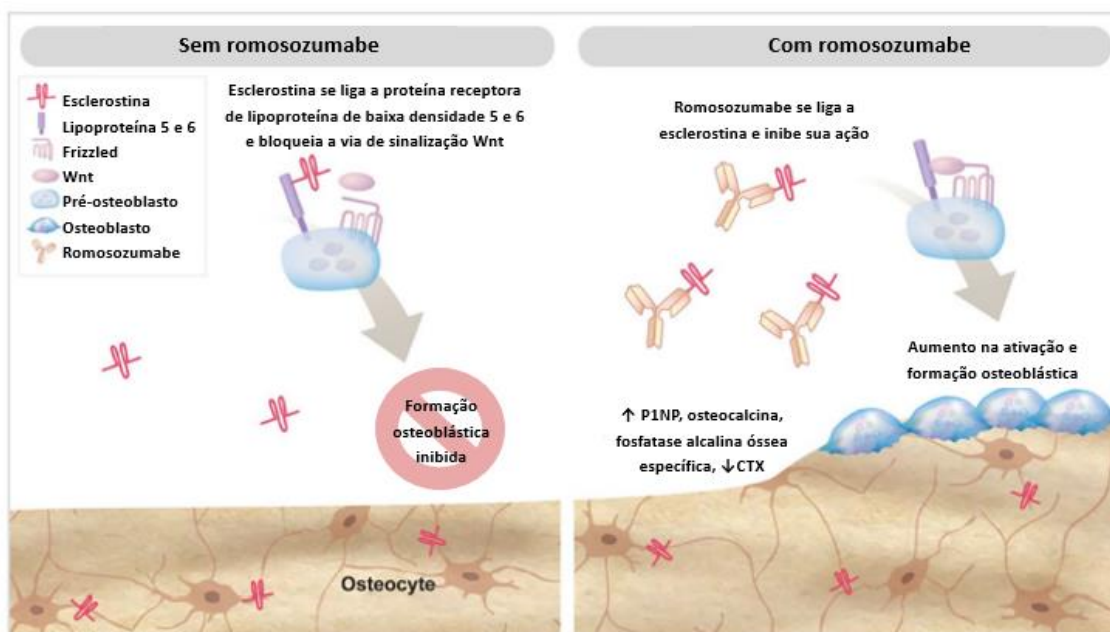
A esclerostina, o produto proteico do gene *SOST*, expressa por osteócitos, é um inibidor da formação óssea mediada por osteoblastos, além de estimulador da reabsorção óssea mediada por osteoclastos, o que limite o acréscimo à massa óssea. (108–113) O desenvolvimento e a atividade dos osteoblastos são regulados em parte pela via de sinalização Wnt. A ativação desta via de sinalização envolve a ligação de uma proteína Wnt ao seu complexo correceptor, que é composto por um membro da família de receptores frizzled (FZD) e um receptor de proteína relacionada ao receptor de lipoproteína de baixa densidade (LRP) (LRP5 ou LRP6). Esta ligação de Wnt aos domínios extracelulares de FZD e LRP ativa os receptores trans-membrana e inicia

uma cascata de sinalização que resulta na diferenciação, ativação e consequente formação óssea guiada por osteoblastos. A esclerostina atua, entre outros, inibindo essa via de sinalização e consequentemente compromete a diferenciação e ativação dos osteoblastos, inibindo a formação óssea. (113–115)

A esclerostina é produzida pelos osteócitos e é um regulador negativo da via de sinalização Wnt. Ela inibe o desenvolvimento e a atividade dos osteoblastos ao se ligar ao domínio extracelular de LRP5/6, que seria ocupado por Wnt. Esta ação provoca diminuição na sinalização Wnt e limita o acúmulo de massa óssea. (113)

Indivíduos com deficiências genéticas na expressão de esclerostina têm alta massa óssea e DMO em todo o esqueleto e são mais resistentes a fraturas. (116,117) A administração de um anticorpo anti-esclerostina, resultando no bloqueio do efeito inibitório da esclerostina na formação óssea, demonstrou aumento na formação óssea, DMO e resistência óssea em vários modelos animais (ratos e macacos normais e com osteoporose). (118–121) Os efeitos de formação óssea de romosozumabe foram transitórios (autorreguladores) e ocorreram junto com uma mudança transcricional no osteócito. A mudança transcricional ocorreu no início do osso trabecular e posteriormente no osso cortical. (122,123)

Evenity® (romosozumabe) aumenta a formação óssea (Figura 6), promovendo a diferenciação de osteoblastos a partir de células osteoprogenitoras e a produção de matriz óssea por osteoblastos maduros. Além disso, Evenity® (romosozumabe) diminui a reabsorção óssea por alterar a expressão de reguladores de osteoclastos, incluindo de ativadores de osteoclastos, como a diminuição do ligante RANK (RANK-L) e do fator de estimulação de colônia-1 (CSF-1), além de estimular a expressão dos inibidores de osteoclastos, osteoprotegerina (OPG) e a via de sinalização induzível Wnt1 (WISP -1). Este efeito duplo de aumento da formação óssea e diminuição da reabsorção óssea com Evenity® (romosozumabe) melhora a massa óssea, estrutura e força. (104,120,124,125)



P1NP: propeptídeo amino-terminal do procolágeno tipo 1; CTX: telopeptídeo C-terminal do colágeno tipo I.

Figura 6. Mecanismo de ação de Evenity® (romosozumabe). Padhi, 2014. (126)

3.3 Precauções, advertências e limitações de uso

O efeito anabólico de EVENITY apresenta um platô após 12 doses mensais da terapia, não havendo benefício adicional em continuar o tratamento. Portanto, recomenda-se que a duração do tratamento com EVENITY deve ser de 12 meses. Após esse período, deve-se seguir com a terapia continuada com um agente antirreabsortivo. (104)

O EVENITY é contraindicado em pacientes com hipocalcemia não corrigida e em pacientes com hipersensibilidade clinicamente significativa conhecida para romosozumabe ou para qualquer componente da formulação do produto. (104)

Adicionalmente, a bula de Evenity® (romosozumabe) traz a uma advertência sobre possível aumento do risco de infarto do miocárdio, derrame e morte cardiovascular, não devendo ser iniciado em pacientes que sofreram infarto do miocárdio ou derrame no ano anterior. (104) Tais informações são oriundas dos dados de segurança do estudo ARCH (127,128), em que se observou maior incidência de MACE nos pacientes que receberam romosozumabe em comparação àqueles que receberam alendronato.

Outros estudos que avaliaram o uso de romosozumabe, no entanto, não identificaram aumento de risco cardiovascular com o tratamento. (129–134) A recomendação é de se considerar o risco-

benefício para esse perfil de pacientes, considerando que o aumento de eventos MACE [EA cardíaco relevante (enfarte do miocárdio, acidente vascular cerebral e morte cardiovascular)] é observado no primeiro ano de tratamento e não parece aumentar substancialmente com o tempo, enquanto a redução de fraturas observada nos pacientes que receberam Evenity® (romosozumabe) também tem início precoce e continua a aumentar ao longo do tempo.

3.4 Preço do medicamento

O preço proposto para Evenity® (romosozumabe) é de R\$ 1.990,00 por caixa contendo duas seringas de 90mg/ml x 1,17ml, a serem administradas concomitantemente, apresentação que contempla 1 (um) uso mensal.

3.5 Posicionamento do medicamento no mercado atual

Evenity® (romosozumabe) é recomendado pelo *guideline* da *American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology* publicado em 2020 para o tratamento de osteoporose grave em **mulheres na pós-menopausa com risco muito alto de fratura/com fraturas prévias, além de ser indicado como alternativa para aquelas com risco alto/sem fraturas prévias se a paciente apresentar progressão da perda óssea ou fraturas recorrentes com antirreabsortivo injetável.** (2) De forma similar, o *guideline* da *Endocrine Society* de tratamento da osteoporose grave em mulheres na pós-menopausa publicado em 2019 e atualizado em 2020 recomenda o uso de Evenity® (romosozumabe) em **pacientes de risco muito alto com osteoporose grave (T-score < -2,5 e fraturas) ou últimas fraturas vertebrais por até um ano de tratamento.** (3,4)

Tais recomendações vão ao encontro da indicação solicitada no presente dossiê, para pacientes com osteoporose pós-menopausa após falha terapêutica ao padrão de tratamento atualmente disponível no SUS e classificadas como em risco persistentemente muito alto de fraturas por fragilidade.

4 DESCRIÇÃO DAS TECNOLOGIAS ALTERNATIVAS

Como já mencionado, o atual PCDT de osteoporose, publicado em 2014, inclui medicamentos antirreabsortivos tanto para tratamento medicamentoso de primeira como segunda linhas. No entanto, não existe opção terapêutica para pacientes que persistem em muito alto risco de fraturas por fragilidade após falha terapêutica aos medicamentos de primeira e segunda linhas de tratamento. (30) Nesse sentido, o presente material traz comparações-base face ao padrão atual disponível no SUS (bisfosfonatos orais e raloxifeno) de forma a buscar conformidade com as Diretrizes Metodológicas do SUS para Avaliações Econômicas em Saúde e para Impacto Orçamentário, porém outros cenários alternativos são propostos. O primeiro considera a opção de não tratar, que condiz com o cenário em que não há alternativa a bisfosfonatos e raloxifeno quando o paciente está em falha terapêutica e persiste em risco muito alto de fraturas. Ainda, dado o contexto de horizonte tecnológico, com a existência no mercado local de novas terapias para o tratamento de osteoporose, bem como da expectativa de atualização do PCDT de Osteoporose pelo Ministério da Saúde (conforme informado na página de tecnologias demandadas da CONITEC), a teriparatida também foi incluída como comparador alternativo no presente dossiê. (31) Digno de nota é que este fármaco também é recomendado por *guidelines* internacionais e pelo *guideline* da Sociedade Brasileira de Reumatologia (2017) para o tratamento de pacientes em alto risco de fratura, da mesma forma que o romosozumabe. (2–4,32)

A Tabela 3 resume as principais características dessas tecnologias.

Tabela 3. Características dos fármacos. (135–141)

Classe	Fármaco	Apresentação	Contraindicações
Bisfosfonatos	Alendronato de sódio	• Comprimido 70 mg	• Anormalidades do esôfago que retardam o esvaziamento esofágico, tais como estenose ou acalasia • Incapacidade de permanecer em pé ou na posição sentada durante, no mínimo, 30 minutos • Hipersensibilidade a qualquer componente do produto • Hipocalcemia
Bisfosfonatos	Risedronato sódico	• Comprimido revestido 35 mg	• Hipersensibilidade a qualquer componente da fórmula • Hipocalcemia • Gravidez e lactação

			• Insuficiência renal severa (“clearance” de creatinina < 30 mL/min) • Inabilidade de sentar ou ficar em pé por pelo menos 30 minutos devido ao aumento do risco de efeitos adversos esofágicos
Bisfosfonatos	Pamidronato dissódico	• Pó liofilizado para solução injetável de 30 mg e 60 mg	• Hipersensibilidade ao pamidronato dissódico, a outros bisfosfonatos, ou a qualquer componente de sua formulação
Modulador Seletivo do Receptor Estrogênico	Raloxifeno	• Comprimido revestido 60 mg	• Mulheres que estejam ou possam ficar grávidas • Pacientes com história atual ou pregressa de episódios tromboembólicos venosos, incluindo trombose venosa profunda, embolia pulmonar e trombose de veia retineana • Pacientes com hipersensibilidade ao raloxifeno ou aos excipientes do comprimido
Estrógenos conjugados	Estrógenos conjugados	• Drágeas 0,3 mg ou 0,625 mg	• Histórico, diagnóstico ou suspeita de câncer de mama • Neoplasia estrogênio-dependente diagnosticada ou suspeita (por exemplo, câncer endometrial, hiperplasia endometrial) • Gravidez confirmada ou suspeita. • Sangramento uterino anormal de causa indeterminada • Doença ativa ou histórico de doença tromboembólica arterial (por exemplo, acidente vascular cerebral, infarto do miocárdio) ou tromboembolismo venoso (tais como trombose venosa, embolia pulmonar) • Disfunção ou doença hepática ativa ou crônica • Distúrbios trombofílicos conhecidos (por exemplo, deficiência de proteína C, proteína S ou antitrombina) • Hipersensibilidade a qualquer componente do produto
Regulador da homeostase cálcica	Calcitonina	• Solução nasal 200 UI/dose	• Pacientes com hipersensibilidade conhecida à calcitonina sintética de salmão ou a qualquer outro componente da formulação
Agentes formadores de osso	Teriparatida	• Solução injetável 250 mcg/mL	• Hipersensibilidade à teriparatida ou a qualquer um dos seus excipientes
Agentes formadores de osso	Romosozumabe	• Solução injetável 90 mg/mL	• Pacientes com hipocalcemia não corrigida e pacientes com hipersensibilidade clinicamente significativa conhecida para

romosozumabe ou para qualquer
componente da formulação do produto

5 EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

5.1 Questão do Estudo

Para a revisão da literatura, a questão de pesquisa foi estruturada no formato PICO (Tabela 4). Foi realizada uma revisão sistemática ampla, a fim de capturar as evidências clínicas da comparação entre romosozumabe tanto com as opções hoje disponíveis no SUS, como com as possibilidades de tratamento para os pacientes que falham ao tratamento hoje disponível e permanecem em muito alto risco de fraturas.

Tabela 4. Questão estruturada no formato PICO.

P - População	Mulheres com osteoporose pós-menopausa e muito alto risco de fratura por fragilidade
I - Intervenção	Evenity® (romosozumabe).
C – Comparação	Tratamentos disponíveis no SUS, teriparatida e placebo
O – Desfechos	Avaliação clínica: eficácia, segurança e qualidade de vida relacionada à saúde.
Desenho de Estudo	Revisões sistemáticas com ou sem meta-análises e ensaios clínicos randomizados.

SUS: Sistema Único de Saúde.

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)?

5.1.1 Intervenção

Evenity® (romosozumabe).

5.1.2 População

Mulheres diagnosticadas com osteoporose, na pós-menopausa e em muito alto risco de fratura por fragilidade.

Foram consideradas pacientes de risco muito alto aquelas com uma 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. (2–5)

5.1.3 Comparação

- Tratamentos disponíveis n SUS em primeira e segunda linhas (bisfosfonatos orais, raloxifeno, calcitonina, estrógenos conjugados);
- Teriparatida (em horizonte tecnológico); e
- Placebo (sem tratamento ativo, considerando uma “terceira linha” hipotética).

Justifica-se a inclusão da teriparatida como comparador em horizonte tecnológico, uma vez que é atualmente recomendada por diversas diretrizes locais e internacionais para o tratamento de pacientes no mesmo contexto de incorporação pretendido pelo demandante. (3,4,32)

Quanto à comparação *versus* não tratar, como o PCDT atual de osteoporose indica para pacientes que falharam aos bisfosfonatos orais em primeira linha o uso de raloxifeno, estrógenos conjugados e calcitonina em segunda linha, e no caso de falha a tais tratamentos ativos não existe mais nenhuma alternativa terapêutica ativa, ou terceira linha, também se considerou adequada a inclusão do placebo como comparador.

5.2 Estratégia de busca

5.2.1 Fontes de dados

Buscaram-se revisões sistemáticas com ou sem meta-análise e ensaios clínicos randomizados (ECRs), que avaliaram o romosozumabe no tratamento de osteoporose em mulheres 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. As buscas eletrônicas foram realizadas até junho de 2021 nas bases de dados: *The Cochrane Library*, MEDLINE via Pubmed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) e EMBASE (Anexo 3).

Buscas complementares foram conduzidas em websites de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) e instituições correlatas e suas bases de dados. Mecanismos de busca incluíram

adicionalmente Google® e outras ferramentas online. Buscas eletrônicas foram complementadas por buscas manuais de referências bibliográficas e *abstracts* de publicações selecionadas.

5.2.2 Vocabulário controlado

Na construção de estratégias de buscas, descritores, palavras-chave e termos MeSH foram utilizados para cada base de dado especificamente (Tabela 5). Não foram utilizados limites de idioma ou temporais. Não foram inseridos comparadores na estratégia original, para que esta fosse mais sensível e menos específica. Foi planejado que a seleção dos estudos com os comparadores selecionados seria feita após leitura das publicações. As estratégias de buscas encontram-se descritas na Tabela 6.

Tabela 5. Termos utilizados nas estratégias de busca.

	Linha da Patologia	Linha da Intervenção
BIBLIOTECA COCHRANE	#1 MeSH descriptor: [Postmenopause] explode all trees	
	#2 "Postmenopause" OR "Postmenopausal Period" OR "Post-Menopause" OR "Post Menopause" OR "Postmenopausal Period" OR "Post menopausal Period"	
	#3 #1 OR #2	
	#4 MeSH descriptor: [Osteoporosis, Postmenopausal] explode all trees	#8 "romosozumab" OR "AMG 785" OR "AMG785" OR "AMG-785" OR "evenity" OR "romosozumab-aqqg" OR "CDP7851"
	#5 "Perimenopausal Bone Loss" OR "Post-Menopausal Osteoporosis" OR "Postmenopausal Osteoporosis" OR "Postmenopausal Osteoporoses" OR "Postmenopausal Bone Loss"	#9 #7 AND #8
	#6 #4 OR #5	
	#7 #3 OR #6	
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")	("romosozumab" [Supplementary Concept] OR "AMG 785" OR "AMG785" OR "AMG-785" OR "evenity" OR "romosozumab-aqqg" OR "CDP7851")
LILACS	("Osteoporosis, Postmenopausal" OR "Perimenopausal Bone Loss" OR "Perimenopausal Bone Losses" OR "Post-	("romosozumab" OR "AMG 785" OR "AMG785"

	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")	OR "AMG-785" OR "evenity" OR "romosozumab-aqqg" OR "CDP7851")
CRD	(Osteoporosis, Postmenopausal OR Postmenopause)	(romosozumab OR evenity)
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'	'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'

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

Tabela 6. Estratégias de busca.

PUBMED

▪ **BUSCA SIMPLES**

((“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”))

Resultados: 55 títulos.

LILACS

▪ **BUSCA SIMPLES**

(“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”))

Resultado: 1 título.

CRD

▪ BUSCA SIMPLES

(Osteoporosis, Postmenopausal OR Postmenopause) AND (romosozumab OR evenity)

Resultados: 0 título.

COCHRANE

▪ BUSCA SIMPLES

#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

Resultados: 0 título (revisões sistemáticas).

EMBASE

▪ BUSCA SIMPLES

('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')

Resultados: 333 títulos.

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

5.2.3 Critérios de seleção e exclusão dos artigos

Foram incluídos estudos na íntegra que atenderam às seguintes características:

- Revisões sistemáticas com ou sem meta-análise e ECRs de fase III;

- Envolvendo 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;
- Estudos em comparação direta ou indireta com bisfosfonatos orais, raloxifeno, calcitonina, estrógenos conjugados, teriparatida e placebo.

Alguns critérios de exclusão foram estabelecidos: revisões narrativas, estudos que incluíssem outras intervenções, estudos de biologia molecular ou ensaios pré-clínicos (com modelos animais), estudos de farmacocinética e farmacodinâmica, estudos de fase I ou II, estudos observacionais, relatos ou séries de casos, estudos sem comparador e estudos em subpopulações específicas (exemplo: pacientes asiáticas).

5.2.4 Revisores

Dois revisores realizaram a busca nas bases de dados utilizando a estratégia previamente definida e selecionaram os estudos para inclusão na revisão. Planejou-se, inicialmente, que, nos casos em que não houvesse consenso, um terceiro revisor seria consultado sobre a elegibilidade e ficaria responsável pela decisão final.

5.2.5 Avaliação do risco de viés

De acordo com as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde (31), os estudos incluídos na revisão foram analisados de acordo com cada questionário recomendado por tipo de estudo, permitindo a avaliação sistemática da “força” da evidência, principalmente na identificação de potenciais vieses e seus impactos na conclusão do estudo. Para avaliação do risco de viés de ECRs foi utilizada a ferramenta *Cochrane Risk of Bias Tool for Randomized Controlled Trials* – versão 2.0 (RoB 2.0). (142) Para avaliação do risco de viés de revisões sistemáticas utilizou-se o AMSTAR-2. (143)

As fichas de avaliação do risco de viés encontram-se no Anexo 5 deste documento.

5.2.6 Avaliação da qualidade da evidência

Ainda segundo as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde (31), sugere-se a ponderação de outros aspectos que podem aumentar ou diminuir a qualidade da evidência sobre o efeito de uma intervenção para um desfecho. Para tal foi utilizado o sistema *The Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation* (GRADE).

5.3 Resultados da busca realizada (eficácia e segurança)

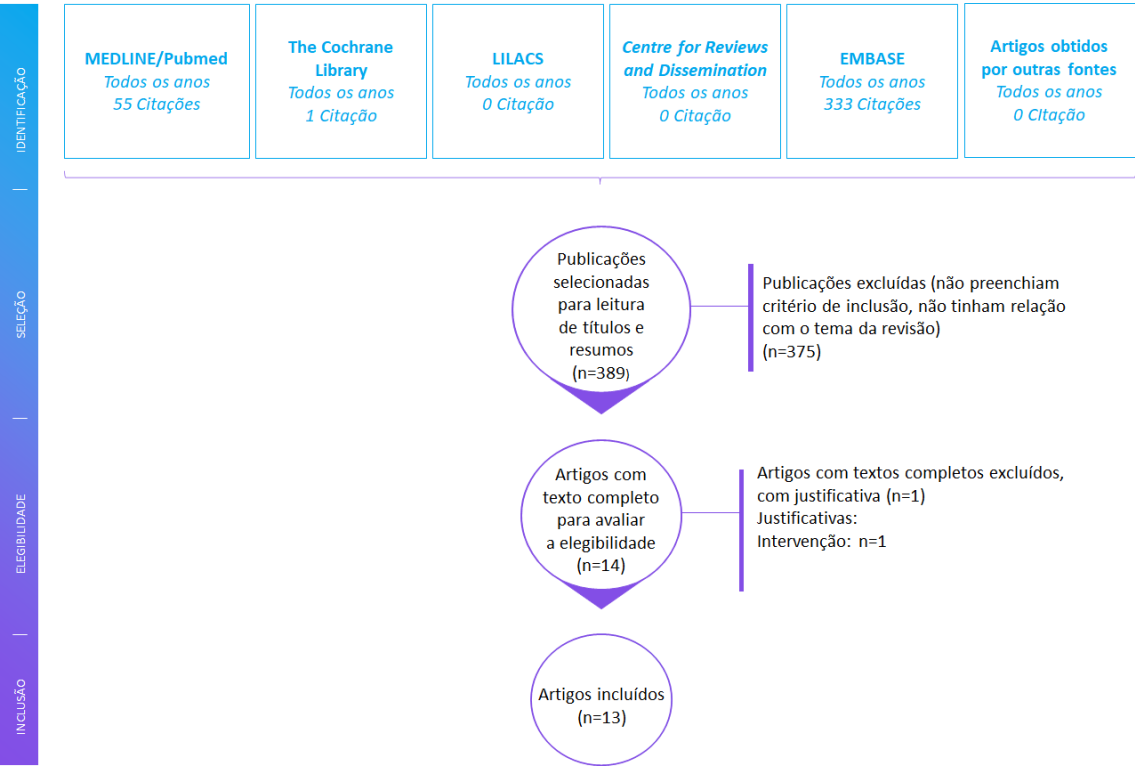
Após a realização da estratégia de busca nas bases de dados, 389 citações (incluindo duplicatas) foram localizadas. Aplicados os critérios de elegibilidade, dois revisores selecionaram 14 citações para leitura na íntegra. Destas, 13 citações foram selecionadas e incluídas na revisão (Figura 7; Tabela 7).

Os resultados encontram-se descritos ao longo do texto. Os resumos dos estudos estão apresentados na Tabela 25, na Tabela 26, na

Tabela 27 e na

Tabela 28.

Os estudos avaliados na íntegra e excluídos, assim como seus motivos para exclusão são apresentados no Anexo 4.



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

Figura 7. Fluxograma de seleção de estudos de eficácia e segurança.

Tabela 7. Estudos incluídos para análise.

Autor	Publicação	Ano	Referência
1. Cosman <i>et al.</i>	<i>Journal of Bone and Mineral Research</i>	2020	(127)
2. Ding <i>et al.</i>	<i>Osteoporosis International</i>	2020	(144)
3. Takada <i>et al.</i>	<i>Journal of Bone and Mineral Metabolism</i>	2020	(145)
4. Chavassieux <i>et al.</i>	<i>Journal of Bone and Mineral Research</i>	2019	(133)
5. Geusens <i>et al.</i>	<i>JBMR Plus</i>	2019	(134)
6. Tan <i>et al.</i>	<i>Menopause</i>	2019	(146)
7. Wen	<i>PLoS One</i>	2019	(147)
8. Cosman <i>et al.</i>	<i>Journal of Bone and Mineral Research</i>	2018	(131)
9. Cosman <i>et al.</i>	<i>Journal of Bone and Mineral Research</i>	2018	(130)
10. Lewiecki <i>et al.</i>	<i>Journal of Bone and Mineral Research</i>	2018	(132)
11. Langdahl <i>et al.</i>	<i>Lancet</i>	2017	(148)
12. Saag <i>et al.</i>	<i>The New England Journal of Medicine</i>	2017	(128)
13. Cosman <i>et al.</i>	<i>The New England Journal of Medicine</i>	2016	(129)

5.3.1 Descrição dos estudos selecionados

REVISÕES SISTEMÁTICAS COM META-ANÁLISE

Ding, 2020 (144)

Ding *et al.*, 2020 (144), conduziram uma revisão sistemática com meta-análise em rede Bayesiana com o objetivo de avaliar a eficácia e a segurança de dez medicamentos anti-osteoporóticos para o tratamento de mulheres com osteoporose na pós-menopausa.

A revisão de literatura foi conduzida nas bases de dados PubMed, EMBASE e Cochrane Library até 2 de março de 2019. Foram incluídos ECRs conduzidos em pacientes mulheres na pós-menopausa com osteoporose ou osteopenia, com duração de pelo menos 12 meses, comparando pelo menos uma intervenção ativa *versus* o placebo ou intervenções ativas entre elas, que mediram pelo menos um dos desfechos de interesse; e estudos em que as participantes receberam uma terapia adjuvante de vitamina D e/ou cálcio. Como critério de

exclusão foram adotados: estudos com proporção de participantes caucasianas inferior a 50% ou que não relataram a proporção de caucasianos; dados idênticos analisados em artigos publicados anteriormente; e que não relataram a prevalência de fraturas vertebrais entre as pacientes. Nessa revisão, as intervenções de interesse foram: romosozumabe, abaloparatida, teriparatida, hormônio da paratireoide, denosumabe, alendronato, risedronato, ibandronato, ácido zoledrônico e raloxifeno. Para fins dessa revisão sistemática apenas comparações entre romosozumabe, teriparatida, raloxifeno, alendronato, risedronato e placebo serão descritos.

Os desfechos de interesses foram risco de fratura clínica e fratura vertebral estratificados pela fratura vertebral prevalente (proporção de fratura prevalente no estudo $\geq 50\%$ e $< 50\%$) e segurança (interrupções devido aos EAs).

Foram incluídos 33 artigos, dos quais três avaliaram romosozumabe. (128,129,148)

Romosozumabe reduziu significativamente o risco de fraturas clínicas e vertebrais no subgrupo de pacientes com prevalência deste tipo de fratura em proporção de $\geq 50\%$ frente ao uso de alendronato (Tabela 8). Também foi observada uma redução significativa no risco de fraturas vertebrais para romosozumabe no subgrupo de pacientes com prevalência deste tipo de fratura em aproximadamente $\geq 50\%$ *versus* uso de risedronato e de raloxifeno. A comparação com placebo mostrou superioridade estatística para romosozumabe em todos os desfechos de eficácia. Para os demais desfechos e demais comparações, não foram reportadas diferenças significativas entre romosozumabe e os demais comparadores (Tabela 8).

Os autores sinalizaram que a heterogeneidade variou de 0% a 39,5% para o desfecho fratura clínica no subgrupo com proporção de pacientes com fratura vertebral prevalente $\geq 50\%$, de 0% a 38,5% no subgrupo com proporção de pacientes com fratura vertebral prevalente $< 50\%$ e entre 0 e 44,9% para segurança. Para o desfecho fratura vertebral, a heterogeneidade foi de 0% no subgrupo com proporção de pacientes com fratura vertebral prevalente $\geq 50\%$ e de 0% a 43,8% no subgrupo com proporção de pacientes com fratura vertebral prevalente $< 50\%$. Os valores do teste de inconsistência variaram de 0,31 a 0,55 para o desfecho fratura clínica em estudos com proporção de fratura vertebral prevalente $\geq 50\%$, de 0,13 a 0,88 para o desfecho fratura clínica em estudos com proporção de fratura vertebral prevalente $< 50\%$, de 0,24 a 0,88 para segurança, de 0,606 a 0,612 para o desfecho fratura vertebral em estudos com proporção de fratura vertebral prevalente $\geq 50\%$, e de 0,241 a 0,855 para o desfecho fratura vertebral em estudos com proporção de fratura vertebral prevalente $< 50\%$. Tais resultados indicam que não há inconsistência significativa na meta-análise.

Foi realizada uma análise de sensibilidade da meta-análise em rede para fratura clínica no subgrupo com proporção de fratura vertebral prevalente <50%, para segurança e para fratura vertebral no subgrupo com proporção de fratura vertebral prevalente <50%. Os resultados destas análises não diferiram dos obtidos na meta-análise. Não foram conduzidas análises de sensibilidade para os subgrupos com proporção de fratura vertebral prevalente $\geq 50\%$ dada a ausência de estudos de baixa qualidade e do pequeno tamanho amostral.

Tabela 8. Meta-análise de rede. Ding, 2020. (144)

Tratamentos	Fratura clínica		Fratura vertebral		Segurança – razão de risco (ICr 95%)
	Proporção de pacientes com fratura vertebral prevalente ≥50% - HR (ICr 95%)	Proporção de pacientes com fratura vertebral prevalente <50% - HR (ICr 95%)	Proporção de pacientes com fratura vertebral prevalente ≥50% - razão de risco (ICr 95%)	Proporção de pacientes com fratura vertebral prevalente <50% - razão de risco (ICr 95%)	
Romosozumabe <i>versus</i> alendronato	0,71 (0,49 a 0,97)	0,78 (0,53 a 1,2)	0,52 (0,31 a 0,86)	0,36 (0,16 a 0,81)	0,94 (0,71 a 1,2)
Romosozumabe <i>versus</i> risedronato	0,81 (0,45 a 1,3)	0,70 (0,45 a 1,2)	0,44 (0,20 a 0,96)	0,50 (0,15 a 1,8)	0,96 (0,71 a 1,3)
Teriparatida <i>versus</i> romosozumabe	0,79 (0,49 a 1,4)	0,98 (0,56 a 1,7)	1,1 (0,47 a 2,5)	0,76 (0,23 a 2,3)	1,2 (0,88 a 1,7)
Romosozumabe <i>versus</i> raloxifeno	0,61 (0,31 a 1,0)	0,79 (0,54 a 1,2)	0,40 (0,17 a 0,92)	0,44 (0,20 a 1,0)	0,84 (0,61 a 1,2)
Romosozumabe <i>versus</i> placebo	0,49 (0,29 a 0,75)	0,67 (0,47 a 0,95)	0,28 (0,13 a 0,57)	0,24 (0,12 a 0,50)	0,93 (0,69 a 1,2)

HR: *hazard ratio*; ICr: intervalo de credibilidade. Valores em negrito apresentaram significância estatística.

Wen, 2020 (147)

Wen *et al.*, 2019 (147), conduziram uma revisão sistemática com meta-análise em rede com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança de 15 anti-osteoporóticos¹ na prevenção primária e na prevenção secundária de fraturas em mulheres com osteoporose na pós-menopausa.

A revisão de literatura foi conduzida nas bases de dados PubMed, EMBASE e Cochrane Library até 17 de abril de 2019. Foram incluídos ECRs conduzidos em pacientes mulheres na pós-menopausa com osteoporose ou osteopenia; que compararam pelo menos uma intervenção ativa *versus* placebo ou intervenções ativas entre elas; que mediram pelo menos um dos desfechos de interesse; e estudos em que as participantes receberam uma terapia adjuvante de vitamina D e/ ou cálcio. Como critério de exclusão foram adotados: mulheres que sofriam de qualquer forma secundária de osteoporose; estudos formados com maioria de participantes asiática; com proporção de participantes caucasianas inferior a 50%; ou dados idênticos analisados em artigos publicados anteriormente. Os estudos em prevenção primária foram aqueles com T-score entre -1 e -2,5 e sem presença de fratura osteoporótica prévia. Os estudos em prevenção secundária foram aqueles com T-score <-2,5 e com presença de pelo menos uma fratura osteoporótica prévia.

Os desfechos de interesse foram eficácia (novas fraturas vertebrais e não vertebrais) e segurança (tolerabilidade, ou seja, suspensão por EAs; e aceitabilidade, ou seja, descontinuação do estudo por qualquer causa).

Para fins dessa revisão sistemática, apenas comparações entre romosozumabe, teriparatida, raloxifeno, alendronato, risedronato e placebo serão descritos.

Foram incluídos 57 artigos, dos quais três avaliaram romosozumabe. (128,129,148) Com base na definição adotada na meta-análise, os estudos de romosozumabe foram considerados de prevenção secundária.

O uso de romosozumabe levou a uma redução significativa no risco de fraturas vertebrais frente ao uso de placebo, alendronato, raloxifeno ou risedronato. Romosozumabe não diferiu significativamente dos demais comparadores tanto para o risco de fraturas vertebrais quanto para os demais desfechos, exceto placebo e raloxifeno para desfecho fraturas não vertebrais

¹ abaloparatida, alendronato, bazedoxifeno, denosumabe, ibandronato, lasofoxifeno, hormônio da paratireoide, raloxifeno, risedronato, romosozumabe, ranelato de estrôncio, teriparatida, ácido zoledrônico e placebo

(Tabela 9). Destaca-se que a inconsistência variou de 0,051 a 0,999 (p-valor). Tais resultados indicam que não há inconsistência significativa na meta-análise. A heterogeneidade variou de 0% a 45,7% para fraturas vertebrais, de 0% a 29,3% para fraturas não vertebrais, de 0% a 44,8% para tolerabilidade e de 0% a 55,8% para aceitabilidade, indicando heterogeneidade substancial (>50%) apenas para aceitabilidade.

Tabela 9. Meta-análise em rede para os desfechos na prevenção secundária. Wen, 2019. (147)

Tratamentos	Fraturas vertebrais – razão de risco (ICr 95%)	Fraturas não vertebrais - HR (ICr 95%)	Tolerabilidade – razão de risco (ICr 95%)	Aceitabilidade – razão de risco (ICr 95%)
Romosozumabe versus alendronato	0,49 (0,37 a 0,62)	0,85 (0,70 a 1,0)	0,92 (0,68 a 1,2)	1,1 (0,96 a 1,3)
Romosozumabe versus risedronato	0,51 (0,36 a 0,75)	0,98 (0,73 a 1,3)	0,97 (0,71 a 1,3)	1,2 (1,0 a 1,4)
Teriparatida versus romosozumabe	0,86 (0,56 a 1,3)	0,91 (0,67 a 1,3)	1,2 (0,86 a 1,7)	0,90 (0,75 a 1,1)
Romosozumabe versus raloxifeno	0,44 (0,30 a 0,66)	0,66 (0,44 a 0,97)	0,82 (0,59 a 1,2)	1,2 (0,99 a 1,4)
Romosozumabe versus placebo	0,30 (0,23 a 0,41)	0,69 (0,56 a 0,84)	0,94 (0,71 a 1,3)	1,0 (0,92 a 1,2)

HR: *hazard ratio*; ICr: intervalo de credibilidade. Valores em negrito apresentaram significância estatística.

Os resultados da análise fatorial dos valores da superfície sob a curva de classificação cumulativa (SUCRA) demonstrou que o tratamento com risedronato apresentou maior pontuação de segurança do que a sua pontuação de eficácia, enquanto as pontuações de eficácia do romosozumabe, teriparatida foram maiores do que as suas pontuações de segurança (Figura 8).

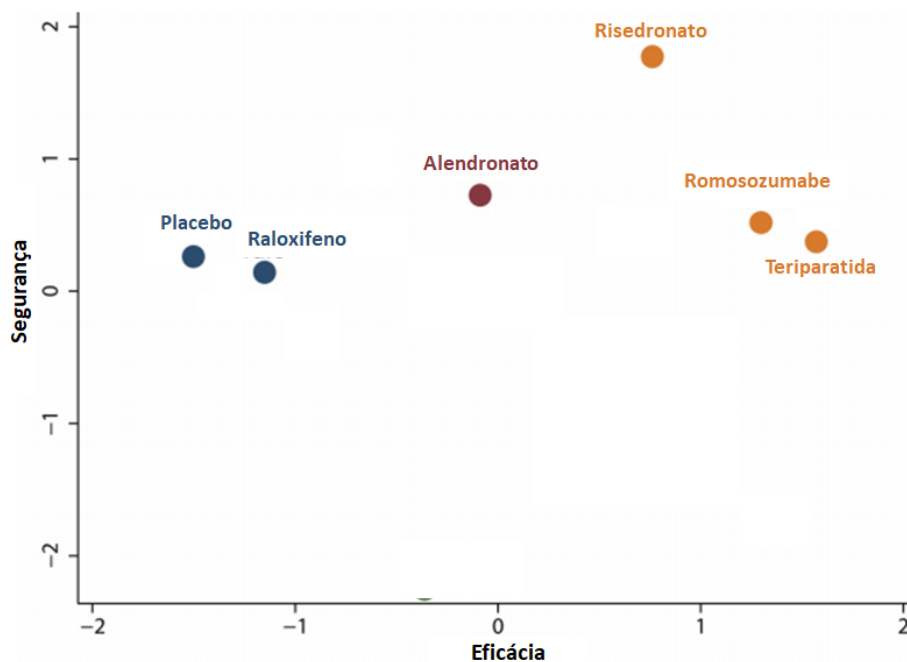


Figura 8. Gráfico de classificação agrupada das intervenções medicamentosas para prevenção secundária de fraturas osteoporóticas. Wen, 2019. (147)

Assim, conclui-se que romosozumabe como terapia de prevenção secundária de fraturas osteoporóticas em mulheres com osteoporose na pós-menopausa reduz significativamente o risco de fraturas vertebrais quando comparado a placebo, raloxifeno, risedronato e alendronato. Além disso, romosozumabe foi estatisticamente similar a teriparatida para esse desfecho e similar a todos os comparadores para fraturas não vertebrais, aceitabilidade e tolerabilidade.

Tan, 2019 (146)

Tan *et al.*, 2019 (146), conduziram uma revisão sistemática com meta-análise em rede com o objetivo de avaliar a eficácia e a segurança de 12 agentes farmacológicos no tratamento da osteoporose em mulheres pós-menopáusicas.

A revisão de literatura foi conduzida nas bases de dados PubMed, EMBASE, Cochrane *Library* e Google Scholar até 16 de julho de 2018. Foram incluídos ECRs conduzidos em pacientes mulheres na pós-menopausa com osteoporose estabelecida; que comparassem uma ou mais

intervenções de interesse mútuo ou *versus* placebo (as intervenções foram: abaloparatida, teriparatida, romosozumabe, denosumabe, ácido zoledrônico, alendronato de sódio, risedronato sódico, etidronato, ranelato de estrôncio, lasofoxifeno e cloridrato de raloxifeno); que mediram pelo menos um dos desfechos de interesse; e estudos em que os participantes do estudo receberam um suplemento diário de cálcio com ou sem vitamina D. Como critério de exclusão foram adotados: estudos que também envolveram homens ou mulheres que não estavam na menopausa; que também envolveram participantes com baixa DMO, mas sem osteoporose estabelecida; mulheres com qualquer forma secundária de osteoporose; dados de pesquisa oriundos de artigos publicados anteriormente e análise de subgrupo; e dados válidos que não se encontravam disponíveis para a meta-análise de rede.

Os desfechos de interesse foram a novas fraturas vertebrais, não vertebrais, fraturas clínicas e a segurança (EAs e EAs graves). Para fins desta revisão sistemática apenas comparações entre romosozumabe, teriparatida, alendronato, risedronato, raloxifeno e placebo serão descritos.

Foram incluídos 21 artigos, dos quais três avaliaram romosozumabe. (128,129,148)

O uso de romosozumabe levou a redução significativa do risco de fraturas vertebrais quando comparado ao alendronato e placebo. Frente a esses comparadores, romosozumabe também apresentou riscos significativamente menores de fraturas clínicas. Também se observou que romosozumabe reduziu o risco de fraturas clínicas em 57% quando comparado ao risedronato. Não foram observadas diferenças significativas entre romosozumabe e os demais comparadores e desfechos avaliados (Tabela 10).

Tabela 10. Meta-análise de rede para os desfechos avaliados. Tan, 2019. (146)

Razão de risco (IC 95%)	Fraturas vertebrais	Fraturas não-vertebrais	Fraturas clínicas	EAs	EAs graves
Teriparatida versus romosozumabe	0,84 (0,41 a 1,72)	0,79 (0,50 a 1,24)	1,15 (0,73 a 1,80)	1,01 (0,97 a 1,04)	1,07 (0,87 a 1,32)
Romosozumabe versus alendronato	0,47 (0,29 a 0,74)	0,81 (0,59 a 1,10)	0,74 (0,63 a 0,86)	0,98 (0,95 a 1,00)	0,96 (0,86 a 1,06)
Romosozumabe versus risedronato	0,64 (0,30 a 1,38)	1,02 (0,60 a 1,73)	0,43 (0,23 a 0,79)	0,99 (0,97 a 1,01)	1,04 (0,89 a 1,22)

Romosozumabe versus raloxifeno	0,51 (0,24 a 1,07)	0,83 (0,51 a 1,35)	-	-	-
Romosozumabe versus placebo	0,30 (0,18 a 0,50)	0,76 (0,55 a 1,05)	0,68 (0,57 a 0,83)	1,00 (0,98 a 1,01)	1,03 (0,92 a 1,17)

IC: intervalo de confiança; EA: evento adverso. Valores em negrito apresentaram significância estatística.

A Tabela 11 apresenta a classificação SUCRA. Nessa análise, romosozumabe apresentou a probabilidade de ser o terceiro melhor tratamento para o desfecho fratura vertebral e o segundo melhor tratamento para fratura clínica e EAs.

A análise de sensibilidade da meta-análise em rede foi conduzida usando três métodos diferentes e seus resultados foram similares aos da meta-análise em rede.

A heterogeneidade (Tau^2) foi $\leq 0,0747$ e os p-valores para inconsistência variaram de 0,097 a 0,941. Tais resultados indicam baixa heterogeneidade e ausência de inconsistência.

Assim, conclui-se que romosozumabe é capaz de reduzir significativamente o risco de fraturas vertebrais, não vertebrais e clínicas quando comparado ao alendronato, reduzindo também o risco de fraturas clínicas frente a risedronato no tratamento de mulheres com osteoporose na pós-menopausa. Ainda, romosozumabe não diferiu dos demais comparadores para os desfechos avaliados nesta meta-análise.

Tabela 11. Valores SUCRA e de ranqueamento em ordem decrescente da meta-análise de rede. Tan, 2019. (146)

	Novas fraturas vertebrais		Fraturas não vertebrais		Fraturas clínicas		EAs		EAs graves	
Tratamento	SUCRA	Ranking	SUCRA	Ranking	SUCRA	Ranking	SUCRA	Ranking	SUCRA	Ranking
Abaloparatida	97,6	1	84,3	2	68,2	4	33,9	8	51,7	5
Alendronato	29,7	10	24,5	11	26,6	7	22,1	9	26,7	9
Denosumabe	54,1	6	78,1	3	74,5	3	80,1	1	45,4	7
Etidronato	54,2	5	—	—	—	—	—	—	—	—
Lasofoxifeno (0,25 mg/d)	21,3	12	32,0	8	—	—	53,1	5	31,3	8
Lasofoxifeno (0,50 mg/d)	35,0	8	54,5	7	—	—	36,8	7	63,8	4
Placebo	2,6	13	14,8	12	16,3	8	74,5	3	64,8	3
Raloxifeno	34,9	9	31,4	9	—	—	—	—	—	—
Risedronato	50,9	7	55,8	5	1,7	9	44,6	6	69,4	2
Romosozumabe	78,2	3	55,0	6	76,4	2	80,0	2	46,0	6
Ranelato de estrôncio	29,0	11	27,4	10	51,6	6	—	—	—	—
Teriparatida	84,6	2	84,7	1	53,8	5	57,4	4	21,5	10
Ácido zoledrônico	78,0	4	57,5	4	80,8	1	17,6	10	79,5	1

SUCRA: superfície sob a análise da curva de classificação cumulativa; EAs: efeitos adversos.

ESTUDO STRUCTURE

Langdahl, 2017 (148)

Langdahl *et al.*, 2017 (148), publicaram um ECR multicêntrico, aberto, de fase III com o objetivo de comparar os efeitos do romosozumabe *versus* tratamento com teriparatida por 12 meses em mulheres com osteoporose na pós-menopausa em transição da terapia com bisfosfonatos.

Foram elegíveis pacientes mulheres pós-menopáusicas atendidas em contexto ambulatorial (idade ≥ 55 a ≤ 90 anos na randomização) que receberam terapia com bisfosfonatos oral na dose aprovada para a indicação por pelo menos três anos antes da triagem e alendronato (70 mg semanais ou equivalente) no ano imediatamente anterior à triagem. As pacientes tinham histórico de fratura não vertebral após a idade 50 anos ou fratura vertebral; osteoporose documentada por um T-score na DMO de -2,5 ou inferior no quadril total, colo femoral ou coluna lombar avaliados pela absorciometria por raios-X com dupla energia. Foram excluídas as pacientes que tivessem usado recentemente outros agentes que afetassem o metabolismo ósseo; que tivessem concentração sérica de 25-hidroxivitamina D menor que 50 nmol/L; com histórico de doença metabólica ou óssea ou outra doença/ condição conhecida por afetar a massa óssea.

As pacientes foram randomizadas na proporção de 1:1 de forma aberta para receber um ciclo de 12 meses:

- Romosozumabe 210 mg, administrado por via subcutânea na forma de injeções de 70 mg cada (total de três injeções) aplicadas mensalmente por um profissional de saúde;
- Teriparatida 20 μ g, entregue em um dispositivo de caneta pré-montado disponível comercialmente. As pacientes se autoadministraram diariamente o medicamento por via subcutânea durante 12 meses e foram solicitadas a devolver todos os dispositivos utilizados.

Destaca-se que apesar do estudo ser aberto, os investigadores que avaliaram os desfechos de eficácia se mantiveram cegos à alocação do tratamento.

O desfecho primário foi a variação percentual a partir do *baseline* na DMO no quadril total avaliado pela absorciometria por raios-X com dupla energia durante 12 meses (média do sexto e do décimo segundo mês). O desfecho secundário foi a variação percentual a partir do *baseline* na DMO no quadril total, colo femoral e vértebra lombar, avaliados pela absorciometria por

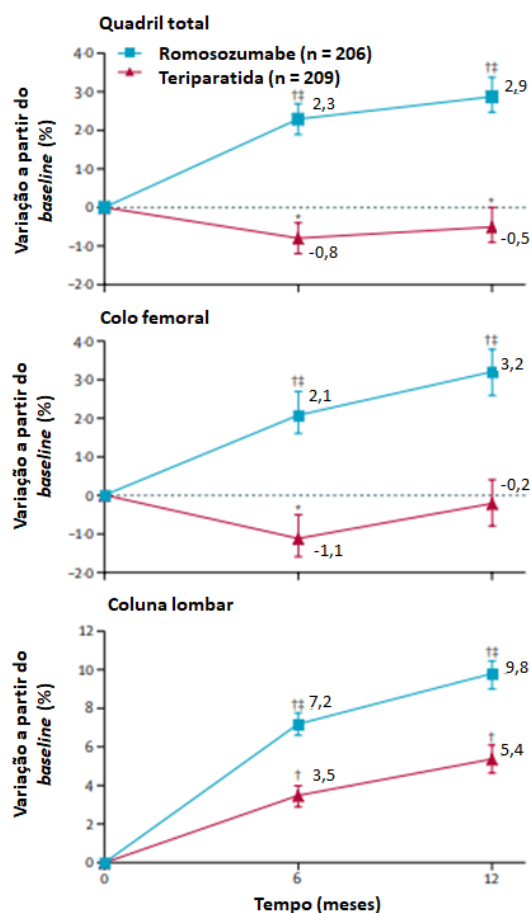
raios-X com dupla energia nos meses seis e 12; a variação percentual na força estimada do quadril a partir do *baseline* por análise de elemento finito nos meses seis e 12; e variação percentual a partir do *baseline* na DMO volumétrica total por tomografia computadorizada quantitativa no quadril nos meses seis e 12. A variação percentual da renovação óssea, pelos marcadores propeptídeo amino-terminal do procolágeno tipo 1 (P1NP) e telopeptídeo C-terminal (CTX), a partir do *baseline* foi um desfecho exploratório. A segurança também foi um desfecho avaliado.

No total, 436 pacientes foram randomizadas aleatoriamente para o grupo romosozumabe (n= 218) ou teriparatida (n= 218). Destas pacientes, 198 (91%) no grupo romosozumabe e 200 (92%) no grupo teriparatida completaram o estudo. Foram incluídas na análise primária de eficácia, 206 pacientes no grupo romosozumabe e 209 no grupo teriparatida. As características de *baseline* foram similares entre os grupos. Das pacientes incluídas, apenas uma no grupo teriparatida não apresentava fratura prévia.

A variação percentual média a partir do *baseline* na DMO do quadril total até o décimo segundo mês foi de 2,6% (IC 95%: 2,2 a 3,0) no grupo romosozumabe e de -0,6% (IC 95%: -1,0 a -0,2) no grupo teriparatida (diferença média entre os grupos: 3,2% [IC 95%: 2,7 a 3,8]; p-valor <0,0001). Resultados semelhantes foram obtidos na análise por protocolo:

- romosozumabe: 2,5% (IC 95%: 2,1 a 2,9);
- teriparatida: -0,8% (IC 95%: -1,2 a -0,3);
- diferença média entre os grupos: 3,3% (IC 95%: 2,7 a 3,9); p-valor <0,0001.

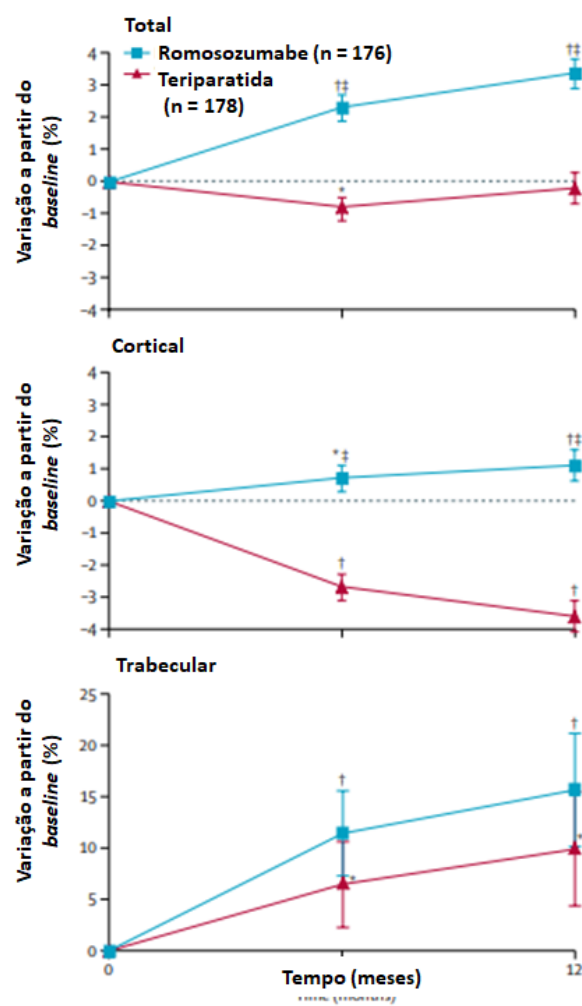
Quanto aos desfechos secundários de eficácia, a variação percentual média a partir do *baseline* na DMO no quadril total, colo femoral e vértebra lombar foi significativamente maior no grupo romosozumabe *versus* teriparatida no sexto e décimo segundo mês (Figura 9).



IC: intervalo de confiança; DMO: densidade mineral óssea. Os dados foram calculados pela média dos mínimos quadrados e IC 95%. * p-valor <0,05 versus baseline. † p-valor <0,0001 versus baseline. ‡ p-valor <0,0001 versus teriparatida.

Figura 9. Alteração percentual a partir do *baseline* na DMO areal no quadril total, colo femoral e vértebra lombar avaliado pela absorciometria por raios-X com dupla energia. Langdahl, 2017. (148)

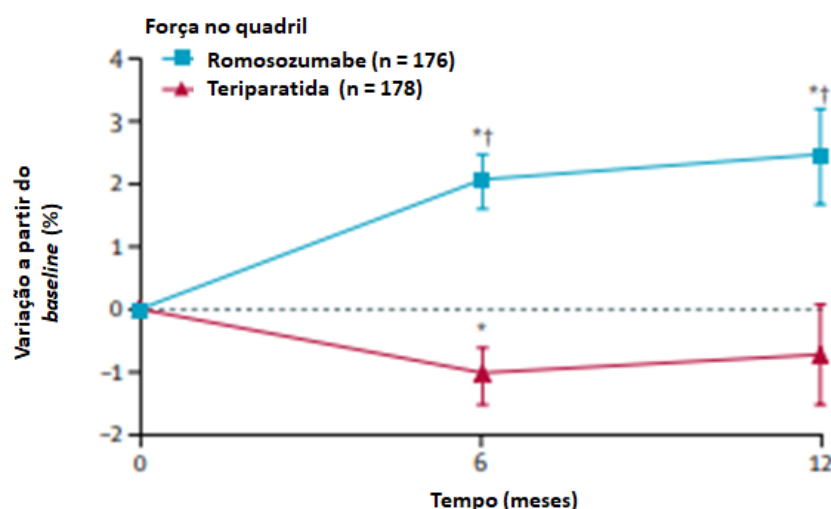
Em adição, foram observados ganhos significativamente maiores na DMO volumétrica cortical e integral a favor do grupo romosozumabe no sexto e décimo segundo mês (Figura 10). A DMO volumétrica trabecular aumentou significativamente a partir do *baseline* em ambos os grupos de tratamento (Figura 10).



IC: intervalo de confiança; DMO: densidade mineral óssea. Os dados foram calculados pela média dos mínimos quadrados e IC 95%. * p-valor <0,05 *versus baseline*. † p-valor <0,0001 *versus baseline*. ‡ p-valor <0,0001 *versus teriparatida*.

Figura 10. Alteração percentual a partir do *baseline* na DMO volumétrica do quadril total, cortical e trabecular avaliado por tomografia computadorizada quantitativa. Langdahl, 2017. (148)

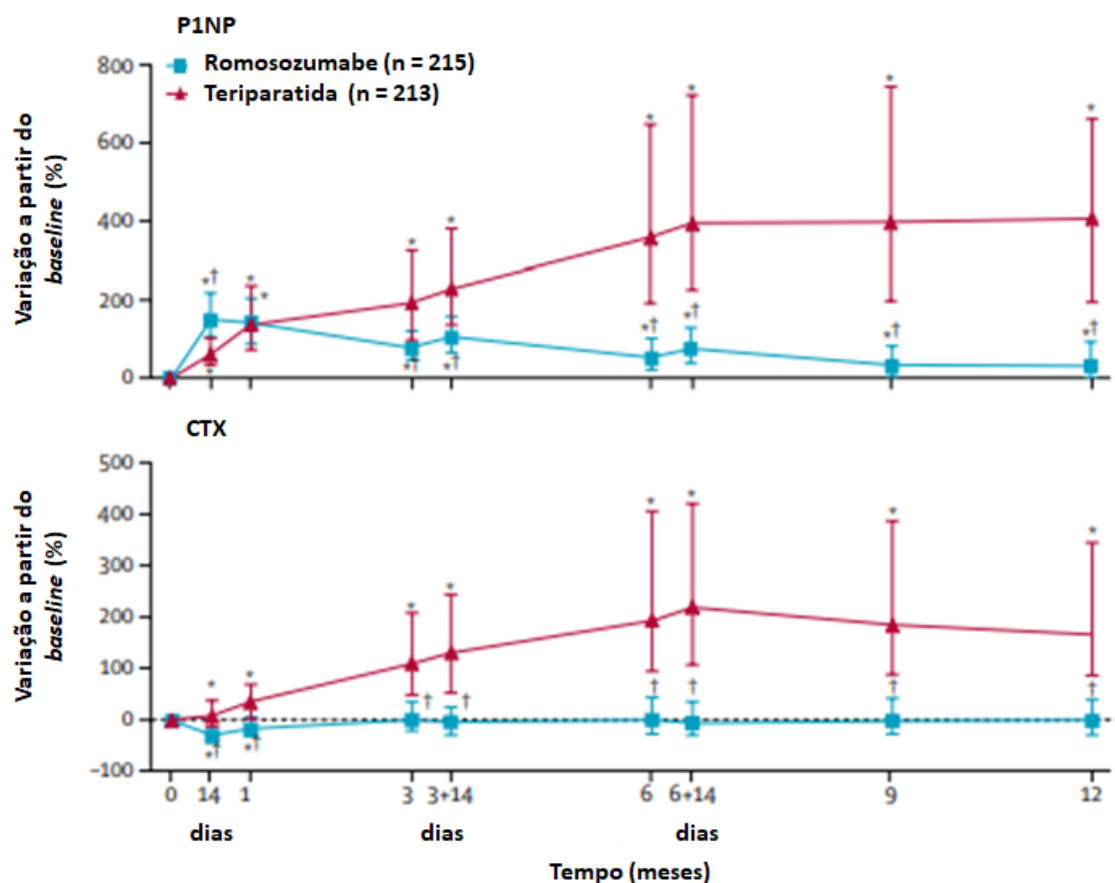
Foram observadas maiores variações percentuais na força do quadril a partir do *baseline* (estimada por análise de elemento finito) a favor do grupo romosozumabe *versus* teriparatida no sexto mês (2,1% *versus* -1,0%, respectivamente) e no décimo segundo mês (2,5% *versus* -0,7%, respectivamente; p-valor <0,0001) (Figura 11).



IC: intervalo de confiança. Os dados foram calculados pela média dos mínimos quadrados e IC 95%. * p-valor <0,0001 *versus baseline*. † p-valor <0,0001 *versus teriparatida*.

Figura 11. Alteração percentual a partir do *baseline* na força estimada do quadril por análise de elementos finitos. Langdahl, 2017. (148)

As concentrações do marcador P1NP aumentaram significativamente após primeira dose de romosozumabe em comparação com o grupo teriparatida (Figura 12). Tais concentrações atingiram o pico no primeiro mês e, em seguida, voltaram gradualmente para os valores basais durante os 12 meses de tratamento com romosozumabe. O marcador de reabsorção óssea CTX diminuiu rapidamente após a primeira dose de romosozumabe e retornou aos valores basais no terceiro mês, mantendo-se assim até o décimo segundo mês. Houve aumentos transitórios no P1NP e reduções no CTX no grupo romosozumabe quando as concentrações foram avaliadas duas semanas após a infusão das doses no terceiro e sexto mês (Figura 12). Por outro lado, no grupo tratado com teriparatida as concentrações de P1NP e CTX aumentaram durante os seis primeiros meses de tratamento, com subsequente estabilização (P1NP) ou diminuição (CTX) durante o curso da terapia, permanecendo significativamente mais alto do que os valores basais durante os seis meses subsequentes de tratamento. As concentrações de PINP e CTX foram significativamente maiores em pacientes do grupo teriparatida *versus* romosozumabe em todos os pontos de tempo medidos entre o terceiro e décimo segundo mês.



P1NP: propeptídeo amino-terminal do procolágeno tipo 1; CTX: telopeptídeo C-terminal. Os dados foram apresentados como mediana e intervalo interquartil. * p-valor <0,0001 *versus baseline*. † p-valor <0,0001 *versus teriparatida*.

Figura 12. Alteração percentual a partir do *baseline* no P1NP e CTX. Langdahl, 2017. (148)

A população de segurança foi composta por 432 pacientes (romosozumabe: 218 e teriparatida: 214) que receberam pelo menos uma dose dos tratamentos. A proporção de pacientes com EAs foi de 75% no grupo romosozumabe e de 69% no grupo teriparatida. Seis (3%) pacientes no grupo romosozumabe e 12 (6%) pacientes no grupo teriparatida tiveram EAs que levaram à descontinuação da terapia (Tabela 12).

Os EAs graves foram relatados em 17 (8%) pacientes no grupo romosozumabe e em 23 (11%) no grupo teriparatida; porém nenhum foi avaliado pelo investigador como relacionado ao tratamento. Os EAs graves relatados por mais de uma paciente, em ambos os grupos, foram: fibrilação atrial (duas [<1%] pacientes do grupo romosozumabe), pneumonia e dor abdominal (cada um relatado por duas [<1%] pacientes no grupo teriparatida). As fraturas foram relatadas em 15 pacientes; sete (3%) tiveram sete fraturas no grupo romosozumabe (colo femoral, pé [duas], costela [duas], esterno e ulna) e oito (4%) tiveram nove fraturas no grupo da teriparatida

(úmero, pé, antebraço, púbis [duas], rádio [três] e tíbia). Em adição, houve uma morte em cada grupo de tratamento, porém sem relação com os tratamentos.

Tabela 12. Desfechos de segurança. Langdahl, 2017. (148)

N (%)	Romosozumabe (n = 218)	Teriparatida (n = 214)
Todos os EAs	164 (75%)	148 (69%)
EAs		
Nasofaringite *	28 (13%)	22 (10%)
Artralgia *	22 (10%)	13 (6%)
Hipercalcemia *	2 (<1%)	22 (10%)
Reação no local da injeção †	17 (8%)	6 (3%)
Hipocalcemia ‡	3 (1%)	0
EAs graves	17 (8%)	23 (11%)
EAs que levaram à descontinuação do tratamento §	6 (3%)	12 (6%)
Óbitos	1 (<1%)	1 (<1%)

* Eventos relatados como 10% ou mais em qualquer grupo de tratamento.

† Relatado como diferentes tipos de reações no local da injeção, sendo a dor no local da injeção o EA mais frequente no grupo do romosozumabe.

‡ Incluiu eventos relatados como hipocalcemia e diminuição da concentração de cálcio no sangue.

§ Os EAs que levaram à descontinuação do tratamento em cada grupo foram tipos de eventos únicos sem um padrão particular.

¶ Houve duas mortes durante o ensaio não relacionadas ao medicamento sob investigação; uma participante com leucemia no grupo romosozumabe teve uma hemorragia e um participante no grupo da teriparatida teve uma hemorragia gastrointestinal.

EAs: eventos adversos.

As reações no local da injeção foram relatadas por 17 (8%) pacientes no grupo romosozumabe e seis (3%) no grupo teriparatida. A maioria das reações foi considerada de grau leve e nenhuma foi julgada como grave. Uma paciente interrompeu o romosozumabe no estudo no dia 180, devido à ocorrência de eritema no local da injeção, prurido e inchaço, sendo este EA relatado como grave e considerado relacionado ao romosozumabe pela avaliação do investigador. Três (1%) EAs não graves de hipocalcemia foram relatados no grupo romosozumabe, dois dos quais foram assintomáticos (detectado apenas bioquimicamente) e um em associação com queixas de constipação e astenia após a segunda dose de romosozumabe; seis pacientes tiveram leve diminuição no cálcio que foi detectado através de avaliação laboratorial (anormalidades de grau

1 definidas como abaixo do intervalo de referência normal, mas não inferior a 2,0 mmol/L), mas não foram relatados como EAs. No grupo teriparatida, não houve relatos de hipocalcemia e 22 (10%) pacientes tiveram hipercalcemia (de grau 1). Nenhum caso de osteonecrose da mandíbula ou fratura femoral atípica foi relatado em qualquer grupo.

Todas os pacientes do grupo romosozumabe tiveram resultados negativos para anticorpos pré-existent contra romosozumabe. Das 210 pacientes com resultados pós-*baseline*, 37 (17%) foram positivas para os anticorpos de ligação após o *baseline* em, pelo menos, uma visita; 16 (43%) desses casos foram transitórios (ou seja, resultados foram negativos na última determinação no estudo). Não foram detectados os anticorpos neutralizantes durante o período de 12 meses de estudo. A presença de anticorpos não pareceu afetar a eficácia ou segurança do romosozumabe.

Takada, 2020 (145) – análise *post hoc*

Takada *et al.*, 2020 (145), realizaram uma análise *post-hoc* do ensaio STRUCTURE (148) com o objetivo de investigar a associação entre o marcador de formação óssea P1NP e a DMO em mulheres com osteoporose na pós-menopausa em transição da terapia com bisfosfonatos para receber romosozumabe ou teriparatida.

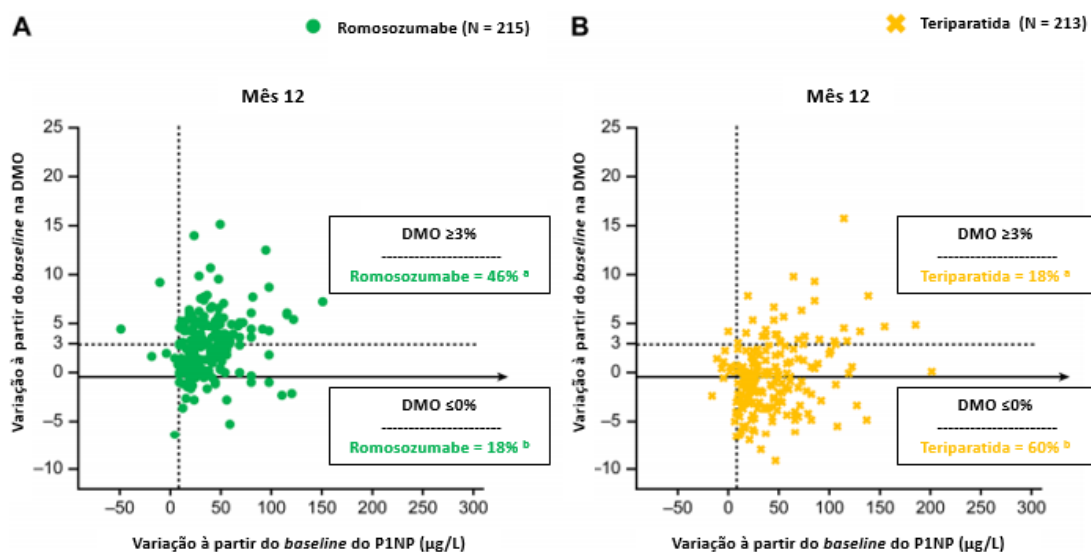
O nível do P1NP aumentou rapidamente duas semanas após a primeira dose no grupo romosozumabe, com um aumento inicial que foi significativamente maior do que no grupo teriparatida. No grupo romosozumabe, as concentrações máximas de P1NP foram atingidas no primeiro mês e diminuiu gradualmente ao longo de 12 meses de tratamento em direção às concentrações de *baseline*. Por outro lado, as concentrações de P1NP no grupo teriparatida aumentaram no primeiro mês e este aumento foi mais pronunciado no sexto mês, permanecendo elevado a cada visita subsequente. Entre os pacientes da análise primária de eficácia com a presença de dados de P1NP no *baseline* e no primeiro mês, foi observado que 95% (191/202) dos pacientes no grupo romosozumabe e 91% (183/201) no grupo teriparatida tiveram um aumento no P1NP >10 µg/L no primeiro mês.

No décimo segundo mês, a maioria dos pacientes, em ambos os grupos, romosozumabe [quadril total: 162/197 [82%] e coluna lombar: 191/197 [97%]] e teriparatida (coluna lombar: 176/201 [88%]) tiveram aumentos na DMO em relação ao *baseline*, exceto para DMO do quadril total (84/202 [42%]) em pacientes tratados com teriparatida. Além disso, no décimo segundo mês, a diferença da variação percentual média a partir do *baseline* da DMO do quadril total foi

significativamente maior no grupo romosozumabe *versus* teriparatida (p-valor <0,0001), com os resultados favoráveis ao grupo romosozumabe. As variações percentuais médias a partir do *baseline* na DMO para o quadril total, coluna lombar e colo femoral (dados não mostrados) foram significativamente maiores no grupo do romosozumabe *versus* teriparatida no sexto e décimo segundo mês (p-valor <0,0001 em ambos os pontos de tempo).

Entre os pacientes que apresentaram mudança no P1NP >10 µg/L a partir do *baseline* no primeiro mês; 46% no grupo romosozumabe mostrou um aumento na DMO ≥3% no quadril total, no décimo segundo mês, (38% no sexto mês) *versus* 18% dos pacientes tratados com teriparatida no décimo segundo mês (10% no sexto mês; Figura 13). Da mesma forma, para a coluna lombar, 91% dos pacientes tratados com romosozumabe demonstraram um aumento subsequente na DMO ≥3% no décimo segundo mês (82% no sexto mês) *versus* 66% dos pacientes tratados com teriparatida no mesmo período (52% no sexto mês; Figura 14).

Apesar do aumento nos níveis de P1NP >10 µg/L no primeiro mês, 60% e 12% dos pacientes tratados com teriparatida não apresentaram aumento (ou seja, ≤0%) na DMO do quadril total e da coluna lombar, respectivamente, no décimo segundo mês. Em contraste, apenas 18% e 3% dos pacientes tratados com romosozumabe, que apresentaram aumento do P1NP >10 µg/L a partir do *baseline*, não exibiram aumento concomitante na DMO do quadril total e da coluna lombar, respectivamente, no décimo segundo mês (Figura 13 e Figura 14). Resultados semelhantes foram observados quando a resposta do P1NP foi avaliada como um indicador de resposta para a DMO no terceiro mês.



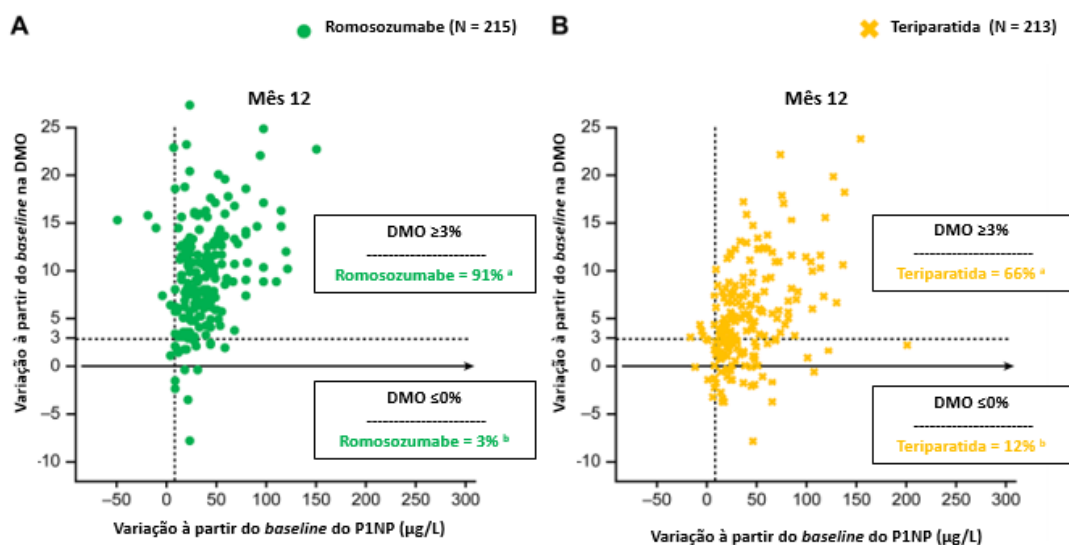
^a Pacientes com aumento do P1NP a partir do *baseline* que foi >10 µg/L no primeiro mês e que tiveram um aumento subsequente na DMO ≥3% a partir do *baseline*.

^b Pacientes com aumento do P1NP a partir do *baseline* que foi >10 µg/L no primeiro mês e que tiveram uma diminuição subsequente ou nenhuma alteração na DMO ≥3% a partir do *baseline*.

Número (N) de pacientes no conjunto primário de eficácia para o desfecho marcador de remodelação óssea (P1NP), ou seja, os pacientes deveriam ter os níveis de P1NP (no *baseline* e primeiro mês), bem como com as avaliações na DMO (no *baseline* e décimo segundo mês).

DMO: densidade mineral óssea; P1NP: propeptídeo amino terminal do procólágeno Tipo 1.

Figura 13. Quadril total: aumento na DMO ≥ 3% no décimo segundo mês em pacientes com aumento no P1NP a partir do *baseline* >10 µg/L no primeiro mês com (A) romosozumabe e (B) teriparatida. Takada, 2020. (145)



^a Pacientes com aumento do P1NP a partir do *baseline* que foi >10 µg/L no primeiro mês e que tiveram um aumento subsequente na DMO ≥3% a partir do *baseline*.

^b Pacientes com aumento do P1NP a partir do *baseline* que foi >10 µg/L no primeiro mês e que tiveram uma diminuição subsequente ou nenhuma alteração na DMO ≥3% a partir do *baseline*.

Número (N) de pacientes no conjunto primário de eficácia para o desfecho marcador de remodelação óssea (P1NP), ou seja, os pacientes deveriam ter os níveis de P1NP (no *baseline* e primeiro mês), bem como com as avaliações na DMO (no *baseline* e décimo segundo mês).

DMO: densidade mineral óssea; P1NP: propeptídeo amino terminal do procólágeno Tipo 1.

Figura 14. Coluna lombar: aumento na DMO ≥ 3% no décimo segundo mês em pacientes com aumento no P1NP a partir do *baseline* >10 µg/L no primeiro mês com (A) romosozumabe e (B) teriparatida. Takada, 2020. (145)

ESTUDO ARCH

Saag, 2017 (128)

Saag *et al.*, 2017 (128), publicaram um ECR duplo-cego e de fase III, com o objetivo de avaliar a eficácia do tratamento com romosozumabe seguido de transição com alendronato em comparação com o tratamento com alendronato isoladamente na redução do risco de fratura entre mulheres na pós-menopausa com osteoporose e com fratura prévia.

Foram consideradas elegíveis pacientes mulheres pós-menopáusicas em atendimento ambulatorial (idade ≥55 a ≤90 anos na randomização) que atendiam a pelo menos um dos seguintes critérios: um T-score da DMO ≤-2,5 no quadril total ou colo femoral e com uma ou mais fraturas vertebrais moderadas ou graves ou duas ou mais fraturas vertebrais leves; ou um T-score da DMO ≤-2,0 no quadril total ou colo femoral e com duas ou mais fraturas vertebrais moderadas ou graves ou uma fratura sustentada do fêmur proximal de três a 24 meses antes da randomização. Foram excluídas as pacientes seguindo os mesmos critérios do estudo realizado por Cosman *et al.*, 2016 (129) e também que tivessem incapacidade de tomar alendronato oral ou contraindicações ao alendronato, incluindo taxa de filtração glomerular abaixo de 35 mL/min/ 1,73m² da área de superfície corporal.

As pacientes foram aleatoriamente distribuídas na proporção de 1:1, através de um sistema de resposta interativo por voz para receber durante 12 meses:

- Romosozumabe 210 mg, administrado por via subcutânea (mensalmente);
- Alendronato 70 mg, administrado por via oral (semanalmente).

A randomização foi estratificada de acordo com a idade (<75 *versus* ≥75 anos). Após a conclusão do período duplo-cego de 12 meses, todas os pacientes receberam, semanalmente, o tratamento com alendronato oral (70 mg) até o período final do estudo (36 semanas). Além disso, as pacientes receberam cálcio e vitamina D diariamente.

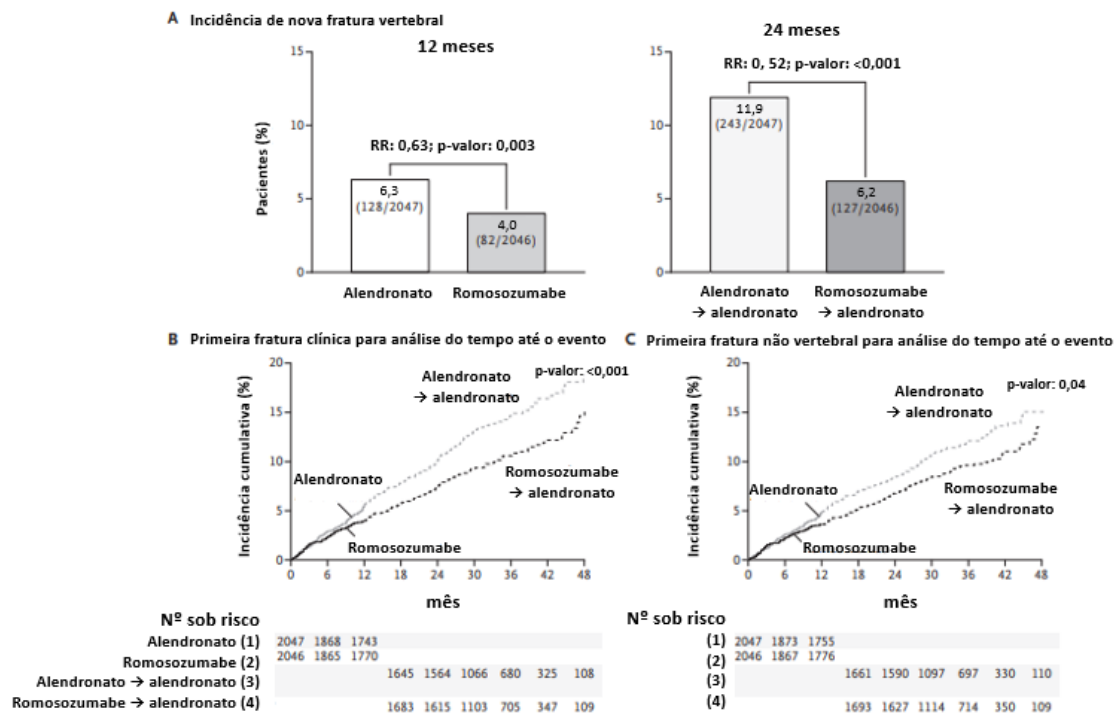
Os desfechos primários deste estudo foram a incidência cumulativa de nova fratura vertebral em 24 meses e a incidência cumulativa de fratura clínica (não vertebral e fratura vertebral sintomática) no momento da análise primária. Os desfechos secundários foram a DMO da coluna lombar, do quadril total e do colo femoral em 12 e 24 meses e a incidência de fraturas não vertebrais no momento da análise primária. Outras categorias de fratura, incluindo a fratura de quadril, foram avaliados como desfechos secundários adicionais, além da análise de segurança. A análise primária foi conduzida entre 24 e 36 meses de seguimento.

Um total de 4.093 pacientes foram submetidos à randomização (alendronato: 2.047; romosozumabe: 2.046); 3.654 pacientes (89,3%) completaram 12 meses do ensaio e 3150 (77,0%) completaram a análise primária. As características clínicas e demográficas dos pacientes foram equilibradas entre os dois grupos no início do estudo e os motivos para a descontinuação também foram semelhantes entre os grupos. A análise primária considerou os grupos iniciais até 12 meses.

Em 24 meses, o tratamento com romosozumabe seguido de alendronato levou a um risco de novas fraturas vertebrais 48% menor que o uso de alendronato isolado (6,2% [127 de 2046 pacientes] *versus* 11,9% [243 de 2.047 pacientes]; razão de risco: 0,52 [IC 95%: 0,40 a 0,66]; p-valor <0,001) (Figura 15A). O tratamento com romosozumabe seguido por alendronato resultou em uma redução de 27% do risco de fratura clínica *versus* alendronato (HR: 0,73 [IC 95%: 0,61 a 0,88]; p-valor <0,001) (Figura 15B). A incidência cumulativa de fratura clínica no grupo romosozumabe seguido de alendronato foi de 9,7% (198 de 2046 pacientes) *versus* 13,0% (266 de 2.047 pacientes) no grupo alendronato isoladamente.

No momento da análise primária, o grupo romosozumabe seguido de alendronato também resultou em um risco 19% menor para fratura não vertebral *versus* alendronato isoladamente (HR: 0,81 [IC 95%: 0,66 a 0,99]; p-valor=0,04) (Figura 15C), com fraturas ocorrendo 8,7% das pacientes do grupo romosozumabe seguido de alendronato e em 10,6% das pacientes do grupo alendronato isoladamente. As fraturas de quadril ocorreram em 2,0% das pacientes do grupo romosozumabe seguido de alendronato em comparação 3,2% das pacientes do grupo alendronato isoladamente, representando um risco 38% menor com romosozumabe (HR: 0,62 [IC 95%: 0,42 a 0,92]; p-valor= 0,02).

Em adição, foram observadas diferenças entre os grupos favorecendo romosozumabe no décimo segundo mês, incluindo as novas fraturas vertebrais (HR: 0,63 [IC 95%: 0,47 a 0,85]) e fraturas clínicas (HR: 0,72 [IC 95%: 0,54 a 0,96]). O risco de fratura não vertebral foi 26% menor com romosozumabe do que com alendronato, mas a diferença não foi significativa (p-valor=0,06).

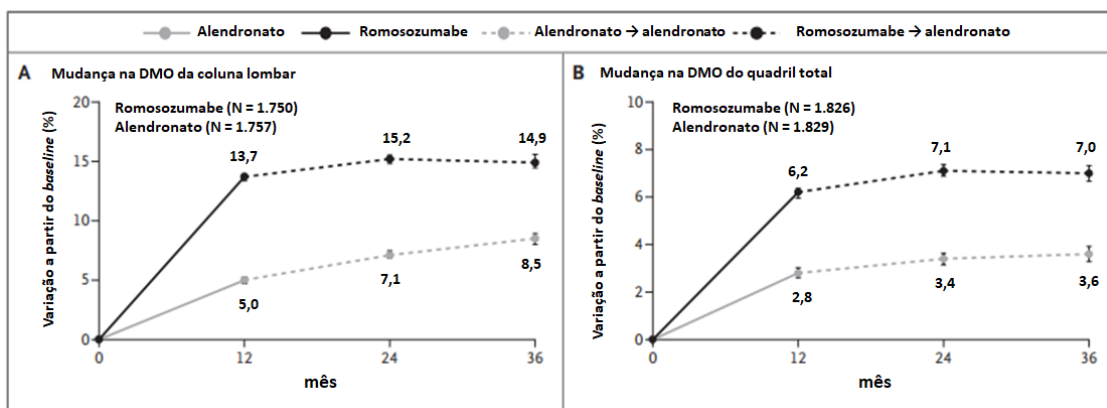


Os desfechos primários foram a incidência cumulativa de nova fratura vertebral em 24 meses (A) e a incidência cumulativa de fratura clínica no momento da análise primária (B). Para novas fraturas vertebrais, a relação de risco foi avaliada entre os pacientes no grupo do romosozumabe em comparação com aqueles no grupo do alendronato (aos 12 meses) e entre os pacientes no grupo do romosozumabe → alendronato em comparação com aqueles no grupo do alendronato → alendronato (aos 24 meses). Os riscos apresentados são baseados em um método de imputação múltipla para pacientes com *status* de fratura ausente. Para curvas de Kaplan-Meier da primeira fratura clínica e da primeira fratura não vertebral (C) na análise de tempo até o evento, os dados das pacientes que desistiram ou chegaram ao final do período do estudo sem fratura foram censurados no último tempo de observação. Valores do p-valor para fraturas clínicas e não vertebrais foram calculados com o uso de um modelo de riscos proporcionais de Cox. Os p-valor para nova fratura vertebral foram calculados com o uso de um modelo de regressão logística. RR: risco relativo; (1): alendronato; (2): romosozumabe; (3): alendronato → alendronato; (4): romosozumabe → alendronato.

Figura 15. Incidência de nova fratura vertebral, fratura clínica e fratura não vertebral. Saag, 2017. (128)

As pacientes que receberam romosozumabe apresentaram aumentos significativamente maiores na DMO a partir do *baseline* em todos os períodos em comparação com as pacientes

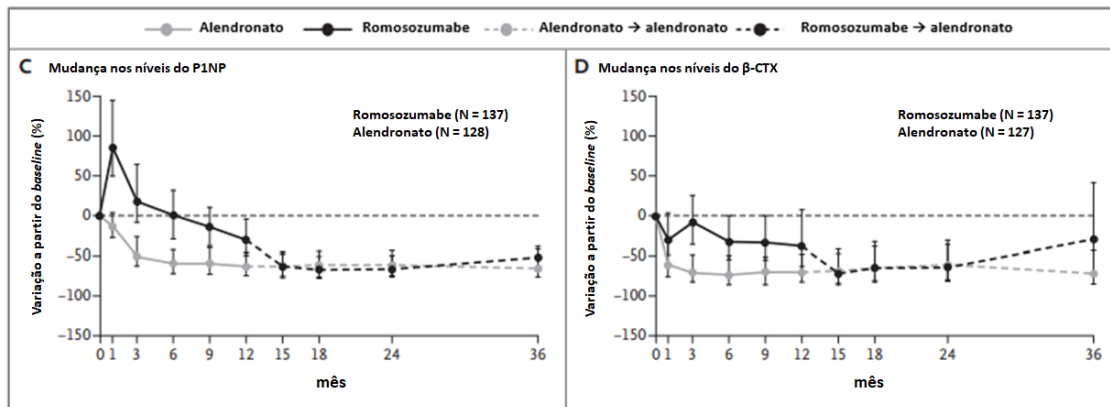
que receberam apenas alendronato. Os maiores ganhos diferenciais obtidos com o romosozumabe foram alcançados até o décimo segundo mês e foram mantidos até o trigésimo sexto mês, após a transição para alendronato (p-valor <0,001 para todas as comparações) - (Figura 16A e Figura 16B).



As variações percentuais médias dos mínimos quadrados na DMO na coluna lombar (A) e quadril total (B) foram mostradas para as pacientes que tiveram uma medição no *baseline* e pelo menos uma medição obtida em uma visita pós-*baseline* ou antes do trigésimo sexto mês. As comparações entre os grupos da mudança percentual na DMO foram analisadas com o uso de um modelo de medidas repetidas; p-valor <0,001 para todas as comparações. As barras I indicam os IC 95% para os valores da DMO. IC: intervalo de confiança; DMO: densidade mineral óssea.

Figura 16. Alteração percentual a partir do *baseline* na DMO na coluna lombar (A) e quadril total (B). Saag, 2017. (128)

O romosozumabe também aumentou os níveis do marcador de formação óssea P1NP e diminuiu os níveis do marcador de reabsorção óssea β -CTX em 12 meses (Figura 17C e Figura 17D). Após a transição para o alendronato, os níveis de P1NP e β -CTX diminuíram e permaneceram abaixo dos níveis basais durante 36 meses. Nas pacientes que receberam apenas alendronato, os níveis de P1NP e β -CTX diminuíram em um mês e permaneceram abaixo dos níveis basais em 36 meses.



A variação percentual média a partir do *baseline* nos níveis séricos do P1NP (C) e do β-CTX (D) são mostrados para um subgrupo de 266 pacientes que teve avaliações seriadas de marcadores de remodelação óssea como parte do subestudo de biomarcadores e teve uma medição no *baseline* e pelo menos uma medição após a visita inicial. A população do subestudo foi representativa da população geral do estudo. As comparações entre os grupos da mudança percentual a partir do *baseline* nos níveis de P1NP e β-CTX foram calculadas com o uso da soma de postos de Wilcoxon; p-valor <0,001 para as comparações nos meses 1, 3, 6, 9 e 12. As barras I indicam os intervalos interquartílicos para os níveis de P1NP e β-CTX.

P1NP: Propeptídeo amino-terminal do procolágeno tipo 1; β-CTX: telopeptídeo C-terminal do colágeno tipo I.

Figura 17. Alteração percentual a partir do *baseline* nos níveis de marcadores de remodelação óssea: P1NP (A) e β-CTX (B). Saag, 2017. (128)

No geral, a incidência de EAs e EAs graves foi semelhante entre os dois grupos de tratamento durante os 12 meses correspondentes ao período duplo-cego, bem como as incidências cumulativas durante o período da análise primária (Tabela 13). Nos 12 primeiros meses, uma maior proporção de pacientes reportou reações no local da injeção (principalmente de gravidade leve) no romosozumabe (90 de 2040 pacientes [4,4%]) do que no grupo alendronato (53 de 2014 pacientes [2,6%]). Houve um desequilíbrio nos EAs cardiovasculares graves durante o período duplo-cego, sendo observados em 50 pacientes (2,5%) do grupo romosozumabe e 38 pacientes (1,9%) do grupo alendronato (OR: 1,31 [IC 95%: 0,85 a 2,00]). Um total de 16 pacientes (0,8%) no grupo romosozumabe e 6 (0,3%) no grupo alendronato tiveram eventos isquêmicos cardíacos (OR: 2,65 [IC de 95%: 1,03 a 6,77]) e 16 pacientes (0,8%) no grupo de romosozumabe e sete (0,3%) no alendronato grupo tiveram eventos cerebrovasculares (OR: 2,27 [IC 95%: 0,93 a 5,22]); já a insuficiência cardíaca, a revascularização não coronariana e os eventos isquêmicos vasculares periféricos que não necessitaram de revascularização foram numericamente menores no grupo romosozumabe (Tabela 13).

Por fim, nenhum evento de osteonecrose de mandíbula ou fratura femoral atípica foi relatado no período de 12 meses. Durante os primeiros 18 meses do estudo, foram observados anticorpos anti-romosozumabe em 310 de 2.028 pacientes (15,3%) no grupo romosozumabe,

bem como anticorpos neutralizantes em 12 pacientes (0,6%), sem efeito relevante sobre a eficácia ou segurança.

Tabela 13. EAs. Saag, 2017. (128)

	12 meses (período duplo-cego)		Análise primária: Período duplo-cego e de rótulo aberto*	
	Alendronato (N = 2.014)	Romosozumabe (N = 2.040)	Alendronato → Alendronato (N = 2.014)	Romosozumabe → alendronato (N = 2.040)
	Número de pacientes (%)			
EAs durante o tratamento	1584 (78,6)	1544 (75,7)	1784 (88,6)	1766 (86,6)
Dor nas costas †	228 (11,3)	186 (9,1)	393 (19,5)	329 (16,1)
Nasofaringite †	218 (10,8)	213 (10,4)	373 (18,5)	363 (17,8)
EAs graves	278 (13,8)	262 (12,8)	605 (30,0)	586 (28,7)
EA cardiovascular grave julgado ‡	38 (1,9)	50 (2,5)	122 (6,1)	133 (6,5)
Evento isquêmico cardíaco	6 (0,3)	16 (0,8)	20 (1,0)	30 (1,5)
Evento cerebrovascular	7 (0,3)	16 (0,8)	27 (1,3)	45 (2,2)
Insuficiência cardíaca	8 (0,4)	4 (0,2)	23 (1,1)	12 (0,6)
Morte	12 (0,6)	17 (0,8)	55 (2,7)	58 (2,8)
Revascularização não coronária	5 (0,2)	3 (0,1)	10 (0,5)	6 (0,3)
Evento isquêmico vascular periférico que não necessitou de revascularização	2 (<0,1)	0	5 (0,2)	2 (<0,1)
Morte	21 (1,0) §	30 (1,5)	90 (4,5) §	90 (4,4)
Evento que levou à descontinuação do tratamento do estudo	64 (3,2)	70 (3,4)	146 (7,2)	133 (6,5)
Evento que levou à descontinuação da participação no ensaio	27 (1,3)	30 (1,5)	43 (2,1)	47 (2,3)

Evento de interesse¶				
Osteoartrite 	146 (7,2)	138 (6,8)	268 (13,3)	247 (12,1)
Hipersensibilidade	118 (5,9)	122 (6,0)	185 (9,2)	205 (10,0)
Reação no local da injeção **	53 (2,6)	53 (2,6)	90 (4,4)	90 (4,4)
Câncer	28 (1,4)	31 (1,5)	85 (4,2)	84 (4,1)
Hiperostose ††	12 (0,6)	2 (<0,1)	27 (1,3)	23 (1,1)
Hipocalcemia	1 (<0,1)	1 (<0,1)	1 (<0,1)	4 (0,2)
Fratura femoral atípica ‡	0	0	4 (0,2)	2 (<0,1)
Osteonecrose da mandíbula ‡	0	0	1 (<0,1)	1 (<0,1)

* As taxas de incidência no momento da análise primária foram cumulativas e incluíram todos os eventos no período duplo-cego e aberto (até 27 de fevereiro de 2017) em pacientes que receberam pelo menos uma dose de alendronato de rótulo aberto.

† São mostrados eventos que ocorreram em 10% ou mais dos pacientes em qualquer grupo durante o período duplo-cego.

‡ EAs cardiovasculares graves foram julgados pelo *Duke Clinical Research Institute* e casos potenciais de osteonecrose de mandíbula e a fratura femoral atípica foram julgadas por comitês independentes. As mortes cardiovasculares incluíram eventos fatais que foram julgados como sendo relacionados às doenças cardiovasculares ou indeterminadas (e, portanto, possivelmente relacionado a doenças cardiovasculares).

§ Um paciente teve um EA grave de pneumonia não relacionado ao tratamento que foi incorretamente sinalizado como morte na análise primária instantânea e não foi incluído na análise de eventos fatais.

¶ Os eventos de interesse foram aqueles identificados pelas estratégias de pesquisa do Dicionário Médico para Atividades Regulatórias pré-especificadas.

|| Os eventos pré-especificados que foram relatados sob a osteoartrite foram osteoartrite, osteoartrite espinhal, exostose, artrite, poliartrite, artropatia, monoartrite e osteoartrite interespinhosa.

** Os EAs mais frequentes de reações no local da injeção (que ocorreu em >0,1% dos pacientes) no grupo do romosozumab durante o período duplo-cego incluiu dor no local da injeção (em 1,6% dos pacientes), eritema (1,3%), prurido (0,8%), hemorragia (0,5%), erupção cutânea (0,4%) e edema (0,3%).

†† Os eventos pré-especificados relatados sob hiperostose foram exostose (principalmente relatada como esporão do calcâneo), estenose do canal vertebral lombar, estenose do canal vertebral, estenose cervical, enostose, ossificação extraesquelética e estenose foraminial.

EAs: eventos adversos.

Cosman, 2020 (127) – análise *post hoc*

Cosman *et al.*, 2020 (127), realizaram uma análise *post hoc* do estudo ARCH (149), com o objetivo de correlacionar o T-score da DMO alcançado no quadril total, colo femoral ou coluna lombar após um ano de tratamento com romosozumabe ou alendronato com o risco subsequente de fratura vertebral e não vertebral.

Esta análise *post hoc* determinou as relações entre o T-score alcançado no quadril total, colo femoral e coluna lombar no décimo segundo mês e as subseqüentes incidências de fraturas (não vertebrais e fraturas vertebrais novas ou agravadas) nos grupos de tratamento. Uma vez que a DMO continuou a aumentar entre os meses 12 e 24, também foram avaliadas as relações entre o T-score alcançado em cada um dos três locais descritos anteriormente no vigésimo quarto mês com a incidência de fraturas subseqüentes (não vertebrais e fraturas vertebrais novas ou agravadas). Como a DMO aumentou muito rapidamente com romosozumabe, também foi determinado se esses aumentos precoces foram associados com o risco subseqüente de fratura. Para isso, foram imputados, para a população, os valores de T-score, correspondentes a um período de seis meses usando um modelo baseado em um subconjunto de pacientes que tiveram medições neste período (n = 143) e, então, foi determinado se o nível do T-score de seis meses estava associado com o risco subseqüente de fratura.

As alterações médias da DMO após um ano de tratamento com romosozumabe foram todas significativamente maiores do que aquelas observadas após um ano de tratamento com alendronato (6,3% no quadril total, 5,0% no colo femoral e 13,9% na coluna lombar *versus* 2,9%, 1,7% e 5,1%, respectivamente; Tabela 14). As mudanças na média do T-score foram significativamente maiores nos três locais do esqueleto a favor do grupo romosozumabe (p-valor <0,001 para todas as comparações) (Tabela 14). As mudanças percentuais na média da DMO basal, alterações no T-score e os T-scores alcançadas no quadril total, colo femoral e coluna lombar no vigésimo quarto mês (após todos os pacientes terem feito a transição para o alendronato por 12 meses) também foram significativamente maiores em pacientes que receberam romosozumabe durante o primeiro ano *versus* as que receberam alendronato.

Tabela 14. Variações médias percentuais a partir do *baseline* até o mês 12 da DMO e do T-score no quadril total, colo femoral e coluna lombar. Cosman, 2020. (127)

Parâmetro	Romosozumabe			Alendronato		
	Variação percentual média da DMO	Variação média do T-score	Média do T-score alcançado	Variação percentual média da DMO	Variação média do T-score	Média do T-score alcançado
Quadril total	6,3 (6,1 a 6,5)	0,31 (0,30 a 0,33)	-2,46 (-2,48 a -2,45)	2,9 (2,7 a 3,1)	0,15 (0,14 a 0,16)	-2,63 (-2,64 a -2,62)
colo femoral	5,0 (4,7 a 5,3)	0,23 (0,22 a 0,24)	2,66 (-2,67 a -2,65)	1,7 (1,5 a 2,0)	0,09 (0,08 a 0,10)	-2,80 (-2,81 a -2,79)

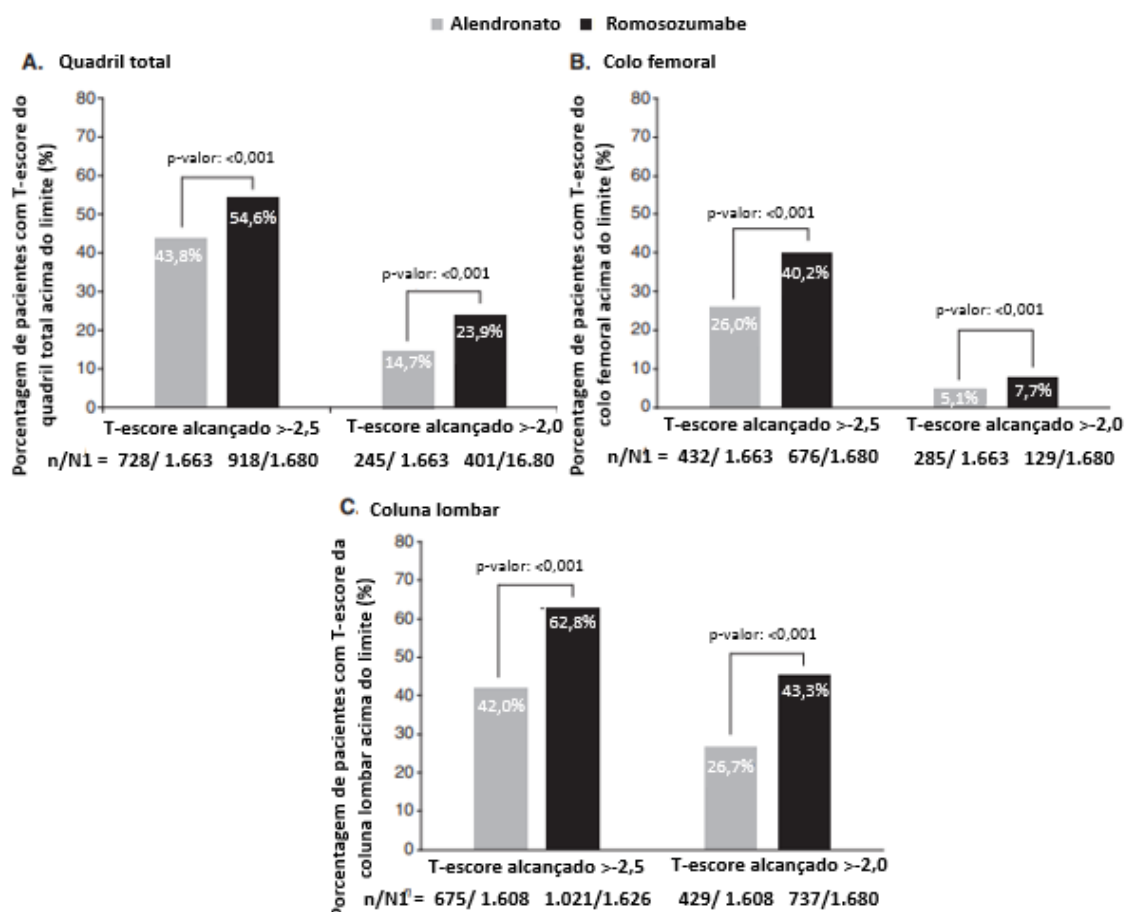
Coluna lombar	13,9 (13,6 a 14,3)	0,90 (0,88 a 0,92)	-2,07 (-2,09 a -2,05)	5,1 (4,8 a 5,3)	0,34 (0,32 a 0,35)	-2,64 (-2,65 a -2,62)
----------------------	--------------------	--------------------	-----------------------	-----------------	--------------------	-----------------------

Para a variação percentual da DMO, os dados foram apresentados como percentual da média (IC 95%). Para a alteração do T-score e o T-score alcançado, os dados foram calculados pela média dos mínimos quadrados (IC 95%) com base no ajuste do modelo de análise de covariância para tratamento, estratos de idade (<75 *versus* ≥75 anos), presença de fratura vertebral grave no início do estudo, valor da DMO ou do T-score, tipo de máquina e valor da DMO no *baseline* ou pela interação T-score por tipo de máquina.

^a Os valores de “n” foram mostrados para o quadril total e o colo femoral; para coluna lombar o valor foi (n = 1665 para romosozumabe e n = 1647 para alendronato). Os valores ausentes foram imputados transportando o último valor pós-*baseline* não faltante antes do valor faltante e dentro do período de tratamento. P-valor <0,001 para diferença entre os grupos romosozumabe e alendronato para todas as comparações nos três locais do esqueleto.

n: número de pacientes com valores de DMO no início do estudo e pelo menos uma dose de alendronato de rótulo aberto; DMO: densidade mineral óssea.

A proporção de pacientes que alcançou T-score >-2,5 e >-2,0 foi maior com romosozumabe do que com alendronato em todos os intervalos. A proporção de pacientes que alcançou T-score no quadril total de >-2,5 aumentou de 34% no início do estudo para 55% em um ano no grupo romosozumabe (Figura 18A). Após um ano de alendronato, a proporção de pacientes com T-score no quadril total >-2,5 aumentou de 32% no *baseline* para 44%. Resultados semelhantes também foram observados para o colo femoral (Figura 18B) e coluna lombar (Figura 18C); com p-valor <0,001 para todas as comparações entre grupos nos três locais do esqueleto. A média dos T-scores em cada local do esqueleto aumentou de forma semelhante do décimo segundo ao vigésimo quarto mês, quando os pacientes em ambos os grupos receberam alendronato.

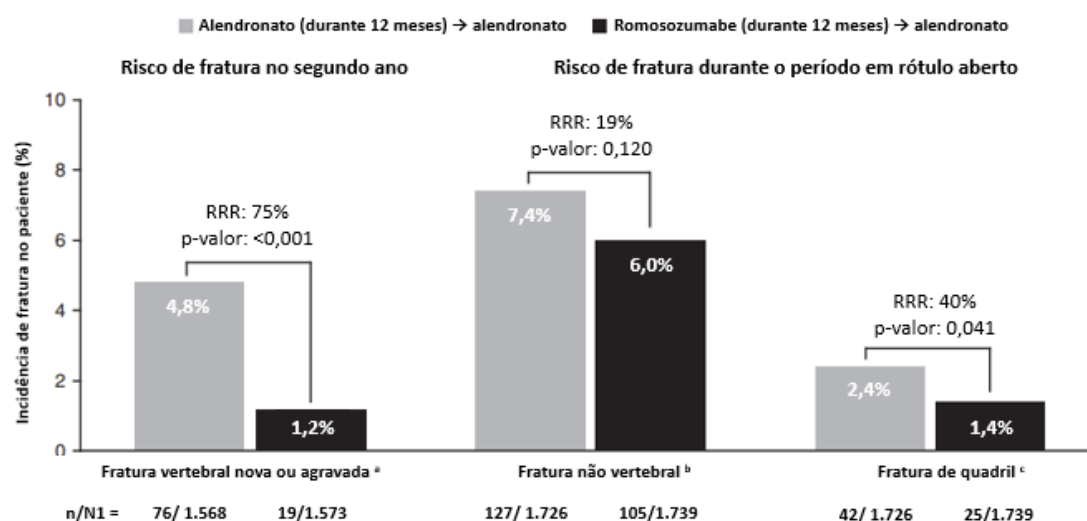


A análise incluiu pacientes com valores de DMO no início e no pelo menos uma dose de alendronato em rótulo aberto. Os p-valores foram baseados em um modelo de regressão logística ajustados para o tratamento, estratos de idade (<75 versus ≥75 anos), presença de fratura vertebral grave no início do estudo e T-score inicial. Valores ausentes foram imputados transportando o último valor pós-*baseline* não faltante antes do valor faltante e dentro do período de tratamento.

n/N1 = número de pacientes com alteração no T-score acima do limite/número de pacientes com avaliação naquele momento.

Figura 18. Porcentagem de pacientes com T-scores alcançados >-2,5 e >-2,0 no quadril total (A), colo femoral (B) e coluna lombar (C) no décimo segundo mês. Cosman, 2020. (127)

O tratamento com romosozumabe durante um ano reduziu a incidência de fraturas subsequentes em comparação com alendronato (127). No segundo ano, as pacientes que receberam romosozumabe e migraram para alendronato tiveram um risco 75% menor de nova fratura vertebral ou agravamento do que aqueles que receberam apenas alendronato por dois anos (risco relativo: 0,25 [IC 95%: 0,15 a 0,41]; p-valor <0,001). No decorrer do período aberto, as pacientes que receberam romosozumabe durante um ano tiveram um risco 19% menor de fratura não vertebral (risco relativo: 0,81 [IC 95%: 0,63 a 1,05]; p-valor= 0,120) e um risco 40% menor de fratura de quadril (risco relativo: 0,60 [IC 95%: 0,37 a 0,99]; p-valor= 0,041) em comparação com pacientes que receberam apenas alendronato.



^a O conjunto de análise incluiu todos os pacientes randomizados que receberam pelo menos uma dose de alendronato em rótulo aberto e teve uma avaliação de fratura vertebral no décimo segundo mês e no vigésimo quarto mês ou antes; a análise foi baseada no modelo de ajuste do método de Mantel-Haenszel para estratos de idade, T-score da DMO do quadril total no *baseline* e presença de fratura vertebral grave no *baseline*, sem ajuste de multiplicidade.

^b O conjunto de análise incluiu todos os pacientes randomizados que receberam pelo menos uma dose de alendronato em rótulo aberto; a análise foi baseada no modelo de regressão de riscos proporcionais de Cox para estratos de idade, T-score da DMO do quadril total no *baseline* e presença de fratura vertebral grave no *baseline*, sem ajuste de multiplicidade.

n / N1 = número de pacientes com fraturas/número de pacientes no conjunto de análise de eficácia; RRR = redução do risco relativo.

Figura 19. Incidência de fratura durante o período de rótulo aberto. Cosman, 2020. (127)

ESTUDO FRAME

Cosman, 2016 (129)

Cosman *et al*, 2016 (129), conduziram um ECR, duplo cego, de fase III, controlado por placebo, com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança de romosozumabe em pacientes do sexo feminino com osteoporose na pós-menopausa.

Foram incluídas no estudo pacientes com idade entre 55 e 90 anos, pós-menopausa, com T-score no quadril e colo do fêmur de -2,5 a -3,5. As pacientes deveriam ter pelo menos duas vértebras na região de L1 a L4 e pelo menos um quadril que pudessem ser avaliados por absorciometria por raios-X com dupla energia. Foram excluídas do estudo pacientes com histórico de fratura de quadril, qualquer fratura vertebral grave ou mais de 2 fraturas vertebrais moderadas, histórico de doenças ósseas metabólicas ou doenças que afetassem o metabolismo ósseo, osteonecrose de mandíbula, concentração de 25-hidroxivitamina D inferior à 20 ng/mL,

presença de hipercalcemia ou hipocalcemia, ou uso recente de medicamentos que atuam no metabolismo ósseo. Pacientes que apresentaram concentração de 25-hidroxivitamina D igual ou inferior à 40 ng/mL, receberam suplementação de vitamina D na dose de 50.000 a 60.000 UI no início do estudo. Todas as pacientes receberam cálcio e vitamina D3 ou D2 diariamente.

As pacientes elegíveis foram randomizadas na proporção de 1:1 para receberem romosozumabe por via subcutânea na dose de 210 mg uma vez ao mês por 12 meses ou placebo, seguido de denosumabe na dose de 60 mg por via subcutânea a cada 6 meses por mais 12 meses, em ambos os braços. A randomização foi estratificada de acordo com a idade (<75 anos *versus* ≥75 anos) e fratura vertebral prevalente (sim *versus* não). As pacientes foram avaliadas em 12 e 24 meses após a randomização. Após os 24 meses do presente estudo, as pacientes continuaram recebendo denosumabe por 1 ano em um estudo de extensão.

Os desfechos co-primários foram incidência cumulativa de nova fratura vertebral em 12 meses e 24 meses. Os desfechos secundários pré-especificados foram incidência cumulativa de fratura clínica (um conjunto de fratura não vertebral e fratura vertebral sintomática), fratura não vertebral, fratura não vertebral maior, nova ou piora de fratura vertebral, fratura de quadril, fratura osteoporótica maior, e múltiplas novas ou pioras de fraturas vertebrais em 12 meses e em 24 meses. A segurança também foi um desfecho avaliado.

Foram randomizadas 7.180 pacientes, 3.589 no grupo romosozumabe e 3.591 no grupo placebo. As características basais foram similares entre os grupos, e 89,0% das pacientes completaram os 12 meses iniciais de tratamento e 83,9% das pacientes completaram os 24 meses de tratamento do estudo.

Na análise de eficácia em 12 meses, a proporção de pacientes que apresentou nova fratura vertebral foi menor no grupo romosozumabe (0,5%) do que no grupo placebo (1,8%). Dessa forma, pacientes em tratamento com romosozumabe tiveram 73% menos risco de nova fratura vertebral que pacientes do grupo placebo (razão de risco: 0,27 [IC 95%: 0,16 a 0,47]; p-valor < 0,001) (Figura 20 e Tabela 15).

No sexto mês, nova fratura de coluna vertebral ocorreu em 14 pacientes no grupo romosozumabe e 26 pacientes no grupo placebo. Entre os meses seis e 12, fraturas ocorreram em apenas dois pacientes no grupo romosozumabe, em comparação com 33 pacientes do grupo placebo. Em 12 meses, a proporção de pacientes que apresentou fratura clínica foi menor no grupo romosozumabe (1,6%) que no grupo placebo (2,5%), mostrando que pacientes no grupo

romosozumabe tiveram um risco 36% menor de fratura clínica (HR: 0,64 [IC 95%: 0,46 a 0,89]; p-valor = 0,008) (Figura 21 e Tabela 15).

As fraturas não vertebrais representaram > 85% das fraturas clínicas, sendo que essas ocorreram em 1,6% das pacientes no grupo romosozumabe e 2,1% no grupo placebo (HR: 0,75 [IC 95%: 0,53 a 1,05]; p-valor = 0,10) (Figura 22 e Tabela 15). Devido à ausência de significância estatística para o desfecho de fratura não vertebral e a sequência de testes pré-especificados, todos os outros desfechos de fratura em 12 meses foram considerados desfechos exploratórios (Tabela 15).

Todos os pacientes fizeram a transição para o tratamento com denosumabe no 2º ano do estudo. Na análise de eficácia em 24 meses, a incidência cumulativa de nova fratura vertebral foi menor no grupo que recebeu romosozumabe (0,6%) do que no grupo que recebeu placebo (2,5%), o que representou um risco 75% menor no grupo romosozumabe (razão de risco: 0,25 [IC 95%: 0,16 a 0,40]; p-valor < 0,001) (Figura 20). No 2º ano, a ocorrência de nova fratura vertebral foi observada em cinco pacientes do grupo que recebeu romosozumabe e 25 no grupo que recebeu placebo originalmente. Em 24 meses, não houve diferença significativa entre os grupos para ocorrência de fratura não vertebral em 24 meses (2,7% no grupo romosozumabe e 3,6% no grupo de placebo; HR: 0,75 [IC 95%: 0,57 a 0,97]; p-valor nominal = 0,03; p-valor ajustado = 0,06). Não foram observadas diferenças significativas na ocorrência de fratura clínica entre o grupo romosozumabe (99 pacientes) e o grupo placebo (147 pacientes; HR: 0,67; [IC 95%: 0,52 a 0,87]; p-valor nominal = 0,002; p-valor ajustado = 0,10)

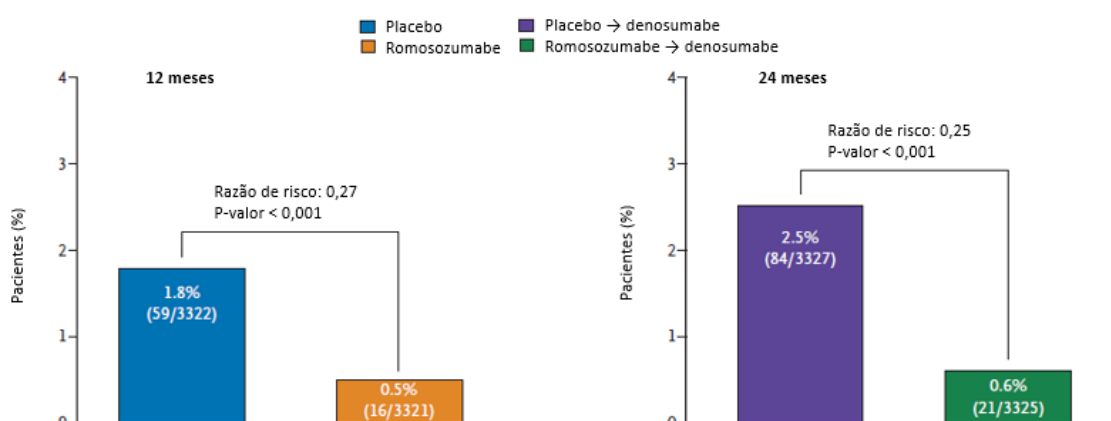


Figura 20. Incidência de nova fratura vertebral. Cosman, 2016. (129)

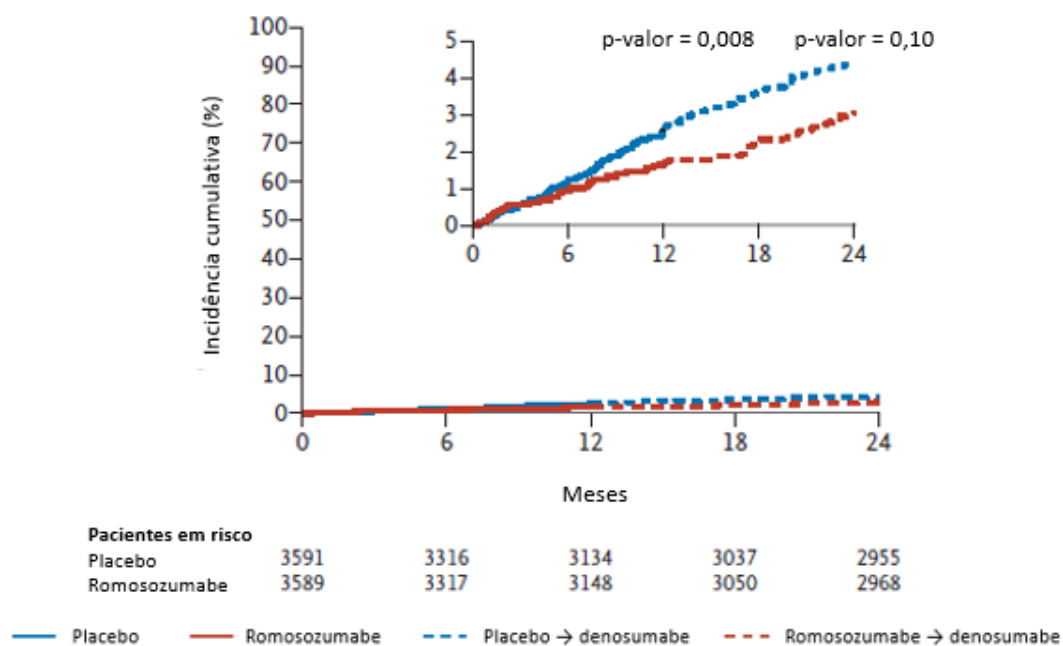


Figura 21. Primeira fratura clínica em análise de tempo para evento. Cosman, 2016. (129)

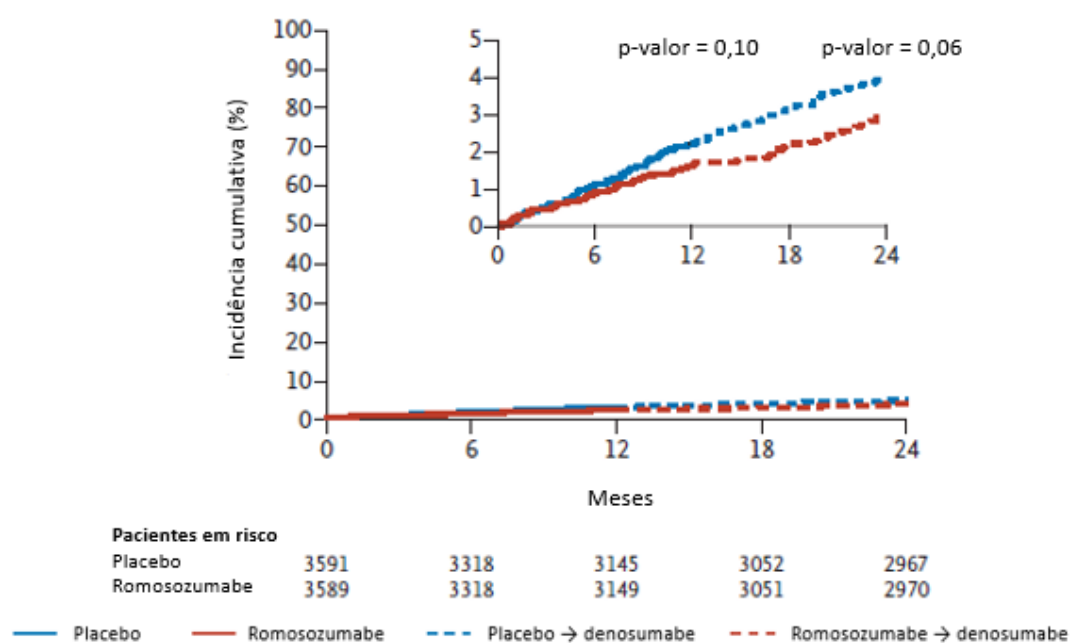


Figura 22. Primeira fratura não vertebral em análise de tempo para evento. Cosman, 2016. (129)

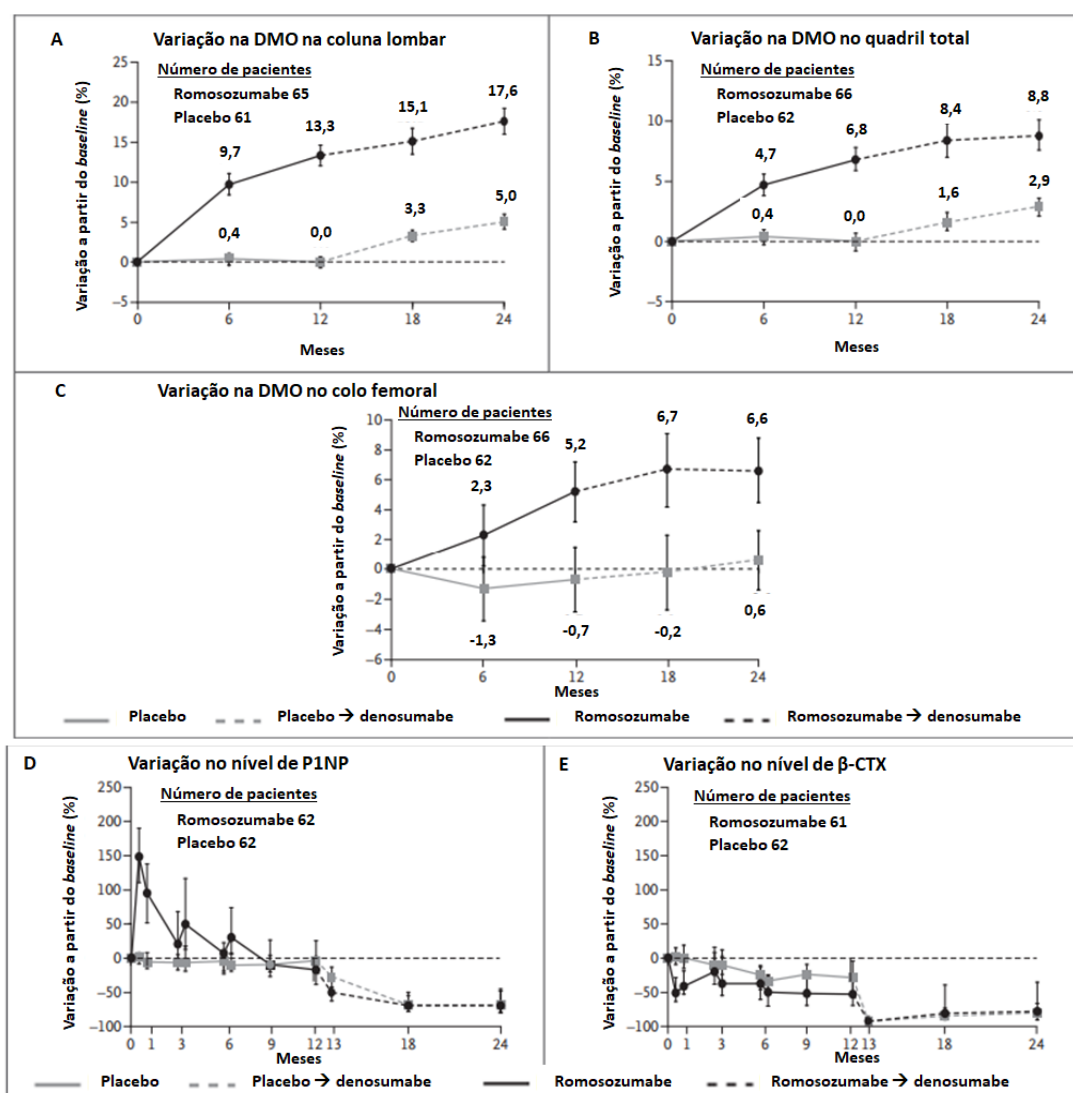
Tabela 15. Risco de fratura em 12 e 24 meses. Cosman, 2016. (129)

12 meses					
Desfecho	Incidência, n/N1 (%)		Razão de risco ou HR (IC 95%)	P-valor nominal	P-valor ajustado
	Placebo (N = 3591)	Romosozumabe (N = 3589)			
Desfecho co-primário					
Nova fratura vertebral¹	59/3322 (1,8)	16/3321 (0,5)	0,27 (0,16 a 0,47)	< 0,001	< 0,001
Desfechos secundários					
Fratura clínica	90/3591 (2,5)	58/3589 (1,6)	0,64 (0,46 a 0,89)	0,008	0,008
Fratura não vertebral	75/3591 (2,1)	56/3589 (1,6)	0,75 (0,53 a 1,05)	0,096	0,096
Fratura não vertebral maior	55/3591 (1,5)	37/3589 (1,0)	0,67 (0,44 a 1,02)	0,060	0,096
Nova ou piora de fratura vertebral¹	59/3322 (1,8)	17/3321 (0,5)	0,29 (0,17 a 0,49)	< 0,001	0,096
Fratura de quadril	13/3591 (0,4)	7/3589 (0,2)	0,54 (0,22 a 1,35)	0,18	0,18
Fratura osteoporótica maior	63/3591 (1,8)	38/3589 (1,1)	0,60 (0,40 a 0,90)	0,012	NA
Múltiplas novas ou piores de fraturas vertebrais¹	9/3322 (0,3)	1/3321 (<0,1)	0,11 (0,01 a 0,87)	0,011	NA
24 meses					
	Incidência, n/N1 (%)		RR ou HR (IC 95%)	P-valor nominal	P-valor ajustado

Desfecho	Placebo (N = 3591)	Romosozumabee (N = 3589)			
Desfecho co-primário					
Nova fratura vertebral¹	84/3327 (2,5)	21/3325 (0,6)	0,25 (0,16 a 0,40)	< 0,001	< 0,001
Desfechos secundários					
Fratura clínica	147/3591 (4,1)	99/3589 (2,8)	0,67 (0,52 a 0,87)	0,002	0,096
Fratura não vertebral	129/3591 (3,6)	96/3589 (2,7)	0,75 (0,57 a 0,97)	0,029	0,057
Fratura não vertebral maior	101/3591 (2,8)	67/3589 (1,9)	0,67 (0,49 a 0,91)	0,009	0,096
Nova ou piora de fratura vertebral¹	84/3327 (2,5)	22/3325 (0,7)	0,26 (0,16 a 0,42)	< 0,001	0,096
Fratura de quadril	22/3591 (0,6)	11/3589 (0,3)	0,50 (0,24 a 1,04)	0,059	0,12
Fratura osteoporótica maior	110/3591 (3,1)	68/3589 (1,9)	0,62 (0,46 a 0,84)	0,002	NA
Múltiplas novas ou piores de fraturas vertebrais¹	17/3327 (0,5)	1/3325 (< 0,1)	0,06 (0,01 a 0,44)	< 0,001	NA

IC: intervalo de confiança; HR: *hazard ratio*; n/N1: número de fraturas/número de pacientes analisadas. ¹ Razão de risco, os demais desfechos foram mensurados em HR.

A variação a partir do *baseline* da DMO até os meses seis e 12 foi maior com romosozumabe que com placebo, apresentando significância estatística em 12 meses para lombar, quadril total e colo do fêmur (p -valor<0,001 para todas as comparações). Tais superioridade estatística também foi observada em 24 meses, após transição para denosumabe (Figura 23).



DMO: densidade mineral óssea; P1NP: propeptídeo amino-terminal do procolágeno tipo 1; β-CTX: telopeptídeo C-terminal do colágeno tipo I.

Figura 23. Variação a partir do *baseline* da DMO e de marcadores de *turnover* ósseo. Cosman, 2016. (129)

Com relação à análise de segurança, a incidência de EAs e EAs graves foi equilibrada nos grupos de pacientes que receberam romosozumabe e placebo. No 1º ano do estudo, sete pacientes do grupo romosozumabe apresentaram EAs graves potencialmente considerados como reação de hipersensibilidade. Ainda no 1º ano, 5,2% das pacientes no grupo romosozumabe e 2,9% pacientes no grupo placebo apresentaram reações no local da injeção de gravidade moderada. Dois eventos que ocorreram em pacientes no grupo romosozumabe foram declarados como consistentes com a definição de osteonecrose de mandíbula. Um desses eventos, que ocorreu após 12 meses de tratamento com romosozumabe e foi classificado no contexto de prótese dentária mal ajustada, e o outro evento, ocorreu após 12 meses de tratamento com romosozumabe mais uma dose de denosumabe e após a extração de um dente e subsequente osteomielite de mandíbula. Um evento, que ocorreu 3,5 meses após a primeira dose de romosozumabe foi declarado como consistente com a definição de fratura femoral atípica, sendo que o respectivo paciente reportou histórico de dor no local da fratura que teve início antes do início do estudo. Todas as informações adicionais de segurança estão descritas na Tabela 16.

Tabela 16. Desfechos de segurança. Cosman, 2016. (129)

Evento	12 meses		24 meses	
	Placebo (N = 3576)	Romosozumabe (N = 3581)	Placebo para denosumabe (N = 3576)	Romosozumabe para denosumabe (N = 3581)
EA durante o tratamento¹	2850 (79,7)	2806 (78,4)	3069 (85,8)	3053 (85,3)
Artralgia	429 (12,0)	467 (13,0)	565 (15,8)	585 (16,3)
Nasofaringite	438 (12,2)	459 (12,8)	546 (15,3)	557 (15,6)
Dor nas costas	378 (10,6)	375 (10,5)	516 (14,4)	463 (12,9)
EA grave	312 (8,7)	344 (9,6)	540 (15,1)	565 (15,8)
Evento cardiovascular declarado como grave ²	41 (1,1)	44 (1,2)	79 (2,2)	82 (2,3)
Morte	23 (0,6)	29 (0,8)	47 (1,3)	52 (1,5)
Morte declarada como cardiovascular ²	15 (0,4)	17 (0,5)	29 (0,8)	31 (0,9)
Evento que levou à descontinuação do regime do estudo	94 (2,6)	103 (2,9)	110 (3,1)	122 (3,4)
Evento que levou à descontinuação da participação do estudo	50 (1,4)	44 (1,2)	56 (1,6)	52 (1,5)
Evento de interesse				
Hipocalcemia	0	1 (< 0,1)	3 (0,1)	6 (0,2)

Hipersensibilidade³	245 (6,9)	242 (6,8)	331 (9,3)	314 (8,8)
Reação no local da injeção⁴	104 (2,9)	187 (5,2)	106 (3,0)	188 (5,2)
Hiperostosis	27 (0,8)	19 (0,5)	40 (1,1)	35 (1,0)
Câncer	69 (1,9)	59 (1,6)	100 (2,8)	105 (2,9)
Osteoartrite	315 (8,8)	281 (7,8)	431 (12,1)	396 (11,1)
Osteonecrose de mandíbula²	0	1 (< 0,1)	0	2 (< 0,1)
Fratura de fêmur atípica²	0	1 (< 0,1)	0	1 (< 0,1)

EA: evento adverso. ¹Os eventos listados se referem aos eventos adversos mais frequentes no período duplo-cego, que ocorreram em ≥10% dos pacientes de qualquer grupo.

²Os eventos listados incluem eventos adversos que foram declarados como positivos por um comitê de julgamento independente. As mortes por evento cardiovascular incluem eventos fatais que foram declarados como relacionados à doenças cardiovasculares ou indeterminados (presumivelmente relacionados com o coração).

³ Sete pacientes no grupo romosozumabe apresentaram EAs graves durante os 12 meses de período duplo-cego. Os eventos reportados pelo investigador incluem: dermatite, dermatite alérgica, rash macular. Todos foram solucionados e o medicamento foi retirado ou suspenso em todos os casos.

⁴ Os EAs no local da injeção mais frequentes (frequência >0,1%) no grupo romosozumabe durante os 12 meses de período duplo-cego foram: dor no local da injeção (1,7%), eritema (1,5%), hematomas (0,8%), prurido (0,7%), edema (0,4%), hemorragia (0,4%), rash (0,3%) e hematoma (0,2%).

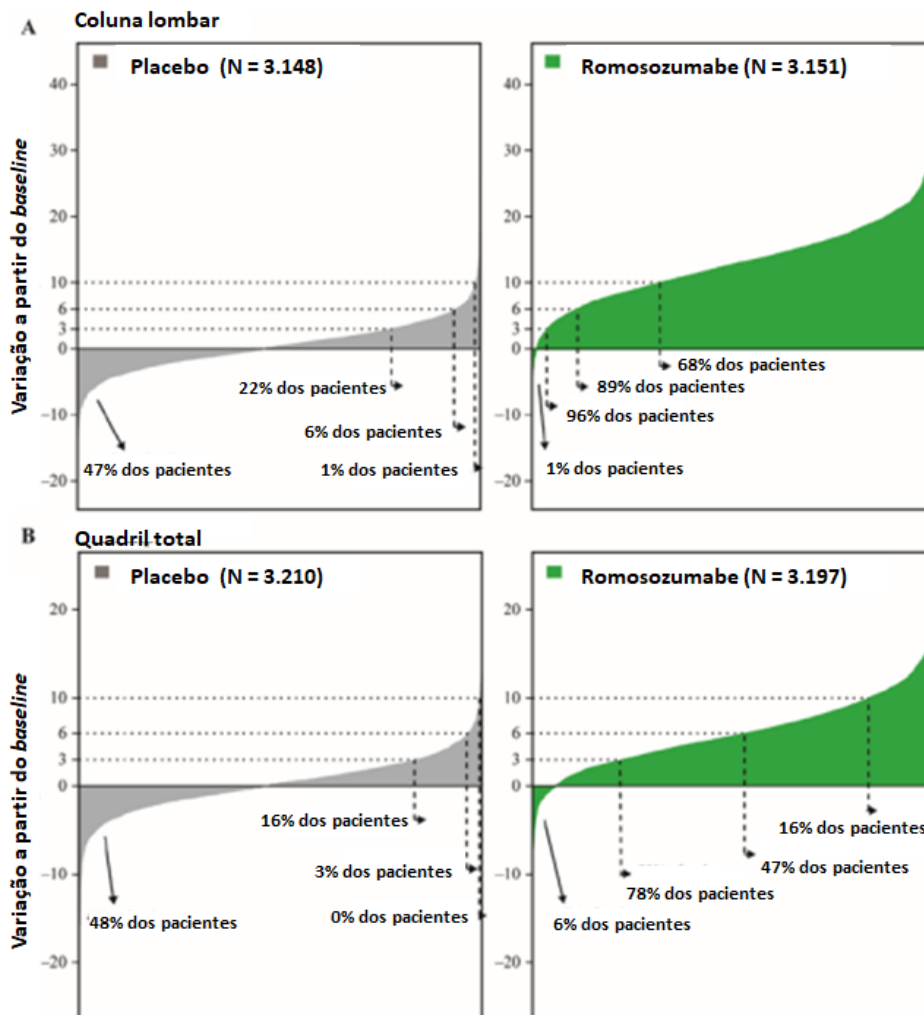
Cosman, 2018 (130) – análise *post hoc* do FRAME (129)

Cosman *et al.*, 2018 (130), realizaram uma análise *post hoc* do estudo FRAME (129) na qual analisaram as pacientes que receberam romosozumabe e as que receberam placebo com relação ao ganho de DMO na coluna lombar e quadril total em um ano de estudo, e a mudança absoluta no *T-score*, comparada ao *baseline*, em dois anos de estudo após transição para denosumabe, e compararam tais dados com os resultados de estudos utilizando denosumabe exclusivamente.

Os desfechos analisados nessa análise incluem a proporção de pacientes com variação da DMO a partir do *baseline*, na coluna lombar e quadril total no 12º mês em suas várias magnitudes ($\geq 3\%$, $\geq 6\%$ e $\geq 10\%$; sendo que 3% foi considerada a variação minimamente significativa); a proporção de pacientes que não apresentou aumento da DMO ($\leq 0\%$); a variação média absoluta a partir do *baseline* do *T-score* na coluna lombar e quadril total nos dois anos do FRAME (129) ao longo dos dez anos do estudo FREEDOM (129) e seu estudo de extensão; e a proporção de pacientes com fraturas no 2º ano do estudo, incluindo novas fraturas vertebrais, clínicas, osteoporóticas maiores, não vertebrais, não vertebrais maiores e de quadril. Para fins desse relatório, só serão descritos os resultados que se referem ao estudo FRAME (129).

Após 12 meses de tratamento com romosozumabe, 96% das pacientes demonstraram ganho $\geq 3\%$, comparado ao *baseline*, de DMO na coluna lombar, 89% das pacientes demonstraram ganho $\geq 6\%$, e 68% das pacientes demonstraram ganho de $\geq 10\%$. Já no grupo placebo, tais valores foram de 22%, 6% e 1%, respectivamente (Figura 24). Apenas 1,1% das pacientes que receberam romosozumabe não apresentaram ganho de DMO na coluna lombar em 12 meses (*versus* 47% com placebo), e apenas 0,2% dessas pacientes apresentaram uma redução $\geq 3\%$ (*versus* 15,6% com placebo).

Com relação ao ganho de DMO no quadril total em 12 meses, comparado ao *baseline*, 78% das pacientes que receberam romosozumabe demonstraram ganho de $\geq 3\%$, 47% das pacientes demonstraram ganho de $\geq 6\%$, e 16% das pacientes demonstraram ganho de $\geq 10\%$. No grupo placebo, tais proporções foram de 16%, 3% e 0%, respectivamente (Figura 24). No grupo romosozumabe, 6% das pacientes não apresentaram ganho de DMO no quadril total em 12 meses (*versus* 48% com placebo), e apenas 1% dessas pacientes apresentaram uma redução $\geq 3\%$ (*versus* 12% com placebo).



DMO: densidade mineral óssea.

Figura 24. Variação a partir do *baseline* da DMO na coluna lombar (A) e no quadril total (B). Cosman, 2018. (130)

Entre as pacientes que receberam romosozumabe, apenas 0,4% não demonstraram aumento de DMO na coluna lombar e no quadril total no 12º mês, e uma paciente obteve redução de $\geq 3\%$ da DMO tanto na coluna lombar como no quadril total. Tratando-se das pacientes que receberam placebo, 26% não demonstraram aumento de DMO na coluna lombar e no quadril total no 12º mês, e 3% das pacientes demonstraram redução de $\geq 3\%$ da DMO em ambos os locais.

A variação na média do *T-score* na coluna lombar a partir do *baseline* até 12 meses, foi maior no grupo romosozumabe (0,88 [IC 95%: 0,87 a 0,89]) que no grupo placebo (0,03 [IC 95%: 0,01 a

0,04]). De forma semelhante, após 24 meses, a variação na média do *T-score* na coluna lombar a partir do *baseline* foi maior no grupo romosozumabe (1,11 [IC 95%: 1,10 a 1,13]) que no grupo placebo (0,38 [IC 95%: 0,36 a 0,39]).

A variação na média do *T-score* no quadril total a partir do *baseline* até 12 meses foi maior no grupo romosozumabe (0,32 [IC 95%: 0,32 a 0,33]) do que no grupo placebo (0,01 [IC 95%: 0,01 a 0,02]). Após 24 meses, a variação na média do *T-score* no quadril total a partir do *baseline* foi maior no grupo romosozumabe (0,45 [IC 95%: 0,44 a 0,46]) do que no grupo placebo (0,17 [IC 95%: 0,17 a 0,18]). Todos os resultados apresentados acima foram estatisticamente significativos (p-valor < 0,001).

No 2º ano do estudo FRAME, quando todas as pacientes já tinham transicionado para o tratamento com denosumabe, a incidência geral de fratura foi baixa, ou seja, foi menor que a incidência de fratura do 1º ano no grupo de pacientes que receberam placebo. No entanto, no 2º ano, a incidência de fratura foi consistentemente menor em pacientes que receberam inicialmente romosozumabe por 12 meses, comparada à incidência de fraturas nas pacientes receberam placebo. Dessa forma, se observou que as pacientes que receberam 12 meses de romosozumabe apresentaram um redução de risco relativo de 81% para fratura vertebral (p-valor < 0,001), 32% para fratura clínica (p-valor = 0,052), 25% para fratura não vertebral (p-valor = 0,16), 55% para fratura de quadril (p-valor = 0,18), 39% para fratura osteoporótica maior (p-valor = 0,034) e 32% para fratura não vertebral maior (p-valor = 0,092) (Tabela 17).

Tabela 17. Incidência de fraturas em pacientes que receberam placebo ou romosozumabe seguido de denosumabe. Cosman, 2018. (130)

Local da fratura	Grupo de tratamento ano 1	Durante ano 1		Durante ano 2		Apenas ano 2	
		Placebo <i>versus</i> romosozumabe		Placebo-para-denosumabe <i>versus</i> Romosozumabe-para-denosumabe			
		Incidência n/N1 (%)	RRR (<i>p</i> -valor)	Incidência n/N1 (%)	RRR (<i>p</i> -valor)	Incidência n/N1 (%)	RRR (<i>p</i> -valor)
Vertebral	Placebo	59/3322 (1,8)	73% (<0,001)	84/3327 (2,5)	76% (<0,001)	27/2980 (0,9)	81% (<0,001)
	Romosozumabe	16/3321 (0,5)		21/3325 (0,6)		5/2953 (0,2)	
Clínica	Placebo	90/3591 (2,5)	36% (0,008)	147/3591 (4,1)	33% (0,096)	62/3205 (1,9)	32% (0,052)
	Romosozumabe	58/3589 (1,6)		99/3589 (2,8)		42/3185 (1,3)	
Não vertebral	Placebo	75/3591 (2,1)	25% (0,096)	129/3591 (3,6)	25% (0,057)	55/3205 (1,7)	25% (0,16)
	Romosozumabe	56/3589 (1,6)		96/3589 (2,7)		41/3185 (1,3)	
Quadril	Placebo	13/3591 (0,4)	46% (0,18)	22/3591 (0,6)	50% (0,12)	9/3205 (0,3)	55% (0,18)
	Romosozumabe	7/3589 (0,2)		11/3589 (0,3)		4/3185 (0,1)	
Osteoporótica maior	Placebo	63/3591 (1,8)	40% (0,012)	110/3591 (3,1)	38% (0,002)	49/3205 (1,5)	39% (0,034)
	Romosozumabe	38/3589 (1,1)		68/3589 (1,9)		30/3185 (0,9)	
Não vertebral maior	Placebo	55/3591 (1,5)	33% (0,096)	101/3591 (2,8)	33% (0,096)	46/3205 (1,4)	32% (0,092)
	Romosozumabe	37/3589 (1,0)		67/3589 (1,9)		31/3185 (1,0)	

RRR: redução de risco relativo; n/N1: número de fraturas/número de pacientes analisadas.

Cosman, 2018 (131) – análise de subgrupo por região do FRAME (129)

Cosman *et al.*, 2018 (131), descreveram as diferenças regionais no primeiro ano do estudo FRAME (129).

A maior parte das pacientes (43%) que participaram do estudo FRAME (129) foram oriundas de centros de pesquisa da América Latina, e das pacientes restantes, 29,2% foram da região da Europa Central/Oriental, 13,6% das regiões da Europa Ocidental, Austrália/Nova Zelândia, 11,5% da região Ásia Pacífico e 2,7% da região da América do Norte. Ainda, a análise de subgrupo do estudo indicou que a eficácia do tratamento com romosozumabe em 12 meses foi consistente em todos os subgrupos pré-especificados para os desfechos de nova fratura vertebral, fratura clínica e fratura não vertebral, exceto para os desfechos de fratura clínica e fratura não vertebral entre as regiões geográficas, para os quais não foi observado benefício com o uso de romosozumabe. Dessa forma, considerando que fraturas não vertebrais representaram 88,5% das fraturas no desfecho composto de fratura clínica até o 12º mês do estudo, e devido à incidência muito baixa de fratura não vertebral no grupo placebo da região da América Latina (1,2%) com um p-valor de eficácia estatisticamente significativo entre diferentes regiões geográficas, verificou-se a necessidade de se conduzir subanálises comparando a população da América Latina com a população do resto do mundo.

Assim, quando as populações da América Latina e do resto do mundo foram analisadas separadamente para a eficácia do tratamento no risco de fratura, romosozumabe, em comparação com placebo, reduziu o risco de novas fraturas vertebrais até o 12º mês tanto na população da América Latina quanto na população do resto do mundo. Na América Latina, a incidência de novas fraturas vertebrais foi de 0,3% para romosozumabe *versus* 1,1% placebo, representando uma redução no risco relativo de 70% (razão de risco: 0,30 [IC 95%: 0,11 a 0,83]; p-valor = 0,014). No resto do mundo, a incidência de novas fraturas vertebrais foi de 0,6% para romosozumabe *versus* 2,3% para placebo, representando uma redução no risco relativo de 74% (razão de risco: 0,26 [IC 95%: 0,13 a 0,50]; p-valor<0,001; p-valor para interação entre os subgrupos=0,79).

Não foi observada efeito na população da América Latina para os desfechos de fraturas clínicas e fraturas não vertebrais até o 12º mês, porém para a população do resto do mundo romosozumabe reduziu em 52% o risco de fraturas clínicas (p-valor <0,001) e em 42% o risco de fraturas não vertebrais (p-valor = 0,012; Tabela 18).

Adicionalmente, analisou-se a diferença no risco relativo de fraturas não vertebrais na população geral de acordo com o risco de fratura no *baseline* e, verificou-se que pacientes com alto risco de fratura no *baseline* apresentam uma redução no risco relativo de fratura não vertebral de 36% (p-valor = 0,029), o que não ocorre com o grupo de baixo risco de fratura no *baseline* (redução no risco relativo de 17%; p-valor=0,66; p-valor para interação entre subgrupos= 0,13).

Tabela 18. Efeito de romosozumabe nos subgrupos regionais. Cosman, 2018. (131)

Subgrupos		América Latina - N=3084	Resto do mundo - N=4096
Nova fratura vertebral	Razão de risco (IC 95%)	0,30 (0,11 a 0,83)	0,26 (0,13 a 0,50)
	p-valor	0,014	<0,001
	p-valor para interação entre os subgrupos	0,79	
Fratura clínica	HR (IC 95%)	1,17	0,48
	p-valor	0,590	<0,001
	p-valor para interação entre os subgrupos	0,014	
Fratura vertebral não	HR (IC 95%)	1,25	0,58
	p-valor	0,47	0,012
	p-valor para interação entre os subgrupos	0,041	
Fratura vertebral maior não	HR (IC 95%)	1,12	0,52
	p-valor	0,75	0,012
	p-valor para interação entre os subgrupos	0,087	
Nova ou piora de fratura vertebral	Razão de risco (IC 95%)	0,30	0,28
	p-valor	0,014	<0,001
	p-valor para interação entre os subgrupos	0,90	
Fratura de quadril	HR (IC 95%)	0,99	0,41
	p-valor	0,99	0,12
	p-valor para interação entre os subgrupos	0,38	
HR (IC 95%)		1,28	0,42

Fratura osteoporótica maior	p-valor	0,50	<0,001
	p-valor para interação entre os subgrupos		0,013
Novas ou piora de fraturas vertebrais múltiplas	Razão de risco (IC 95%)	0,11	-
	p-valor	0,12	-
	p-valor para interação entre os subgrupos		-

IC: intervalo de confiança; HR: *hazard ratio*.

Lewiecki, 2018 (132) – extensão do estudo FRAME (129)

Lewiecki *et al.*, 2018 (132), publicaram os resultados da análise final de eficácia e segurança do estudo FRAME (129) em 36 meses de seguimento, dos quais 12 meses foram com romosuzumabe seguidos por 24 meses de denosumabe.

Os desfechos de interesse na presente análise são incidência de novas fraturas vertebrais, fraturas clínicas, fraturas não vertebrais, outras categorias de fraturas em 36 meses e variação a partir do *baseline* até o mês 36 da DMO. A segurança também foi um desfecho avaliado.

De 7.180 indivíduos randomizados, 6.045 (84,2%) foram participaram da fase de extensão do estudo e 5.743 (80,0%) completaram os 36 meses de estudo. Desses, 2.851 [79,4%] receberam romosozumabe seguido por denosumabe (romosozumabe-para-denosumabe) e 2.892 [80,5%] receberam placebo seguido por denosumabe (placebo para denosumabe). As características demográficas e de *baseline* dos pacientes que participaram do período de extensão foram semelhantes às características da população geral do estudo e balanceadas entre os grupos de tratamento.

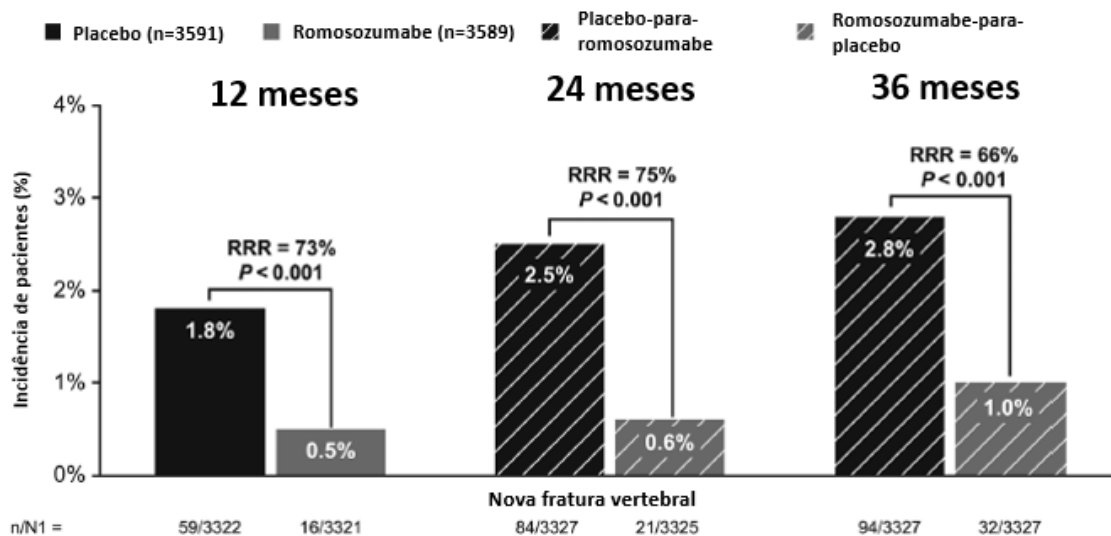
Os resultados demonstraram que as pacientes que receberam romosozumabe-para-denosumabe, frente ao placebo-para-denosumabe, apresentaram uma redução de 66% no risco de novas fraturas vertebrais, 27% no risco de fraturas clínicas e 21% no risco de fraturas não vertebrais, todos resultados estatisticamente significativos (p-valor < 0,05) (Tabela 19). Da mesma forma, as pacientes que receberam romosozumabe-para-denosumabe, comparadas com o grupo placebo-para-denosumabe, apresentaram redução no risco de outras categorias de fraturas, como fratura não vertebral maior, osteoporótica maior, nova ou piora de fratura vertebral e múltiplas novas ou piores de fraturas vertebrais. (Tabela 19) A eficácia na redução de risco relativo de novas fraturas vertebrais até o 24º e 36º meses entre os grupos romosozumabe e placebo teve magnitude semelhante quando comparada ao efeito observado

até o 12º mês, mesmo após transição no 2º e 3º ano para tratamento com denosumabe (Figura 25).

Tabela 19. Risco de fraturas até o 36º mês de tratamento. Lewiecki, 2018. (132)

Desfecho	Incidência n/N1 (%)		Razão de risco ou HR (IC 95%)	Redução de risco relativo (%)	P-valor
	Placebo/ Denosumabe N = 3591	Romosozumabe/ Denosumabe N = 3589			
Nova fratura vertebral¹	94/3327 (2,8)	32/3327 (1,0)	0,34 (0,23 a 0,51)	66	<0,001
Fratura Clínica	196/3591 (5,5)	143/3589 (4,0)	0,73 (0,59 a 0,90)	27	0,004
Fratura não vertebral	176/3591 (4,9)	139/3589 (3,9)	0,79 (0,63 a 0,99)	21	0,039
Fratura não vertebral maior	138/3591 (3,8)	100/3589 (2,8)	0,73 (0,56 a 0,94)	27	0,015
Fratura osteoporótica maior	147/3591 (4,1)	103/3589 (2,9)	0,70 (0,55 a 0,90)	30	0,006
Nova ou piora de fratura vertebral¹	94/3327 (2,8)	33/3327 (1,0)	0,35 (0,24 a 0,52)	65	<0,001
Múltiplas novas ou pioras de fraturas vertebrais¹	20/3327 (0,6)	2/3327 (<0,1)	0,10 (0,02 a 0,43)	90	<0,001
Fratura de quadril	31/3591 (0,9)	18/3589 (0,5)	0,59 (0,33 a 1,05)	41	0,071

HR: *hazard ratio*; IC: intervalo de confiança; n/N1: número de fraturas/número de pacientes analisadas. . ¹ Razão de risco, os demais desfechos foram mensurados em HR.



n/N1: número de fraturas/número de pacientes analisadas

Figura 25. Incidência de nova fratura vertebral na população total até 12º, 24º e 36º meses. Lewiecki, 2018. (132)

Adicionalmente, a variação a partir do *baseline* até o mês 36 na DMO da coluna lombar, quadril total e colo do fêmur em foi significativamente maior nas pacientes do grupo romosozumabe-para-denosumabe que no grupo placebo-para-denosumabe. A diferença no aumento relativo da DMO a partir do *baseline* para o grupo romosozumabe-para-denosumabe *versus* placebo-para-denosumabe em 36 meses foi de 10,5% (IC 95%: 10,2 a 10,8) na coluna lombar, 5,2% (IC 95%: 5,0 a 5,4) no quadril total e 4,8% (IC 95%: 4,5 a 5,0) no colo femoral (todos resultados com p-valor <0,001 comparados ao placebo-para-denosumabe).

No *baseline*, 62,8% e 60,5% das pacientes do grupo romosozumabe-para-denosumabe e placebo-para-denosumabe apresentaram *T-score* de coluna lombar osteoporótica ($\leq -2,5$), respectivamente. Após 36 meses se observou que o grupo romosozumabe, comparado ao placebo, apresentava uma menor proporção de pacientes que ainda permaneciam com osteoporose na coluna lombar (20,3% *versus* 42,9%). Os resultados relativos ao quadril total foram semelhantes, uma vez que no *baseline* 53,1% e 51,9% das pacientes do grupo romosozumabe-para-denosumabe e placebo-para-denosumabe, respectivamente, apresentaram *T-score* de quadril total entre -2,5 e -3,5. Após 36 meses de estudo se observou que o grupo romosozumabe, frente ao placebo, apresentava uma menor proporção de

pacientes que ainda permaneciam com osteoporose no quadril total (14,3% *versus* 30,0%; Tabela 20).

Tabela 20. Efeito de romosozumabe *versus* placebo nos T-scores de > -2,5, > -2,0 e > -1,5 nos meses 12, 24 e 36. Lewiecki, 2018. (132)

	Placebo-para-denosumabe	Romosozumabe-para-denosumabe
	n/N1 (%)	n/N1 (%)
Coluna lombar		
T-score > -2,5		
<i>Baseline</i>	1256/3176 (39,5)	1180/3169 (37,2)
Mês 12	1268/3149 (40,3)	2227/3150 (70,7)
Mês 24	1520/2878 (52,8)	2229/2861 (77,9)
Mês 36	1712/2996 (57,1)	2374/2980 (79,7)
T-score > -2,0		
<i>Baseline</i>	753/3176 (23,7)	706/3169 (22,3)
Mês 12	774/3149 (24,6)	1632/3150 (51,8)
Mês 24	1009/2878 (35,1)	1746/2861 (61,0)
Mês 36	1196/2996 (39,9)	1916/2980 (64,3)
T-score > -1,5		
<i>Baseline</i>	390/3176 (12,3)	359/3169 (11,3)
Mês 12	418/3149 (13,3)	1063/3150 (33,7)
Mês 24	602/2878 (20,9)	1218/2861 (42,6)
Mês 36	743/2996 (24,8)	1390/2980 (46,6)
Quadril total		
T-score > -2,5		
<i>Baseline</i>	1565/3256 (48,1)	1519/3237 (46,9)
Mês 12	1657/3210 (51,6)	2444/3196 (76,5)
Mês 24	1944/2919 (66,6)	2430/2903 (83,7)

Mês 36	2151/3072 (70,0)	2604/3040 (85,7)
T-score >−2,0		
Baseline	556/3256 (17,1)	495/3237 (15,3)
Mês 12	563/3210 (17,5)	1140/3196 (35,7)
Mês 24	765/2919 (26,2)	1353/2903 (46,6)
Mês 36	925/3072 (30,1)	1553/3040 (51,1)
T-score >−1,5		
Baseline	84/3256 (2,6)	78/3237 (2,4)
Mês 12	100/3210 (3,1)	276/3196 (8,6)
Mês 24	150/2919 (5,1)	421/2903 (14,5)
Mês 36	201/3072 (6,5)	502/3040 (16,5)

n/N1: número de fraturas/número de pacientes analisadas. P-valor<0,001 para todos os limites de T-score.

Com relação à segurança, a incidência de EAs, EAs graves, EAs cardiovasculares graves e eventos de interesse foram equilibrados nos grupos romosozumabe-para-denosumabe e placebo-para-denosumabe em 36 meses. Informações adicionais de segurança estão descritos na Tabela 21.

Tabela 21. Incidência de EAs até o 36º mês. Lewiecki, 2018. (132)

	Placebo-para-denosumabe n (%)	Romosozumabe-para-denosumabe n (%)
Todos os EAs emergentes do tratamento	3182 (89,0)	3156 (88,1)
EAs emergentes do tratamento mais frequentes¹		
Artralgia	666 (18,6)	668 (18,7)
Nasofaringite	622 (17,4)	651 (18,2)
Dor as costas	577 (16,1)	521 (14,5)
Queda	544 (15,2)	489 (13,7)
Dor nas extremidades	407 (11,4)	418 (11,7)

Hipertensão	421 (11,8)	395 (11,0)
EAs graves	733 (20,5)	728 (20,3)
EA cardiovascular declarado como grave	124 (3,5)	128 (3,6)
Óbito	85 (2,4)	72 (2,0)
Óbito declarado como de causa cardiovascular	50 (1,4)	43 (1,2)
EA que levou à descontinuação do tratamento	130 (3,6)	138 (3,9)
EA que levou à descontinuação do estudo	64 (1,8)	64 (1,8)
Eventos de interesse		
Hipocalcemia	3 (<0,1)	9 (0,3)
Reação no local da injeção	107 (3,0)	189 (5,3)
Hipersensibilidade	375 (10,5)	370 (10,3)
Tumor maligno	121 (3,4)	126 (3,5)
Osteoartrite	497 (13,9)	488 (13,6)
Hiperostose	58 (1,6)	49 (1,4)
Fratura de fêmur atípica	0 (0)	1 (<0,1)
Osteonecrose de mandíbula	0 (0)	2 (<0,1)

EA: evento adverso. ¹ EA que ocorreu em ≥10% dos pacientes em cada grupo.

Conclui-se, portanto que após três anos de seguimento o uso de romosozumabe por 12 meses levou a melhora rápida da DMO e diminuição do risco de fratura, benefício este que pode ser mantido por até 36 meses, quando o tratamento é seguido por denosumabe.

Chavassieux, 2019 (133) – subanálise do estudo FRAME (129) para avaliar o papel de romosozumabe no tecido ósseo

Chavassieux *et al.*, 2018 (133), conduziram uma subanálise do estudo FRAME (129), na qual avaliaram os efeitos de romosozumabe no tecido ósseo no 2º e 12º mês de tratamento.

O desfecho de interesse foi a análise da microarquitetura óssea baseada nos resultados de histomorfometria e tomografia microcomputadorizada. Foram avaliados parâmetros da microarquitetura óssea (espessura trabecular [Tb.Th] e separação trabecular [Tb.Sp], reabsorção óssea (avaliada por medidas de superfície de reabsorção [ES/BS], superfície osteoclática [Oc.S/BS] e número de osteoclastos [Oc.N/BS]), formação óssea estática (superfície osteóide [OS/BS], volume osteóide [OV/BV] e espessura osteóide [O.Th]) e parâmetros dinâmicos (taxa de aposição mineral [MAR], taxas de superfície mineralizante [MS/BS] e taxa de formação óssea [BFR/BS]). Os tecidos ósseos avaliados por histomorfometria foram o esponjoso (Cn), o endocortical (Ec), o intracortical (Ct) e o periósteo (Ps).

Biópsias transilíacas ósseas foram conduzidas após dois meses em 34 pacientes e após 12 meses em 73 pacientes em tratamento com romosozumabe (N em dois meses: 16; N em 12 meses: 40) e placebo (N em dois meses: 18; N em 12 meses: 33).

Quando os resultados de histomorfometria do *baseline* e do 2º mês de tratamento nos grupos que receberam romosozumabe e placebo foram comparados, observou-se que, no grupo placebo, não houve mudança nas MS/BS do Cn (1,60% e 2,31% no *baseline* e 2º mês, respectivamente, com p-valor=0,27) e do Ec (Ec-MS/BS: 7,65% e 7,0% no *baseline* e no 2º mês, respectivamente, com p-valor = 0,24). Em contrapartida, observou-se que, no 2º mês, o grupo romosozumabe apresentou aumento significativo na MS/BS e BFR/BS tanto do Cn como do En (Cn-MS/BS: 1,51% e 5,64% no *baseline* e no 2º mês, respectivamente com p-valor < 0,001; Ec-MS/BS: 6,26% e 24,59% no *baseline* e no 2º mês, respectivamente com p-valor < 0,001). O percentual de mudança nesses parâmetros no 2º mês, comparado ao *baseline* foi significativamente maior no grupo romosozumabe que no grupo placebo. Com uso de romosozumabe, houve aumento de 325% e 247% na MS/BS e de 328% e 233% na BFR/BS em Cn e En, respectivamente. No Ct, a superfície óssea (BS) com dupla marcação foi significativamente aumentada (p-valor < 0,05), porém não houve mudança no Ps. A MAR não foi alterada.

No 2º mês, o a mediana do valor de OS/BS no Cn foi maior no grupo romosozumabe, frente ao placebo, porém tal valor não atingiu significância estatística (Cn-OS/BS: 7,2% e 14,2% nos grupos placebo e romosozumabe, respectivamente com p-valor = 0,058). Ainda, no 2º mês e comparado ao placebo, o uso de romosozumabe resultou em aumento significativo no OV/BV no Cn (Cn-OV/BV: 1,3% e 3,0% nos grupos placebo e romosozumabe, respectivamente com p-valor = 0,007), porém no 12º mês o OV/BV foi significativamente menor com romosozumabe (Cn-OV/BV: 1,7% e 0,8% nos grupos placebo e romosozumabe, respectivamente com p-valor =

0,016). Os parâmetros dinâmicos refletindo a formação óssea a nível de tecido (MS/BS, BFR/BS e BFR/BV) foram significativamente maiores no grupo romosozumabe que no grupo placebo (Cn-MS/BS: 2,3% e 5,6% com p-valor = 0,002; Cn-BFR/BS: 5,175 e 12,075 $\mu\text{m}^3/\mu\text{m}^2/\text{ano}$ com p-valor = 0,004 nos grupos placebo e romosozumabe, respectivamente), e a frequência de ativação pareceu ser maior no grupo romosozumabe *versus* o grupo placebo. Contudo, no 12º mês, esses parâmetros foram significativamente menores no grupo romosozumabe *versus* o grupo placebo (Cn-MS/BS: 3,0% e 0,6% com p-valor = 0,004; Cn-BFR/BS: 6,755 e 1,577 $\mu\text{m}^3/\mu\text{m}^2/\text{ano}$ com p-valor = 0,014 nos grupos placebo e romosozumabe, respectivamente). Esta diminuição na formação óssea no 12º mês foi associada a uma extensão do período de formação, um atraso no início da mineralização, e uma redução na MAR *versus* placebo. No 12º mês, a quantidade de tecido ósseo mineralizado formado na unidade estrutural individual (W.Th) no Cn foi significativamente maior no grupo romosozumabe do que no grupo placebo.

No 2º mês, para o Ec, os parâmetros dinâmicos refletindo a formação óssea a nível de tecido também foram significativamente maiores para o grupo romosozumabe *versus* placebo (Ec-MS/BS: 7,0% e 24,6% com p-valor < 0,001; Ec-BFR/BS: 15,191 e 52,260 $\mu\text{m}^3/\mu\text{m}^2/\text{ano}$ com p-valor = 0,001 nos grupos de placebo e romosozumabe, respectivamente). O mesmo não foi observado no 12º mês (Ec-MS/BS: 3,6% e 1,9% com p-valor = 0,25; Ec-BFR/BS: 10,083 e 6,398 $\mu\text{m}^3/\mu\text{m}^2/\text{ano}$ com p-valor = 0,18 nos grupos de placebo e romosozumabe, respectivamente). Também não foram observados efeitos significativos na formação óssea nos Ct e Ps.

Tanto no 2º como no 12º mês, as pacientes do grupo romosozumabe apresentaram menores valores nos parâmetros de reabsorção óssea no Cn (Cn-ES/BS no 2º mês: 3,4% e 1,8% com p-valor = 0,002; Cn-ES/BS no 12º mês: 2,9% e 1,1% com p-valor < 0,001, nos grupos placebo e romosozumabe, respectivamente). De forma semelhante para o Ec, no 2º e no 12º mês, a taxa de ES/BS foi significativamente menor nas pacientes do grupo romosozumabe que no grupo placebo (Ec-ES/BS no 2º mês: 6,3% e 1,6% com p-valor = 0,003; Ec-ES/BS no 12º mês: 4,1% e 0,5% com p-valor < 0,001 nos grupos placebo e romosozumabe, respectivamente). No 12º mês, Oc.S/BS e Oc.N/BS foram menores no grupo romosozumabe que no grupo placebo. No 2º mês, não houve variação significativa nos parâmetros da estrutura óssea quando romosozumabe foi comparado com placebo. Em contrapartida, no 12º mês, romosozumabe induziu um aumento significativo na taxa de volume ósseo (BV/TV), Tb.Th e espessura cortical (Ct.Th) no Cn. Uma correlação altamente significativa foi observada entre a espessura da parede óssea (W.Th) e Tb.th no Cn ($r = 0,78$ com p-valor < 0,001).

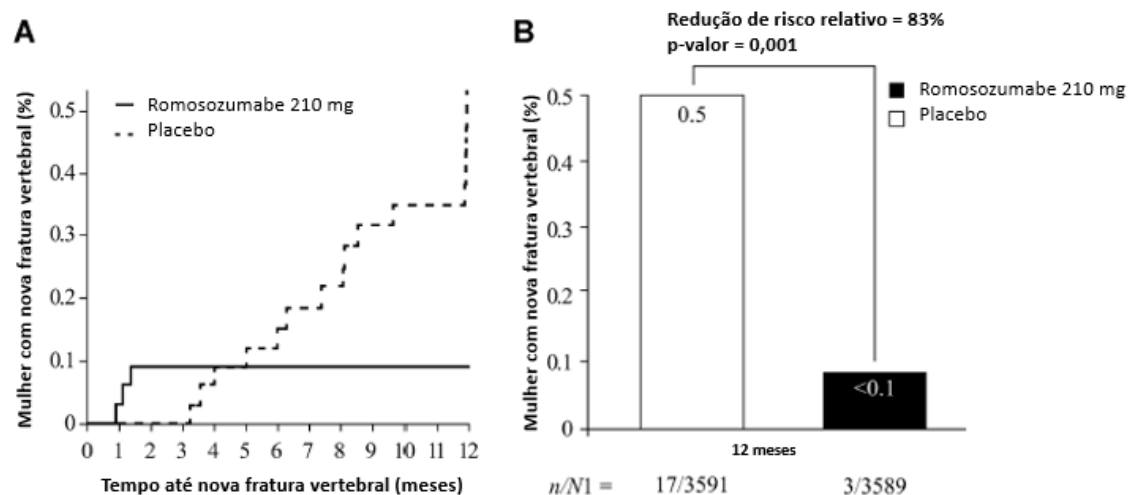
O volume médio das biópsias de interesse analisadas por tomografia microcomputadorizada, foi de 122 mm³(DP: 63) e variou de 14 a 311 mm³. A avaliação tridimensional dos parâmetros estruturais por tomografia microcomputadorizada foi consistente com os achados histomorfométricos. No 2º mês, a Tb.Sp foi significativamente menor no grupo romosozumabe do que no grupo placebo. No 12º mês, a DMO trabecular (Tb.BMD), volume ósseo trabecular (Tb.BV/TV) e Tb.Th foram significativamente maiores no grupo romosozumabe do que no grupo placebo, e a nível cortical, Ct.Th tendeu a aumentar (p-valor = 0,056). No 12º mês, observou-se que pacientes do grupo romosozumabe *versus* placebo apresentaram uma melhor microarquitetura óssea, conforme demonstrado pela diminuição significativa no fator padrão de tecido ósseo trabecular (TBPf) e uma tendência de melhor conectividade conforme refletido pela densidade de conectividade (Conn.D).

Geusens, 2019 (134) – subanálise de tempo até evento de fratura vertebral no estudo FRAME (129).

Geusens *et al.*, 2019 (134), conduziram uma subanálise do estudo FRAME (129), na qual avaliaram o efeito do tratamento com romosozumabe *versus* placebo na incidência de fraturas vertebrais clínicas em 12 meses em mulheres que apresentavam dores nas costas sugestivas de fratura vertebral.

O desfecho de interesse na presente subanálise foi a incidência de fratura vertebral clínica.

Observou-se que do total de participantes, 119 pacientes apresentaram suspeita de fratura vertebral clínica (47 no grupo romosozumabe e 72 no grupo placebo) com base no sintoma de nova ou agravamento de dor nas costas e exame físico. Desse total, foi confirmado que 20 pacientes apresentaram uma nova (n = 19) ou piora (n = 1) de fratura vertebral clínica. Três dessas pacientes que apresentaram fratura vertebral clínica (dois novos casos e um agravamento) faziam parte do grupo romosozumabe, sendo que os três casos ocorreram nos primeiros dois meses de estudo, sem indício de fraturas vertebrais posteriores (Figura 26A). Dezesete pacientes com fratura vertebral clínica faziam parte do grupo placebo, sendo que as mesmas ocorreram ao longo de 12 meses. As pacientes do grupo romosozumabe apresentaram uma redução do risco relativo de fratura de 83%, comparado ao grupo placebo (HR: 0,17 [IC 95%: 0,05 a 0,58]; p-valor = 0,001) (Figura 26B).



n/N1: número de fraturas/número de pacientes analisadas

Figura 26. A- Tempo até a primeira nova ou piora de fratura vertebral até o 12º mês; B- Incidência de nova ou piora de fratura vertebral até o 12º mês. Geusens, 2019. (134)

Tratando-se das características das pacientes, no grupo romosozumabe, apenas 6,4% (3/47) das mulheres com dor nas costas clinicamente sugestiva havia, de fato, desenvolvido uma fratura vertebral. No grupo placebo, a proporção foi de 23,6% (17/72). As características de *baseline* das 119 pacientes com suspeita de uma possível fratura vertebral e encaminhadas para radiografia de coluna estão descritas na Tabela 22. Observou-se que as pacientes com fratura vertebral clínica apresentaram menor *T-score* de DMO da coluna lombar (média -3,25, romosozumabe e -3,17, placebo) *versus* mulheres sem fratura vertebral clínica (média de -2,84 no grupo romosozumabe e -2,86 no grupo placebo) (Tabela 22).

Tabela 22. Características de *baseline* das pacientes com nova dor nas costas sugestiva de possível fratura vertebral clínica. Geusens, 2019. (134)

Características	Sem fratura vertebral clínica		Com fratura vertebral clínica	
	Romosozumabe 210 mg por mês N= 44	Placebo N = 55	Romosozumabe 210 mg por mês N=3	Placebo N = 17
Idade - média (DP), anos	70,2 (6,7)	71,1 (7,2)	73,3 (4,5)	72,1 (7,4)

T-score de DMO da coluna lombar - média (DP)	-2,84 (1,0)	-2,86 (1,0)	-3,25 (0,6)	-3,17 (1,1)
T-score de DMO do quadril total - média (DP)	-2,62 (0,4)	-2,59 (0,4)	-1,75 (0,6)	-2,58 (0,5)
T-score de DMO do colo do fêmur- média (DP)	-2,74 (0,32)	-2,78 (0,32)	-2,62 (0,10)	-2,77 (0,32)
Fratura vertebral prevalente - n (%)	10 (22,7)	12 (21,8)	2 (66,7)	3 (17,7)
Fratura não vertebral prévia com idade ≥ 55 anos - n (%)	11 (25,0)	17 (30,9)	1 (33,3)	6 (35,3)
Escore FRAX - probabilidade em 10 anos de fratura osteoporótica maior-mediana (amplitude)	11,0 (4,4 a 29,4)	13,6 (4,4 a 48,9)	10,3 (7,7 a 15,4)	16,5 (4,5 a 46,2)
Escore FRAX - probabilidade em 10 anos de fratura de quadril - mediana (amplitude)	4,4 (1,6 a 12,0)	6,5 (1,4 a 34,2)	3,7 (2,9 a 5,1)	7,7 (1,5 a 35,6)

DP: desvio padrão; FRAX: *Fracture Risk Assessment Tool*; DMO: densidade mineral óssea.

Os valores de risco determinados pela ferramenta de avaliação de risco de fratura foram semelhantes em pacientes com e sem uma nova fratura vertebral clínica. Todas as fraturas vertebrais clínicas no grupo romosozumabe, e a maioria (82%) das fraturas vertebrais clínicas no grupo placebo, foram consideradas moderadas ou graves (grau 2 ou 3) (Tabela 23).

Tabela 23. Gravidade das fraturas vertebrais clínicas. Geusens, 2019. (134)

Grau	Fratura vertebral clínica - n (%)	
	Romosozumabe 210 mg ao mês, N = 3	Placebo, N = 17
1	0	3 (17,65)
2	2 (66,67)	7 (41,18)
3	1 (33,33)	7 (41,18)

5.3.2 Análise da qualidade dos estudos selecionados

A classificação da qualidade da evidência foi feita por desfecho conforme apresentado na Tabela 24. A tabela completa conforme a metodologia GRADE encontra-se no Anexo 6.

Tabela 24. Classificação da qualidade das evidências.

Desfecho	Classificação
Fratura clínica	() Alta (X) Moderada () Baixa () Muito baixa
Fratura vertebral	() Alta (X) Moderada () Baixa () Muito baixa
Fraturas não vertebrais	() Alta (X) Moderada () Baixa () Muito baixa
DMO	(X) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Marcadores de <i>turnover</i> ósseo	(X) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Aceitabilidade	(X) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Segurança	() Alta (X) Moderada () Baixa () Muito baixa

DMO: densidade mineral óssea

5.3.3 Resumo dos principais resultados dos estudos incluídos

Tabela 25. Resumo das revisões sistemáticas com meta-análise incluídas.

Autor, data	Ding, 2020 (147)	Wen, 2020 (147)	Tan, 2019 (146)
Desenho	Revisão sistemática com meta-análise	Revisão sistemática com meta-análise	Revisão sistemática com meta-análise
População	ECRs conduzidos em mulheres com osteoporose na pós-menopausa	ECRs conduzidos em mulheres com osteoporose na pós-menopausa	ECRs conduzidos em mulheres com osteoporose na pós-menopausa
Intervenção e comparadores	Romosozumabe, teriparatida, raloxifeno, alendronato e risedronato	Romosozumabe, teriparatida, raloxifeno, alendronato e risedronato	Romosozumabe, teriparatida, raloxifeno, alendronato e risedronato
Desfechos principais	Risco de fratura clínica e vertebral estratificadas pela fratura vertebral prevalente (≥50% e <50%) e segurança	Fraturas vertebrais, não vertebrais, tolerabilidade e aceitabilidade	Fraturas vertebrais, não vertebrais e clínicas e segurança
Resultados	<u>FRATURA CLÍNICA</u> <i>Proporção de pacientes com fratura vertebral prevalente ≥50% - HR (ICr 95%)</i> • Romosozumabe <i>versus</i> alendronato: 0,71 (0,49 a 0,97) • Romosozumabe <i>versus</i> risedronato: 0,81 (0,45 a 1,3) • Teriparatida <i>versus</i> romosozumabe: 0,79 (0,49 a 1,4) • Romosozumabe <i>versus</i> risedronato: 0,61 (0,31 a 1,0) • Romosozumabe <i>versus</i> placebo: 0,49 (0,29 a 0,75) <i>Proporção de pacientes com fratura vertebral prevalente <50% - HR (ICr 95%)</i> • Romosozumabe <i>versus</i> alendronato: 0,78 (0,53 a 1,2) • Romosozumabe <i>versus</i> risedronato: 0,70 (0,42 a 1,2) • Teriparatida <i>versus</i> romosozumabe: 0,98 (0,56 a 1,7)	<i>Fratura vertebral – razão de risco (ICr95%)</i> • Romosozumabe <i>versus</i> alendronato: 0,49 (0,37 a 0,62) • Romosozumabe <i>versus</i> risedronato: 0,51 (0,36 a 0,75) • Teriparatida <i>versus</i> romosozumabe: 0,86 (0,56 a 1,3) • Romosozumabe <i>versus</i> raloxifeno: 0,44 (0,30 a 0,66) • Romosozumabe <i>versus</i> placebo: 0,30 (0,23 a 0,41) <i>Fratura não vertebral- HR (ICr 95%)</i> • Romosozumabe <i>versus</i> alendronato: 0,85 (0,70 a 1,0)	<i>Fratura vertebral – razão de risco (IC 95%)</i> • Teriparatida <i>versus</i> romosozumabe: 0,84 (0,41 a 1,72) • Romosozumabe <i>versus</i> alendronato: 0,47 (0,29 a 0,74) • Romosozumabe <i>versus</i> risedronato: 0,64 (0,30 a 1,38) • Romosozumabe <i>versus</i> raloxifeno: 0,51 (0,24 a 1,07) • Romosozumabe <i>versus</i> placebo: 0,30 (0,18 a 0,50) <i>Fratura não vertebral – razão de risco (IC 95%)</i> • Teriparatida <i>versus</i> romosozumabe: 0,79 (0,50 a 1,24)

- Romosozumabe *versus* risedronato: 0,79 (0,54 a 1,2)
- Romosozumabe *versus* placebo: 0,67 (0,47 a 0,95)

FRATURA VERTEBRAL

Proporção de pacientes com fratura vertebral prevalente ≥50% - razão de risco (Icr 95%)

- Romosozumabe *versus* alendronato: 0,52 (0,31 a 0,86)
- Romosozumabe *versus* risedronato: 0,44 (0,20 a 0,96)
- Teriparatida *versus* romosozumabe: 1,1 (0,47 a 2,5)
- Romosozumabe *versus* risedronato: 0,40 (0,17 a 0,92)
- Romosozumabe *versus* placebo: 0,28 (0,13 a 0,57)

Proporção de pacientes com fratura vertebral prevalente <50% - razão de risco (Icr 95%)

- Romosozumabe *versus* alendronato: 0,36 (0,16 a 0,81)
- Romosozumabe *versus* risedronato: 0,50 (0,15 a 1,8)
- Teriparatida *versus* romosozumabe: 0,76 (0,23 a 2,3)
- Romosozumabe *versus* risedronato: 0,44 (0,20 a 1,0)
- Romosozumabe *versus* placebo: 0,24 (0,12 a 0,50)

SEGURANÇA

- Romosozumabe *versus* alendronato: 0,94 (0,71 a 1,2)
- Romosozumabe *versus* risedronato: 0,96 (0,71 a 1,3)
- Teriparatida *versus* romosozumabe: 1,2 (0,88 a 1,7)
- Romosozumabe *versus* risedronato: 0,84 (0,61 a 1,2)

- Romosozumabe *versus* risedronato: 0,98 (0,73 a 1,3)

- Teriparatida *versus* romosozumabe: 0,91 (0,67 a 1,3)

- Romosozumabe *versus* raloxifeno: 0,66 (0,44 a 0,97)

- Romosozumabe *versus* placebo: 0,69 (0,56 a 0,84)

Tolerabilidade – razão de risco (Icr95%)

- Romosozumabe *versus* alendronato: 0,92 (0,68 a 1,2)

- Romosozumabe *versus* risedronato: 0,97 (0,71 a 1,3)

- Teriparatida *versus* romosozumabe: 1,2 (0,86 a 1,7)

- Romosozumabe *versus* raloxifeno: 0,82 (0,59 a 1,2)

- Romosozumabe *versus* placebo: 0,94 (0,71 a 1,3)

Aceitabilidade – razão de risco (Icr95%)

- Romosozumabe *versus* alendronato: 1,1 (0,96 a 1,3)

- Romosozumabe *versus* risedronato: 1,2 (1,0 a 1,4)

- Teriparatida *versus* romosozumabe: 0,90 (0,75 a 1,1)

- Romosozumabe *versus* alendronato: 0,81 (0,59 a 1,10)

- Romosozumabe *versus* risedronato: 1,02 (0,60 a 1,73)

- Romosozumabe *versus* raloxifeno: 0,83 (0,51 a 1,35)

- Romosozumabe *versus* placebo: 0,76 (0,55 a 1,05)

Fratura clínica – razão de risco (IC 95%)

- Teriparatida *versus* romosozumabe: 1,15 (0,73 a 1,80)

- Romosozumabe *versus* alendronato: 0,74 (0,63 a 0,86)

- Romosozumabe *versus* risedronato: 0,43 (0,23 a 0,79)

- Romosozumabe *versus* placebo: 0,68 (0,57 a 0,83)

EAs - razão de risco (IC 95%)

- Teriparatida *versus* romosozumabe: 1,01 (0,97 a 1,04)

- Romosozumabe *versus* alendronato: 0,98 (0,95 a 1,00)

- Romosozumabe *versus* risedronato: 0,99 (0,97 a 1,01)

- Romosozumabe *versus* placebo: 1,00 (0,98 a 1,01)

- Romosozumabe *versus* placebo: 0,93 (0,69 a 1,2)

- Romosozumabe *versus* raloxifeno: 1,2 (0,99 a 1,4)

- Romosozumabe *versus* placebo: 1,0 (0,92 a 1,2)

EAs graves – razão de risco (IC 95%)

- Teriparatida *versus* romosozumabe: 1,07 (0,87 a 1,32)

- Romosozumabe *versus* alendronato: 0,96 (0,86 a 1,06)

- Romosozumabe *versus* risedronato: 1,04 (0,89 a 1,22)

- Romosozumabe *versus* placebo: 1,03 (0,92 a 1,17)

Limitações	A maioria, mas não todas as pacientes dos subgrupos avaliados eram mulheres na pós-menopausa.	Ausência de dados para prevenção primária para romosozumabe.	O principal EA e EA grave de cada fármaco diferiu, não permitindo sua análise específica.
-------------------	---	--	---

ECR: ensaio clínico randomizado; IC: intervalo de confiança; ICr: intervalo de credibilidade; HR: *hazard ratio*; EA: evento adverso.

Tabela 26. Resumo dos ECRs incluídos.

Autor, data	Langdahl, 2017 (148)	Takada, 2020 (145)	Saag, 2017 (128)	Cosman, 2020 (127)
Países	Estados Unidos, Argentina, Bélgica, Canadá, Colômbia, República Tcheca, Dinamarca, Hungria, Polônia e Reino Unido.	Idem à Langdahl, 2017 (148)	Estados Unidos, Argentina, Austrália, Áustria, Bélgica, Brasil, Bulgária, Canadá, Chile, Colômbia, República Tcheca, Dinamarca, República Dominicana, Estônia, Finlândia, França, Alemanha, Grécia, Guatemala, Hong Kong, Hungria, Irlanda, Israel, Itália, República da Coreia, Letônia, Lituânia, México, Países Baixos, Nova Zelândia, Noruega, Peru, Polônia, Romênia, Federação Russa, Eslováquia, África do Sul, Espanha, Suécia, Taiwan, Turquia e Reino Unido.	Idem à Saag <i>et al.</i> , 2017 (128)
Desenho	ECR, aberto de fase III	Análise <i>post hoc</i> de Langdahl, 2017 (148)	ECR multicêntrico, duplo-cego de fase III	Análise <i>post hoc</i> de Saag <i>et al.</i> , 2017 (128)
População	Mulheres com osteoporose na pós-menopausa em transição da terapia com bisfosfonatos	Idem à Langdahl, 2017 (148)	Mulheres com osteoporose na pós-menopausa e com fratura prévia	Idem à Saag <i>et al.</i> , 2017 (128)
Intervenção e comparadores	Romosozumabe e teriparatida	Idem à Langdahl, 2017 (148)	Romosozumabe e alendronato (12 meses) Romosozumabe seguido de alendronato e alendronato seguido de alendronato (análise primária, entre 24 e 36 meses)	Idem à Saag <i>et al.</i> , 2017 (128)
Desfechos principais	DMO, força estimada do quadril e segurança	Marcador de formação óssea (P1NP) e DMO do quadril total e da coluna lombar	Fratura vertebral, fratura clínica, DMO da coluna lombar e quadril total e segurança	DMO e T-score da coluna lombar, quadril total e colo do fêmur e incidência de fraturas não vertebrais e fraturas vertebrais novas ou agravadas
Resultados	DMO de quadril (12 meses) – análise pela intenção de tratar	Aumento na DMO do quadril (12 meses)	Fratura vertebral (24 meses)	DMO (quadril total)

- Romosozumabe: 2,6% (IC 95%: 2,2 a 3,0)

- Teriparatida: -0,6% (IC 95%: -1,0 a -0,2)

- Diferença média: 3,2% (IC 95%: 2,7 a 3,8); p-valor <0,0001

DMO do quadril (12 meses) – análise por protocolo

- Romosozumabe: 2,5% (IC 95%: 2,1 a 2,9)

- Teriparatida: -0,8% (IC 95%: -1,2 a -0,3)

- Diferença média: 3,3% (IC 95%: 2,7 a 3,9); p-valor <0,0001

Força do quadril (mês seis)

- Romosozumabe: 2,1%

- Teriparatida: -1,0% (p-valor <0,0001)

Força do quadril (mês 12)

- Romosozumabe: 2,5%

- Teriparatida: -0,7% (p-valor <0,0001)

Segurança

(Todos os EAs)

- Romosozumabe: 75%

- Teriparatida: 69%

(EAs graves)

- Romosozumabe: 82%

- Teriparatida: 42%; p-valor <0,0001

Aumento na DMO da coluna lombar (12 meses)

- Romosozumabe: 97%

- Teriparatida: 88%; p-valor <0,0001

Percentual de pacientes que apresentou mudanças concomitantes entre P1NP e DMO no quadril total (6 meses)

- Romosozumabe: 38%

- Teriparatida: 10%

Percentual de pacientes que apresentou mudanças concomitantes entre P1NP e DMO no quadril total (12 meses)

- Romosozumabe: 46%

- Teriparatida: 18%

Percentual de pacientes que apresentou mudanças concomitantes entre P1NP e DMO na coluna lombar (6 meses)

- Romosozumabe: 82%

- Romosozumabe seguido de alendronato: 6,2%

- Alendronato seguido de alendronato: 11,9%

- RR: 0,52 (IC 95%: 0,40 a 0,66); p-valor <0,001

Fratura clínica (24 meses)

- Romosozumabe seguido de alendronato: 9,7%

- Alendronato seguido de alendronato: 13,0%

- HR: 0,73 (IC 95%: 0,61 a 0,88); p-valor <0,001

Fratura não vertebral (24 meses)

- Romosozumabe seguido de alendronato: 8,7%

- Alendronato seguido de alendronato: 10,6%

- HR: 0,81 (IC 95%: 0,66 a 0,99); p-valor= 0,04

DMO (coluna lombar) – 36 meses

- Romosozumabe seguido de alendronato: 14,9%

- Alendronato seguido de alendronato: 8,5%

- p-valor <0,001

DMO (quadril total) – 36 meses

- Romosozumabe seguido de alendronato: 7,0%

- Alendronato seguido de alendronato: 3,6%

- p-valor <0,001

- Romosozumabe: 6,3% (IC 95%: 6,1 a 6,5)

- Alendronato: 2,9% (IC 95%: 2,7 a 3,1); p-valor<0,001

DMO (colo do fêmur)

- Romosozumabe: 5,0% (IC 95%: 4,7 a 5,3)

- Alendronato: 1,7% (IC 95%: 1,5 a 2,0); p-valor<0,001

DMO (coluna lombar)

- Romosozumabe: 13,9% (IC 95%: 13,6 a 14,3)

- Alendronato: 5,1% (IC 95%: 4,8 a 5,3); p-valor<0,001

T-score >-2,5 (quadril total)

- Romosozumabe: 54,6%

- Alendronato: 43,8%; p-valor <0,001

T-score >-2,0 (quadril total)

- Romosozumabe: 23,9%

- Alendronato: 14,7%; p-valor <0,001

T-score >-2,5 (colo do fêmur)

- Romosozumabe: 40,2%

- Alendronato: 26,0%; p-valor <0,001

T-score >-2,0 (colo do fêmur)

- Romosozumabe: 3%

- Teriparatida: 6%

(EAs que levaram à descontinuação do tratamento)

- Romosozumabe: <1%
- Teriparatida: <1%

- Teriparatida: 52%

Percentual de pacientes que apresentou mudanças concomitantes entre P1NP e DMO na coluna lombar (12 meses)

- Romosozumabe: 91%
- Teriparatida: 66%

Percentual de pacientes que apresentou aumento no P1NP sem aumento na DMO (ou seja, ≤0%) no quadril total (12 meses)

- Romosozumabe: 18%
- Teriparatida: 60%

Percentual de pacientes que apresentou aumento no P1NP sem aumento na DMO (ou seja, ≤0%) na coluna lombar (12 meses)

- Romosozumabe: 12%
- Teriparatida: 3%

Segurança

(EAs durante o tratamento)

- Alendronato: 78,6%
- Romosozumabe: 75,7%
- Alendronato seguido de alendronato: 88,6%
- Romosozumabe seguido de alendronato: 88,6%

(EAs graves)

- Alendronato: 13,8%
- Romosozumabe: 12,8%
- Alendronato seguido de alendronato: 30,0%
- Romosozumabe seguido de alendronato: 28,7%

(AE cardiovascular grave)

- Alendronato: 1,9%
- Romosozumabe: 2,5%
- Alendronato seguido de alendronato: 6,1%
- Romosozumabe seguido de alendronato: 6,5%

(Morte)

- Alendronato: 1,0%
- Romosozumabe: 1,5%
- Alendronato seguido de alendronato: 4,5%
- Romosozumabe seguido de alendronato: 4,4%

- Romosozumabe: 7,7%

- Alendronato: 5,1%; p-valor <0,001

T-score >-2,5 (coluna lombar)

- Romosozumabe: 62,8%
- Alendronato: 42,0%; p-valor <0,001

T-score >-2,0 (coluna lombar)

- Romosozumabe: 45,3%
- Alendronato: 26,7%; p-valor <0,001

Risco de fratura vertebral nova ou agravada

- Romosozumabe seguido de alendronato: 1,2%
- Alendronato seguido de alendronato: 4,8%
- Risco relativo: 0,25 (IC 95%: 0,15 a 0,41); p-valor <0,001

Risco de fratura não vertebral

- Romosozumabe seguido de alendronato: 6,0%
- Alendronato seguido de alendronato: 7,4%
- Risco relativo : 0,81 (IC 95%: 0,63 a 1,05); p-valor 0,120

Risco de fratura de quadril

(Evento que levou à descontinuação do tratamento)

- Alendronato: 3,2%
- Romosozumabe: 3,4%
- Alendronato seguido de alendronato: 7,2%
- Romosozumabe seguido de alendronato: 6,5%

(Evento que levou à descontinuação da participação)

- Alendronato: 1,3%
- Romosozumabe: 1,5%
- Alendronato seguido de alendronato: 2,1%
- Romosozumabe seguido de alendronato: 2,3%

- Romosozumabe seguido de alendronato: 1,4%
- Alendronato seguido de alendronato: 2,4%
- Risco relativo : 0,60 (IC 95%: 0,37 a 0,99); p-valor 0,041

Limitações	Estudo aberto e sem poder para avaliar a diferença nas incidências de fratura entre os grupos.	Idem à Langdahl, 2017 (148)	Não apresenta um desenho para avaliar os desfechos cardiovasculares.	As análises não foram ajustadas para múltiplas comparações; perda de poder na análise de 24 meses em decorrência de menor número de eventos.
-------------------	--	-----------------------------	--	--

ECR: ensaio clínico randomizado; IC: intervalo de confiança; OR: *odds ratio*; EA: evento adverso; P1NP: propeptídeo amino-terminal do procolágeno tipo 1; DMO: densidade mineral óssea.

Tabela 27. Resumo dos ECRs incluídos.

Autor, data		Cosman, 2016 (129)	Cosman, 2018 (130)	Cosman, 2018 (131)
País onde estudo foi realizado		Estados Unidos, Argentina, Austrália, Bélgica, Brasil, Canadá, Colômbia, República Checa, Dinamarca, República Dominicana, Estônia, Alemanha, Hungria, Índia, Japão, Lituânia, Letônia, México, Nova Zelândia, Polônia, Romênia, Espanha, Suíça e Reino Unido.	Idem à Cosman <i>et al.</i> , 2016 (129)	Idem à Cosman <i>et al.</i> , 2016 (129)
Desenho		ECR, duplo cego, de fase III	Análise <i>post hoc</i> do FRAME (129) de acordo com o ganho de DMO na coluna no 1º ano de estudo, e a mudança absoluta no <i>T-score</i> no 2º ano do estudo, após transição para denosumabe	Análise por subgrupo de região do FRAME (129)
População		Pacientes com osteoporose na pós-menopausa	Idem à Cosman <i>et al.</i> , 2016 (129)	Idem à Cosman <i>et al.</i> , 2016 (129)
Intervenção e comparadores		Romosozumabe e placebo	Idem à Cosman <i>et al.</i> , 2016 (129)	Idem à Cosman <i>et al.</i> , 2016 (129)
Desfechos principais		Nova fratura vertebral, fratura clínica, fratura não vertebral em 12 meses e em 24 meses, e segurança	variação da DMO a partir do <i>baseline</i> , na coluna lombar e quadril total no 12º mês em suas várias magnitudes; variação média absoluta partir do <i>baseline</i> do <i>T-score</i> na coluna lombar e quadril total e proporção de pacientes com fraturas no 2º ano do estudo	Novas fraturas vertebrais, fraturas clínicas e faturas não vertebrais em 12 meses do estudo de acordo com população América Latina e resto do mundo
Resultados		<u>Nova fratura vertebral</u> 12 meses: - Romosozumabe: 0,5% - Placebo: 1,8% - Razão de risco (IC 95%): 0,27 (0,16 a 0,47); p-valor < 0,001 24 meses:	<u>Proporção de pacientes com variação da DMO a partir do <i>baseline</i></u> 12 meses, coluna lombar: - Romosozumabe: 96% (≥3%), 89% (≥6%), 68% (≥10%) - Placebo: 22% (≥3%), 6% (≥6%), 1% (≥10%) 12 meses, quadril: - Romosozumabe: 78% (≥3%), 47% (≥6%), 16% (≥10%)	<u>Nova fratura vertebral – razão de risco (IC 95%)</u> - América Latina: 0,30 (0,11 a 0,83) - Resto do mundo: 0,26 (0,13 a 0,50) - p-valor interação entre regiões = 0,79 <u>Fratura clínica- HR (IC 95%)</u> - América Latina: 1,17 - Resto do mundo: 0,48

- Romosozumabe: 0,6%
- Placebo: 2,5%
- Razão de risco (IC 95%): 0,25 (0,16 a 0,40); p-valor < 0,001

Fratura clínica

12 meses:

- Romosozumabe: 1,6%
- Placebo: 2,5%
- HR (IC 95%): 0,64 (0,46 a 0,89); p-valor = 0,008

24 meses:

- Romosozumabe: 2,8%
- Placebo: 4,1%
- HR (IC 95%): 0,67 (0,52 a 0,87); p-valor = 0,002

Fratura não vertebral

12 meses:

- Romosozumabe: 1,6%
- Placebo: 2,1%
- HR (IC 95%): 0,75 (0,53 a 1,05); p-valor = 0,096

24 meses:

- Romosozumabe: 2,7%
- Placebo: 3,6%
- HR (IC 95%): 0,75 (0,57 a 0,97); p-valor = 0,029

Segurança

EA durante o tratamento

12 meses:

- Placebo: 16% (≥3%), 3% (≥6%), 0% (≥10%)

Varição média absoluta partir do baseline do T-score

12 meses, coluna lombar (IC 95%):

- Romosozumabe: 0,88 (0,87 a 0,89)
- Placebo: 0,03 (0,01 a 0,04); p-valor<0,001

24 meses, coluna lombar:

- Romosozumabe: 1,11 (1,10 a 1,13)
- Placebo: 0,38 (0,36 a 0,39); p-valor<0,001

12 meses, quadril:

- Romosozumabe: 0,32 (0,32 a 0,33)
- Placebo: 0,01 (0,01 a 0,02); p-valor<0,001

24 meses, quadril:

- Romosozumabe: 0,45 (0,44 a 0,46)
- Placebo: 0,17 (0,17 a 0,18); p-valor<0,001

Proporção de pacientes com fraturas no 2º ano do estudo

Vertebral

- Romosozumabe: 0,2%
- Placebo: 0,9%
- Redução do risco relativo: 81%; p-valor<0,001

Clínica

- Romosozumabe: 1,3%
- Placebo: 1,9%
- Redução do risco relativo: 32%; p-valor=0,052

- p-valor interação entre regiões = 0,014

Fratura não vertebral- HR (IC 95%)

- América Latina: 1,25
- Resto do mundo: 0,58
- p-valor interação entre regiões = 0,041

Fratura de quadril - HR (IC 95%)

- América Latina: 0,99
- Resto do mundo: 0,41
- p-valor interação entre regiões = 0,38

• Romosozumabe: 78,4% • Placebo: 79,7% 24 meses: • Romosozumabe: 85,3% • Placebo: 85,8% EA grave 12 meses: • Romosozumabe: 9,6% • Placebo: 8,7% 24 meses: • Romosozumabe: 15,8% • Placebo: 15,1% Morte 12 meses: • Romosozumabe: 0,8% • Placebo: 0,6% 24 meses: • Romosozumabe: 1,5% • Placebo: 1,3%	Não vertebral • Romosozumabe: 1,3% • Placebo: 1,7% Redução do risco relativo: 25%; p-valor=0,16 Quadril • Romosozumabe: 0,1% • Placebo: 0,3% • Redução do risco relativo: 55%; p-valor=0,18 Osteoporótica maior • Romosozumabe: 0,9% • Placebo: 1,5% • Redução do risco relativo: 39%; p-valor=0,034 Não vertebral maior • Romosozumabe: 1,0% • Placebo: 1,4% • Redução do risco relativo: 32%; p-valor=0,092
--	--

Limitações	Critérios de elegibilidade não mencionavam a necessidade de tratamento prévio. Baixa frequência de fraturas pode ter limitado o poder de detecção de diferenças entre os grupos. Falta de poder estatístico para detectar diferenças entre subgrupos. Pequeno tamanho amostral em algumas regiões.
-------------------	---

ECR: ensaio clínico randomizado; IC: intervalo de confiança; HR: *hazard ratio*; EA: evento adverso; DMO: densidade mineral óssea.

Tabela 28. Resumo dos ECRs incluídos.

Autor, data	Lewiecki, 2018 (132)	Chavassieux, 2019 (133)	Geusens, 2019 (134)
País onde estudo foi realizado	Idem à Cosman <i>et al.</i> , 2016 (129)	Idem à Cosman <i>et al.</i> , 2016 (129)	Idem à Cosman <i>et al.</i> , 2016 (129)
Desenho	Análise de extensão do estudo FRAME (129)	Subanálise do FRAME (129) para avaliar o papel de romosozumabe no tecido ósseo	Subanálise de tempo até evento de fratura vertebral no estudo FRAME (129)
População	Idem à Cosman <i>et al.</i> , 2016 (129)	Idem à Cosman <i>et al.</i> , 2016 (129)	Idem à Cosman <i>et al.</i> , 2016 (129)
Intervenção e comparadores	Idem à Cosman <i>et al.</i> , 2016 (129)	Idem à Cosman <i>et al.</i> , 2016 (129)	Idem à Cosman <i>et al.</i> , 2016 (129)
Desfechos principais	Novas fraturas vertebrais, fraturas clínicas, fraturas não vertebrais e variação a partir do <i>baseline</i> até o mês 36 na DMO, e segurança	Microarquitetura óssea baseada nos resultados de histomorfometria e tomografia microcomputadorizada	Incidência de fratura vertebral clínica
Resultados	<u>Nova fratura vertebral</u> • Romosozumabe: 1,0% • Placebo: 2,8% • Razão de risco (IC 95%): 0,34 (0,23 a 0,51); p-valor < 0,001	<u>Cn-MS/BS (comparação <i>baseline</i> e mês 2)</u> • Romosozumabe: <i>Baseline</i>: 1,51% - Mês 2: 5,64%; p-valor < 0,001 • Placebo: <i>Baseline</i>: 1,60% - Mês 2: 2,31%; p-valor = 0,27	<u>Incidência de fratura vertebral clínica</u> • Romosozumabe: < 0,1 % • Placebo: 0,5 % • HR (IC 95%): 0,17 (0,05 a 0,58); p-valor = 0,001
	<u>Fratura clínica</u> • Romosozumabe: 4,0% • Placebo: 5,5% • HR (IC 95%): 0,73 (0,59 a 0,90); p-valor = 0,004	<u>Ec-MS/BS (comparação <i>baseline</i> e mês 2)</u> • Romosozumabe: <i>Baseline</i>: 6,26% - Mês 2: 24,59%; p-valor < 0,001	<u>Gravidade das fraturas vertebrais clínicas (%)</u> • Romosozumabe: grau 1 (0%), grau 2 (66,67%), grau 3 (33,33%) • Placebo: grau 1 (17,65%), grau 2 (41,18%), grau 3 (41,18%)
	<u>Fratura não vertebral</u> • Romosozumabe: 3,9%		

-
- Placebo: 4,9%
 - HR (IC 95%): 0,79 (0,63 a 0,99); p-valor = 0,039

Fraturo de quadril

- Romosozumabe: 0,5%
- Placebo: 0,9%
- HR (IC 95%): 0,59 (0,33 a 1,05); p-valor = 0,071

Varição a partir do *baseline* até o mês 36 na DMO

Coluna lombar:

- Diferença entre romosozumabe-para-denosumabe *versus* placebo-para-denosumabe: 10,5% (IC 95%: 10,2 a 10,8) ; p-valor<0,001

Quadril:

- Diferença entre romosozumabe-para-denosumabe *versus* placebo-para-denosumabe: 5,2% (IC 95%: 5,0 a 5,4); p-valor<0,001

Colo do fêmur:

- Diferença entre romosozumabe-para-denosumabe *versus* placebo-para-denosumabe: 4,8% (IC 95%: 4,5 a 5,0); p-valor<0,001

Segurança

Todos os EAs emergentes do tratamento

- Romosozumabe: 88,1%
- Placebo: 89,0%

EAs graves

- Romosozumabe: 20,3%

- Placebo:

Baseline: 7,65%

Mês 2: 7,0%; p-valor = 0,24

Cn-OS/BS

Mês 2:

- Romosozumabe: 14,2%
- Placebo: 7,2%; p-valor = 0,058

Cn-OV/BV

Mês 2:

- Romosozumabe: 3,0%
- Placebo: 1,3%; p-valor = 0,007

Mês 12:

- Romosozumabe: 0,8%
- Placebo: 1,7%; p-valor = 0,016

Cn-MS/BS

Mês 2:

- Romosozumabe: 5,6%
- Placebo: 2,3%; p-valor = 0,002

Mês 12:

- Romosozumabe: 0,6%
- Placebo: 3,0%; p-valor = 0,004

Cn-BRF/BS

Mês 2:

- Romosozumabe: 12,075 $\mu\text{m}^3/\mu\text{m}^2/\text{ano}$
- Placebo: 5,175 $\mu\text{m}^3/\mu\text{m}^2/\text{ano}$; p-valor = 0,004

	• Placebo: 20,5% Óbito • Romosozumabe: 2,0% • Placebo: 2,4% EA que levou à descontinuação do estudo • Romosozumabe: 1,8% • Placebo: 1,8%	Mês 12: • Romosozumabe: 1,577 $\mu\text{m}^3/\mu\text{m}^2/\text{ano}$ • Placebo: 6,755 $\mu\text{m}^3/\mu\text{m}^2/\text{ano}$; p-valor = 0,014 <u>Ec-MS/BS</u> Mês 2: • Romosozumabe: 24,6% • Placebo: 7,0%; p-valor < 0,001 Mês 12: • Romosozumabe: 1,9% • Placebo: 3,6%; p-valor = 0,25 <u>Ec-BRF/BS</u> Mês 2: • Romosozumabe: 52,260 $\mu\text{m}^3/\mu\text{m}^2/\text{ano}$ • Placebo: 15,191 $\mu\text{m}^3/\mu\text{m}^2/\text{ano}$; p-valor = 0,001 Mês 12: • Romosozumabe: 6,398 $\mu\text{m}^3/\mu\text{m}^2/\text{ano}$ • Placebo: 10,082 $\mu\text{m}^3/\mu\text{m}^2/\text{ano}$; p-valor = 0,18	
Limitações	Ausência de acompanhamento dos pacientes após finalização do estudo.	Pequeno número de pacientes analisados no 2º mês, maior número de pacientes com fratura osteoporótica prévia no grupo placebo, e ausência de biópsias no <i>baseline</i> .	Embora pré-especificado, nova ou piora de fratura vertebral clínica foi um desfecho exploratório. Apesar do número de pacientes analisados ter sido grande, houve um número relativamente pequeno de fraturas clínicas.

IC: intervalo de confiança; HR: *hazard ratio*; EA: evento adverso; DMO: densidade mineral óssea; Cn-MS/BS: superfície mineralizante do osso esponjoso; Ec-MS/BS: superfície mineralizante do osso endocortical; Cn-OS/BS: superfície osteóide do osso esponjoso; Cn-OV/BV: volume osteóide do osso esponjoso; Cn-BRF/BS: formação óssea do osso esponjoso; Ec-BRF/BS: formação óssea do osso endocortical.

5.4 Conclusão domínio clínico

As fraturas são os principais desfechos clínicos da osteoporose, impactando na qualidade de vida, produtividade, além de elevar a mortalidade de pacientes acometidos. Está também associada a importante impacto econômico. (29) De fato, o tratamento farmacológico da osteoporose tem como objetivo prevenir fraturas através do aumento da força óssea, redução do impacto de quedas e prevenção de quedas. (2)

Neste cenário, um dos principais desfechos de eficácia de fármacos que se propõem a tratar a osteoporose é ocorrência de fraturas. Nas revisões sistemáticas com meta-análise incluídas neste documento, romosozumabe mostrou-se capaz de reduzir significativamente o risco de fraturas (vertebrais, não vertebrais e clínicas) na maioria das comparações frente ao placebo. Também se observou superioridade de romosozumabe frente raloxifeno (para fraturas vertebrais e não vertebrais), alendronato (para fraturas clínicas, vertebrais e não vertebrais) e risedronato (para fraturas clínicas e vertebrais). Nesses casos, tais resultados indicam que pacientes de romosozumabe apresentam risco menor de alcançar esse importante desfecho para a osteoporose. De uma forma geral, tais resultados apresentaram baixa inconsistência e heterogeneidade, o que depõe a favor dos achados. (144,146,147)

Nas comparações diretas, romosozumabe mostrou-se superior em termos de eficácia frente a teriparatida, alendronato e placebo. (127–134,145,148)

No ECR STRUCTURE o uso de romosozumabe aumentou a DMO do quadril e da coluna, bem como a força estimada do quadril em comparação com a teriparatida por meio de um efeito duplo, ou seja, aumento da formação óssea e diminuição da reabsorção óssea. Por outro lado, a DMO e a força estimada do quadril total diminuíram com o uso de teriparatida em seis meses. Tais resultados sugerem que o romosozumabe é capaz de promover um benefício clínico superior a teriparatida para pacientes com osteoporose na pós-menopausa que estão em transição da terapia com bisfosfonatos. O uso de romosozumabe também levou a aumento rápido do nível de P1NP duas semanas após a primeira dose deste fármaco. Tal aumento inicial foi significativamente maior que no grupo teriparatida e indica que romosozumabe está atuando no mecanismo de formação óssea, uma vez que P1NP é um marcador desse tipo de formação. (145,148)

No ECR ARCH, romosozumabe promoveu ganhos rápidos na DMO, sendo associado a um menor risco de fratura em comparação com o alendronato dentro de um ano e durante o período de administração do romosozumabe seguido por alendronato. As fraturas de quadril também

foram menos frequentes com romosozumabe seguido de alendronato do que com alendronato sozinho, sugerindo um importante benefício no tratamento de mulheres com osteoporose na pós-menopausa e com fratura prévia. Além disso, uso de romosozumabe por um ano foi capaz de promover ganhos de DMO quando comparado a alendronato, com redução significativa da incidência de fraturas e aumento do T-score no tratamento de mulheres com osteoporose na pós-menopausa. (127,128)

Por fim, no estudo FRAME, as pacientes com osteoporose na pós-menopausa que receberam 12 meses de tratamento com romosozumabe apresentaram menor risco, comparado ao placebo, de desenvolver fraturas vertebrais e fraturas clínicas tanto no 1º ano como no 2º ano de tratamento, após terem transacionado para o tratamento com denosumabe. Após três anos de seguimento, o uso de romosozumabe por 12 meses levou a melhora rápida da DMO e diminuição do risco de fratura, benefício este que pode ser mantido por até 36 meses, quando o tratamento é seguido por denosumabe. Uma subanálise desse estudo também mostrou que romosozumabe foi responsável pelo aumento precoce e transitório na formação óssea, e redução persistente na reabsorção óssea. A ação antirreabsortiva resultou na diminuição do *turnover* ósseo. Dessa forma, o efeito do tratamento com romosozumabe resultou no aumento significativo da massa óssea e melhoria da microarquitetura óssea. (129–134)

Em termos de segurança, romosozumabe apresentou um perfil tolerável e manejável tanto nos ECRs quanto nas revisões sistemáticas com meta-análise. (127,129,132,145,148,150) (144,146,147)

De uma forma geral, pode-se afirmar que o conjunto de evidências apresentados depõe a favor da eficácia de romosozumabe na redução do risco de fraturas, aumento da DMO e aumento do PN1P frente a diversos comparadores, dentre os quais estão fármacos disponíveis no SUS atualmente.

6 PAINEL MCDA COMO AUXILIAR PARA TOMADA DE DECISÃO EM OSTEOPOROSE

De forma complementar ao processo de avaliação de tecnologias em saúde ora apresentado pela demandante, foi também desenvolvida a Análise de Decisão Multicritério (MCDA, acrônimo em inglês de *Multi-Criteria Decision Analysis*) a partir de um painel de especialistas atuantes na área terapêutica de osteoporose, painel este envolvendo 3 médicos especialistas (2 reumatologistas, 1 ginecologista), 3 organizações não governamentais ou associações representantes de pacientes e 3 gestores de saúde pública do Brasil (*Data on file*, Amgen Biotecnologia do Brasil) (Tabela 29).

Tabela 29. Perfil dos grupos de participantes.

Grupo de <i>stakeholder</i>	N	Perfil
Especialistas	3	Médicos (2 reumatologistas e 1 ginecologista)
Associações de pacientes	3	Representantes de associações de pacientes*
Gestores públicos	3	Gestores com experiência no Sistema Único de Saúde

*Representantes de associação de pacientes com doenças crônicas (ONGs especializadas em doenças crônicas e foco em reumatologia)

O objetivo do painel MCDA foi identificar os critérios de priorização de tratamentos para a terapia medicamentosa da osteoporose grave em mulheres na pós-menopausa e em muito alto risco para fraturas por fragilidade, considerando as preferências dos três grupos acima referenciados.

A metodologia envolveu uma etapa de revisão da literatura, realizada para identificar um conjunto de critérios relevantes para priorização de tecnologia na população de pacientes de interesse, seguida pela validação destes critérios entre os participantes do painel, que organizaram os mesmos em ordem de preferência e geraram pesos entre os critérios validados através de um consenso por grupo, utilizando o método *Analytic Hierarchy Process* (AHP).

As principais categorias (conjunto de critérios) identificadas no painel foram eficácia (fraturas clínicas, novas fraturas vertebrais, não vertebrais e de quadril e densidade mineral óssea), segurança (eventos clinicamente significativos e tolerabilidade), conveniência do tratamento

(aderência e conveniência de dosagem) e critérios econômicos (Razão de custoefetividade incremental, custo por respondedor, impacto orçamentário e custos indiretos).

O conjunto final dos critérios e suas definições encontram-se na Tabela 30.

Tabela 30. Definições dos critérios selecionados e incluídos no conjunto final.

Critério	Definição
Eventos adversos clinicamente importantes	Eventos adversos cardiovasculares, renais, gastrointestinais, osteonecrose de mandíbula, fratura femoral atípica e osteosarcoma reportados de acordo com o <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) system</i> .
Tolerabilidade	Descontinuação do tratamento por evento adverso.
Fratura clínica	Fratura vertebral clínica + não vertebral.
Nova fratura vertebral	Aumento de pelo menos 1 grau ou 20% em corpo vertebral em relação ao <i>baseline</i> .
Nova fratura não vertebral	Fratura documentada, excluindo crânio, facial, mandíbula, vértebras cervicais, vértebras torácicas, vértebras lombares, metacarpo, falanges dos dedos e falanges dos dedos dos pés.
Nova fratura de quadril	Subgrupo de fraturas não vertebrais, incluindo colo do fêmur, intertrocânter do fêmur e subtrocânter do fêmur.
Densidade mineral óssea	Avaliação por absorciometria por raios-X com dupla energia (fêmur total e colo de fêmur, coluna lombar).
Comodidade posológica	Frequência e via de administração. Intravenoso anual, oral (semanal, diário e mensal) e subcutâneo (diário, mensal, e 2x ao ano)
Adesão	Extensão em que o comportamento de uma pessoa – no que diz respeito a administrar o medicamento, por exemplo– corresponde às recomendações acordadas com o prestador de cuidados em saúde.
Custo por respondedor	Análise que tem como objetivo demonstrar ao tomador de decisão/gestor o quanto o tratamento irá custar para que o paciente tenha 100% de resposta (100% de efetividade – fratura evitada).
Impacto orçamentário	Projeção da população elegível ao tratamento e dos custos associados com cada alternativa de tratamento em comparação.
Razão de custoefetividade incremental	Divisão do custo incremental pela efetividade incremental, representando o quanto se gastaria a mais para se obter uma unidade de desfecho, por exemplo, 1 ano de vida ajustado pela qualidade adicional com o uso da nova tecnologia, quando comparada à tecnologia padrão.
Impacto socioeconômico (indireto)	Conjunto de custos indiretos e intangíveis para pacientes e cuidadores (ex: perda de produtividade, morte prematura).

Os resultados encontrados para os pesos de importância de cada critério estudado para o objetivo, de acordo com as preferências atribuídas pelo consenso alcançado em cada grupo de stakeholder está descrito na Tabela 31. Essa tabela também apresenta a ordenação dos critérios estabelecida pelos pesos que foram gerados.

Tabela 31. Ordenação de critérios de avaliação entre os participantes.

Ordem	Especialistas	Associações de Pacientes	Gestores
1º	Nova fratura de quadril	Fratura clínica	Razão de custoefetividade incremental
2º	Eventos adversos clinicamente importantes	Nova fratura de quadril	Nova fratura de quadril
3º	Fratura clínica; Nova fratura não vertebral	Nova fratura vertebral	Custo por respondedor; Impacto orçamentário
4º	Nova fratura vertebral	Nova fratura não vertebral	Fratura clínica
5º	Impacto orçamentário	Densidade mineral óssea	Nova fratura vertebral
6º	Razão de custoefetividade incremental	Comodidade posológica	Nova fratura não vertebral
7º	Densidade mineral óssea	Tolerabilidade	Impacto socioeconômico (indireto)
8º	Custo por respondedor	Eventos adversos clinicamente importantes	Densidade mineral óssea
9º	Impacto socioeconômico (indireto)	Adesão	Eventos adversos clinicamente importantes
10º	Adesão	Impacto socioeconômico (indireto)	Tolerabilidade
11º	Tolerabilidade	Razão de custoefetividade incremental	Adesão
12º	Comodidade posológica	Impacto orçamentário	Comodidade posológica
13º	-	Custo por respondedor	-

Novas fraturas de quadril e fraturas clínicas aparecem nos cinco principais critérios para todos os subgrupos de partes interessadas. Diferentes tipos de fraturas, principalmente fratura nova de quadril (peso de 26%) e eventos adversos, são os principais critérios para os médicos especialistas. Resultados semelhantes foram observados para representantes de associações de pacientes, sendo que quaisquer fraturas receberam os pesos maiores (25% a 10,6%) enquanto os critérios econômicos receberam os menores pesos (1,2% a 0,98%), abaixo da conveniência de dosagem, por exemplo (4%). A categoria econômica apareceu priorizada apenas para o grupo gestores da saúde (peso de 19%).

Embora os pesos finais tenham variado em cada grupo de interessados, refletindo suas diferentes preferências e perspectivas, a eficácia do tratamento foi priorizada para todos eles. Vale ressaltar que os dados econômicos obtiveram alto impacto na tomada de decisão, sob a ótica dos gestores da saúde, mas outros critérios, como conveniência da dosagem, por exemplo, poderiam ter peso maior na avaliação de tecnologias em saúde, para convergir as preferências dos pacientes.

A importância das fraturas clínicas para os grupos de especialistas médicos, pacientes e gestores da área da saúde fortalece a priorização de critérios relacionados para comparações de diferentes tecnologias, desta forma, os modelos de custoefetividade, custo-minimização e impacto orçamentário apresentam, em termos financeiros, estimativas do investimento para evitar estes desfechos que impactam a qualidade de vida e aumentam o risco de morte.

Este painel será objeto de um poster aceito na próxima edição da ISPOR (*The International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*) 2022.

7 AVALIAÇÃO ECONÔMICA

7.1 Objetivo

O objetivo desta análise foi avaliar a incorporação de romosozumabe no tratamento de mulheres com osteoporose grave, na pós-menopausa, a partir de 70 anos, em muito alto risco de fratura por fragilidade e em falha terapêutica ao padrão de tratamento atualmente disponível no SUS.

7.2 População alvo

Todas as pacientes são mulheres que possuem T-score de densidade mineral óssea do colo do fêmur $\leq -2,5$ e uma história prévia de fraturas por fragilidade (128).

7.3 Horizonte de Tempo

Visto que a osteoporose é uma doença crônica com consequências a longo prazo, considera-se que um horizonte de tempo estendido seja o mais adequado para a história natural dessa condição. Dessa forma, entende-se que o horizonte de tempo suficientemente longo para acompanhar as pacientes até sua morte (horizonte de tempo *lifetime*). É importante destacar que as pacientes se beneficiariam da terapia por um tempo considerável, dado que a expectativa de vida média de brasileira a partir dos 70 anos, de acordo com a tábua de mortalidade projetada pelo IBGE, é de 16,8 anos. (151)

7.4 Perspectiva

A perspectiva adotada foi a do Sistema Único de Saúde brasileiro, como pagador e provedor de assistência em saúde. Portanto, os custos incluídos nas análises refletem a perspectiva deste tomador de decisão, como será detalhado a seguir.

7.5 Comparadores

- **Romosozumabe versus padrão de tratamento atual do SUS:** como o PCDT atualmente disponível no SUS não explicita a conduta adequada em caso de falha terapêutica, o caso base na modelagem compara romosozumabe com o padrão de tratamento

medicamentoso atualmente disponível para pacientes no SUS (incluindo-se os bisfosfonatos orais, alendronato e risedronato, e o raloxifeno);

- **Romosozumabe *versus* Placebo:** cenário sem tratamento ativo, considerando uma terceira linha;
- **Romosozumabe *versus* Teriparatida:** cenário de comparação entre os dois agentes formadores ósseos registrados no país, como horizonte tecnológico.

Quanto à comparação *versus* não tratar, como o PCDT atual de osteoporose indica para pacientes que falharam aos bisfosfonatos orais em primeira linha o uso de raloxifeno, estrógenos conjugados e calcitonina em segunda linha, e no caso de falha a tais tratamentos ativos não existe nenhuma outra alternativa terapêutica ativa, ou terceira linha, também se considerou adequada a inclusão do placebo como comparador.

Complementarmente, considerando romosozumabe *versus* o atual padrão de tratamento do SUS, incluindo drogas ativas em primeira e segunda linhas, este cenário visa oferecer elementos de transparência com relação de custoefetividade incremental da tecnologia demandada face às demais tecnologias constantes da RENAME.

Justifica-se a inclusão da teriparatida como cenário comparador alternativo, em horizonte tecnológico, uma vez que é atualmente recomendada por diversas diretrizes locais e internacionais para o tratamento de pacientes no mesmo contexto de incorporação pretendido pelo demandante. (3,4,32)

7.6 Taxa de desconto

Foi aplicada uma taxa de desconto anual de 5% para custos e desfechos, de acordo com as recomendações das Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde, publicado pelo Ministério da Saúde. (152)

7.7 Desfechos considerados

Como desfechos clínicos, foram incluídos nos modelos econômicos dois tipos de dados:

- Fraturas evitadas
- Anos de vida ajustados para a qualidade (QALYs)

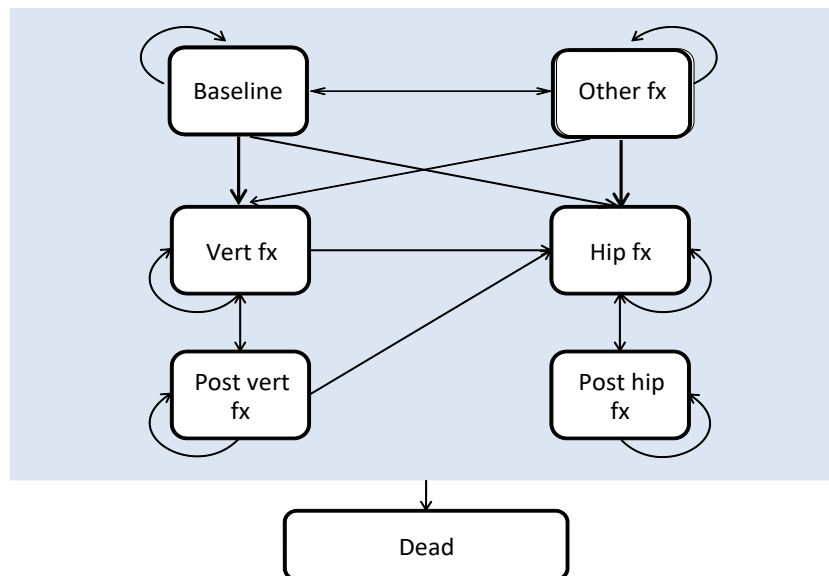
O número de fraturas evitadas foi considerado uma vez que o painel MCDA (descrito na seção 6) mostrou que, dentre vários critérios de relevância para tomada de decisão em osteoporose, aqueles relacionados às fraturas clínicas (tais como novas fraturas vertebrais e de quadril, incluindo fêmur proximal) ocuparam os primeiros lugares na ordenação de importância para a osteoporose por todos os grupos participantes do painel (médicos especialistas, associações de pacientes e gestores de saúde pública). Além disso, é de notório conhecimento que as fraturas aumentam o risco de mortalidade e impactam negativamente a qualidade de vida destas pacientes, condições estas debatidas na seção 2 do presente relatório.

Destaca-se que, apesar da qualidade de vida relacionada à saúde ser um desfecho adequadamente aplicado para a geração de resultados em termos de anos de vida ajustados pela qualidade, entende-se haver importante limitação pela utilização de valores internacionais de *utilities*, razão pela qual os resultados por fraturas evitadas merecerem atenção especial nas análises apresentadas a seguir, além do fato do próprio contexto clínico da doença justificar que o desfecho de fraturas evitadas tenha uma relevância significativa para tomada de decisão.

Para os cálculos de desfechos econômicos, foram considerados dados de custos médicos diretos, conforme microcusteio detalhado a seguir, na seção 7.12.

7.8 Modelo econômico

Um modelo de Markov foi desenvolvido com o objetivo de reproduzir o ciclo de vida de pacientes com osteoporose pós-menopausa e em muito alto risco por todo seu horizonte de expectativa de vida (Figura 27). Cada ciclo de Markov foi desenhado para uma duração de 6 meses, o que se justifica pelo fato de a osteoporose ser uma condição crônica, ou seja, um ciclo relativamente longo seria mais apropriado para capturar os resultados. (47,153,154)



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 27. Estrutura do modelo da avaliação econômica.

Conforme demonstrado na Figura 27, sete estados de saúde são considerados no modelo:

- *Baseline*,
- Fratura vertebral clínica (*Vert fx*)
- Pós fratura vertebral clínica (*Post vert fx*)
- Fratura de quadril (*Hip fx*)
- Pós fratura de quadril clínica (*Post hip fx*)
- Outras fraturas por fragilidade
- Morte – estado absorvivo

A estrutura do modelo é hierárquica e as transições dos pacientes entre os estados de fratura acontecem com base na gravidade do tipo de fratura. Todos os pacientes iniciam no estado de *baseline*. A fratura de quadril é a mais grave em termos de custos mais elevados e menor utilidade, seguida pela fratura vertebral. Portanto, uma vez que o paciente entra no estado de saúde “fratura vertebral”, não retorna ao baseline ou aos outros estados de fratura. Da mesma forma, uma vez que o paciente se encontra no estado “fratura de quadril”, não retorna estado *baseline*, “outras fraturas”, “fratura vertebral clínica” ou estados “pós-fraturas vertebrais”. Justifica-se a estrutura hierárquica pelo fato de uma fratura vertebral clínica ou de quadril afetar

custos e a utilidade para toda vida do paciente. Ou seja, efeitos de longo prazo ocorrem nos estados de saúde vertebral clínica e do quadril.

Durante cada ciclo do modelo, um paciente tem a probabilidade de sofrer uma fratura, permanecer no estado *baseline* ou morrer. Se um paciente sofrer uma fratura, ele passará, dependendo do tipo de fratura, para a fratura de quadril, fratura vertebral ou outra fratura.

Se o paciente passar para o estado de saúde “outras fraturas” e permanecer nesse estado por seis meses, estará sob risco de sofrer uma nova fratura (qualquer tipo), morrer ou permanecer no mesmo estado de fratura por outro ciclo. Após dois ciclos (um ano), o paciente pode voltar a sofrer uma nova fratura (qualquer tipo), morrer ou voltar ao estado inicial. Portanto, as consequências associadas a “outras fraturas” permanecem por um ano.

Se o paciente passar para o estado de saúde “fratura vertebral clínica” e permanecer nesse estado por seis meses, estará em risco de sofrer outra fratura vertebral, fratura de quadril, morrer ou permanecer no estado de fratura vertebral por outro ciclo. Após dois ciclos, o paciente passa para o estado pós-fratura vertebral, correndo risco de sofrer uma nova fratura vertebral, fratura de quadril ou morrer. Com base na hierarquia do modelo, o paciente não transiciona para o estado “outras fraturas” e as consequências associadas às fraturas vertebrais clínicas persistem por todo o horizonte temporal do modelo, estando incluídas no estado “pós-fratura vertebral”.

O modelo considera ainda que, caso o paciente transicione para o estado “fratura de quadril”, após um ciclo de modelo, corre o risco de sofrer outra fratura de quadril ou morrer. Após dois ciclos no estado de “fratura de quadril”, o paciente passa para o estado pós-fratura de quadril, correndo risco de sofrer uma nova fratura de quadril ou morrer. As consequências associadas às fraturas de quadril persistem para o resto da vida do paciente, no estado “pós fratura de quadril”.

Como os pacientes nos estados de fratura de quadril não podem sofrer mais fraturas vertebrais ou outras fraturas, e os pacientes nos estados de fratura vertebral não podem sofrer “outras fraturas” a estrutura hierárquica do modelo resultaria em uma subestimação do número de “fraturas de hierarquia inferior”. Consequentemente, os custos e a perda de qualidade de vida relacionada a saúde (QVRS) devido a fraturas também seriam subestimados. Por este motivo, o ajuste para essas fraturas *downstream* foi aplicado no modelo.

7.8.1 Fraturas *downstream* adicionais

Para solucionar a limitação, o número de fraturas de hierarquia inferior que ocorreriam em estados de Markov existentes foi rastreado. Essas informações foram usadas para calcular os custos de fratura e desutilidades correspondentes, que se aplicam a curto e longo prazo. Além disso, o excesso de mortalidade devido a fraturas vertebrais anteriores nos estados agudos e pós-fratura de quadril foi considerado.

Para a implementação do fraturas *downstream* foram aplicadas as mesmas premissas da estrutura de Markov. Isso significa que os mesmos custos de fratura de curto e longo prazo, os mesmos multiplicadores de utilidade e os mesmos efeitos sobre a mortalidade foram usados. Além disso, as taxas de incidência específicas do tipo de fratura foram assumidas como correspondendo àquelas dos estados de Markov de hierarquia inferior. Os detalhes dessa implementação são os seguintes:

- Para calcular custos agudos e perdas de *QALY*, o número de fraturas adicionais foi calculado. Esse número de fraturas adicionais foi derivado multiplicando o número de indivíduos de cada estado de hierarquia superior pela taxa de incidência do tipo de fratura de hierarquia inferior.
- Posteriormente, o número absoluto de fraturas foi multiplicado pelos custos de fratura correspondentes e uma desutilidade.
- A desutilidade correspondente foi derivada calculando primeiro o nível de utilidade da *baseline*, que foi calculado como o produto do nível de utilidade da população geral vezes o multiplicador de utilidade da fratura de hierarquia superior. No topo deste nível de utilidade da *baseline*, o multiplicador de utilidade da fratura de hierarquia inferior foi aplicado.
- A diferença desses níveis de utilidade foi aplicada como o decréscimo absoluto da utilidade. Para derivar a perda de utilidade aguda absoluta, esse decréscimo de utilidade foi multiplicado pelo intervalo de tempo de um ano, pois esse era o intervalo de tempo no modelo que está associado a um evento agudo.

Além disso, na fratura de quadril aguda e nos estados pós-fratura de quadril, as consequências de longo prazo de fraturas vertebrais anteriores tiveram que ser consideradas. Isso inclui custos de longo prazo, desutilidades de longo prazo, mas também aumento da mortalidade pelo período especificado após a fratura vertebral. Para isso, fora do componente de Markov, a proporção de indivíduos com histórico de fratura vertebral teve que ser rastreada. Esta

participação foi aproximada com base na incidência de fratura vertebral na população modelada. Em termos de cálculo, a proporção de indivíduos com histórico de fraturas vertebrais correspondente à mesma proporção do ciclo anterior mais a incidência de fratura vertebral foi aplicada àqueles que ainda não tiveram fratura vertebral. Com base nessa parcela de sujeitos com histórico de fraturas vertebrais, correspondentemente à abordagem para efeitos de curto prazo, foram aplicados os custos e desutilidades de longo prazo.

O aumento da mortalidade devido a uma fratura vertebral dentro dos estados de saúde do quadril/pós-fratura do quadril, por um período especificado é implementado da seguinte forma: a proporção de indivíduos que experimentam um evento em um período especificado é calculada (isto é, parcela incremental de indivíduos com fratura vertebral dividida pela parcela de indivíduos sem histórico anterior de fratura vertebral no início do período considerado). Posteriormente, considerando esta parcela para ponderação, foi aplicado o risco relativo de aumento da mortalidade pós-fratura. Novamente, o mesmo risco relativo de mortalidade foi usado, conforme aplicado para o estado pós-fratura vertebral. É necessário salientar que a implementação de fraturas *downstream* permitiu que os indivíduos tivessem várias fraturas de diferentes tipos simultaneamente em um ciclo de 6 meses. De cada tipo de fratura, entretanto, por ciclo, apenas uma fratura é possível.

7.8.2 Riscos de fraturas baseline

As taxas de fraturas de quadril e vertebrais específicas para a idade na população geral foram derivadas do estudo de Ettinger *et al.*, 2010 (155) que ajustou a pesquisa original feita por Melton *et al.*, 1999 (156). O ajuste foi feito por Ettinger *et al.*, 2010 (155) para avaliar o risco de fraturas vertebrais clínicas (sintomáticas). As incidências de outras fraturas osteoporóticas foram derivadas de Melton *et al.*, 1999 (156)

Outras fraturas osteoporóticas incluem fraturas de costelas, pélvis, diáfise/úmero distal, úmero proximal, clavícula, escápula, esterno, antebraço distal, tíbia e fíbula. Para a incidência específica da idade, os dados foram extrapolados e interpolados linearmente. As taxas de fratura da população geral usadas no modelo são mostradas na Tabela 32.

Tabela 32. Incidência anual de fraturas de quadril e outras fraturas.

Idade (anos)	Fratura de quadril	Fratura vertebral	Outras fraturas
50	0,00029	0,00064	0,00172

51	0,00029	0,00064	0,00344
52	0,00029	0,00064	0,00516
53	0,00035	0,00078	0,00548
54	0,00040	0,00091	0,00581
55	0,00046	0,00105	0,00613
56	0,00051	0,00118	0,00646
57	0,00057	0,00132	0,00678
58	0,00067	0,00130	0,00674
59	0,00076	0,00129	0,00671
60	0,00086	0,00127	0,00667
61	0,00095	0,00126	0,00664
62	0,00105	0,00124	0,00660
63	0,00125	0,00146	0,00720
64	0,00144	0,00168	0,00780
65	0,00164	0,00189	0,00841
66	0,00183	0,00211	0,00901
67	0,00203	0,00233	0,00961
68	0,00241	0,00281	0,01011
69	0,00279	0,00329	0,01062
70	0,00318	0,00377	0,01112
71	0,00356	0,00425	0,01163
72	0,00394	0,00473	0,01213
73	0,00474	0,00483	0,01369
74	0,00554	0,00493	0,01525
75	0,00633	0,00503	0,01680
76	0,00713	0,00513	0,01836
77	0,00793	0,00523	0,01992
78	0,00924	0,00543	0,02161

79	0,01055	0,00563	0,02330
80	0,01185	0,00582	0,02499
81	0,01316	0,00602	0,02668
82	0,01447	0,00622	0,02837
83	0,01679	0,00717	0,03119
84	0,01911	0,00811	0,03401
85	0,02142	0,00906	0,03682
86	0,02374	0,01000	0,03964
87	0,02606	0,01095	0,04246
88	0,02838	0,01190	0,04528
89	0,03070	0,01284	0,04810
90	0,03301	0,01379	0,05091
91	0,03533	0,01473	0,05373
92	0,03765	0,01568	0,05655
93	0,03997	0,01663	0,05937
94	0,04229	0,01757	0,06219
95	0,04460	0,01852	0,06500
96	0,04692	0,01946	0,06782
97	0,04924	0,02041	0,07064
98	0,05156	0,02136	0,07346
99	0,05388	0,02230	0,07628
100	0,05619	0,02325	0,07909

Valores em negrito são os valores reportados nas referências, os demais valores são interpolados/extrapolados.

7.9 Dados de eficácia dos tratamentos

A redução dos riscos de fratura pelo tratamento é aplicada aos riscos da população no *baseline* de pacientes com osteoporose não tratados. Os riscos de *baseline* são calculados a partir do risco da população geral e do risco relativo de fraturas específico da população. No final, em cada braço comparado, o modelo retorna o número absoluto de fraturas no horizonte *lifetime*.

7.9.1 Romosozumabe versus placebo

A descrição deste cenário vem antes das outras para melhor explicação da modelagem econômica. Nesse caso, foi considerado o tratamento com romosozumabe por 12 meses (terapia finita), conforme a bula do produto. Foi ainda considerado, conforme diretrizes de tratamento internacionais (2,3) transição para bisfosfonato oral após o uso de romosozumabe, sendo considerado o alendronato por se tratar do medicamento com menor custo, ou seja, a opção mais conservadora na modelagem.

O sequenciamento de tratamento ativo total no modelo considerou 5 anos, sendo, nesse caso, romosozumabe por 12 meses e alendronato por 48 meses. Durante o tempo restante de horizonte aplicado ao modelo, foi considerado que as pacientes não fariam uso de medicações ativa

Para os primeiros 12 meses, foram utilizados os dados do risco relativo provenientes do estudo FRAME. (129) Para os demais meses, os riscos relativos de fraturas foram estabelecidos indiretamente utilizando duas fontes: o estudo ARCH (128) e o estudo desenvolvido por Wen *et al.*, 2020. (147)

Por causa de seus diferentes mecanismos de ação, é provável que os padrões de benefício do tratamento ao longo do tempo difiram entre os regimes que contêm um agente anabólico e os regimes que consistem apenas em agentes antirreabsortivo. Portanto, os riscos relativos de fratura para romosozumabe seguido por alendronato foram calculados de forma dependente do tempo. Para isso, as curvas de sobrevida paramétricas foram ajustadas aos dados de tempo até o evento para fraturas de quadril e não vertebrais do ensaio ARCH. (128)

Para permitir a alteração da eficácia relativa ao longo do tempo, o ajuste do modelo foi aplicado separadamente por braço de tratamento. Várias funções paramétricas alternativas foram ajustadas aos dados. Para cada tipo de fratura e braço do estudo, foi selecionada a forma funcional paramétrica com o melhor ajuste, definida com base no menor critério de informação de Akaike (AIC). Os parâmetros de regressão ajustados estão apresentados na Tabela 33.

Tabela 33. Parâmetros de regressão ajustados.

Tratamento	Parametrização	Intercept (SE)	Escala (SE)	AIC
------------	----------------	----------------	-------------	-----

Fratura de quadril				
Alendronato	Exponencial	10,286 (0,123)	-	684,68
Alendronato	Log logística	9,754 (0,339)	0,845 (0,097)	684,76
Alendronato	Log normal	10,802 (0,440)	2,131 (0,225)	682,98
Alendronato	Weibull	9,802 (0,343)	0.855 (0,097)	684,92
Romosozumabe	Exponencial	10,770 (0,156)	-	487,38
Romosozumabe	Log logística	11,112 (0,642)	1,093 (0,162)	488,98
Romosozumabe	Log normal	13,067 (0,877)	3,030 (0,409)	489,67
Romosozumabe	Weibull	11,149 (0,647)	1,099 (0,163)	488,96
Fratura não vertebral				
Alendronato	Exponencial	9,048 (0,0679)	-	1840,97
Alendronato	Log logística	9,119 (0,162)	1,065 (0,067)	1840,21
Alendronato	Log normal	9,798 (0,202)	2,373 (0,134)	1843,06
Alendronato	Weibull	9,263 (0,168)	1,101 (0,070)	1840,64
Romosozumabe	Exponencial	9,261 (0,075)	-	1580,52
Romosozumabe	Log logística	9,377 (0,194)	1,073 (0,075)	1581,17
Romosozumabe	Log normal	10,224 (0,247)	2,488 (0,155)	1586,32
Romosozumabe	Weibull	9,492 (0,199)	1,099 (0,078)	1580,67

AIC: Critério de informação de Akaike; SE: Erro padrão.

Para cada tratamento e tipo de fratura, a incidência de fratura em cada período de seis meses foi calculada a partir das funções de sobrevivência paramétricas selecionadas. Esses valores foram usados para calcular os riscos relativos de fratura de quadril e não vertebral para romosozumabe *versus* alendronato em cada ciclo do modelo ao longo do período de tratamento de cinco anos a partir do segundo ano, mostrado na Tabela 34. As mudanças nestes riscos relativos ao longo do tempo são consistentes com expectativas quanto ao modo de ação do romosozumabe. Tanto para fratura de quadril quanto para fratura não vertebral, os riscos relativos diminuem inicialmente ao longo do tempo, seguido por uma convergência mais longa em direção à unidade, consistente com uma redução lenta do benefício do tratamento com romosozumabe após a transição para alendronato.

Tabela 34. Riscos relativos ciclo-específicos.

Ciclo	Fratura de quadril	Nova fratura vertebral	Fratura não vertebral
1	0,54	0,27	0,75
2	0,54	0,27	0,75
3	0,56	0,38	0,82
4	0,56	0,38	0,85
5	0,57	0,38	0,88
6	0,58	0,38	0,91
7	0,59	0,38	0,94
8	0,60	0,38	0,96
9	0,62	0,38	0,99
10	0,63	0,38	1,00

Para novas fraturas vertebrais, os dados de tempo até o evento não estavam disponíveis; apenas dados de acompanhamento anual foram relatados pelo ensaio FRAME (129) e ARCH. (128) Isso ocorre porque novas fraturas vertebrais nem sempre são identificadas imediatamente. Com isso os dados de risco relativo para os 12 primeiros meses vieram do estudo FRAME (129) e do mês 13 – 24 do estudo ARCH. (128)

Para produzir estimativas de eficácia para romosozumabe *versus* placebo, os riscos relativos específicos por ciclo para romosozumabe *versus* alendronato (Tabela 34) foram aplicados aos riscos relativos independentes do tempo para alendronato *versus* placebo de Wen *et al.*, 2020 (147) (Tabela 35). Os valores resultantes são mostrados na Tabela 36. Vale ressaltar que, como os dados de fratura de quadril não estavam disponíveis no estudo, foi considerado no modelo o mesmo resultado obtido para fraturas não vertebrais.

Tabela 35. Eficácia de alendronato *versus* placebo.

Fratura de quadril (95% IC)	Nova fratura vertebral (95% IC)	Fratura não vertebral (95% IC)
--------------------------------	------------------------------------	-----------------------------------

0,81 (0,70 – 0,94)	0,62 (0,51 – 0,78)	0,81 (0,70 – 0,94)
--------------------	--------------------	--------------------

IC: Intervalo de confiança.

Tabela 36. Riscos relativos de romosozumabe *versus* placebo.

Ciclo	Fratura de quadril	Nova fratura vertebral	Fratura não vertebral
1	0,44	0,17	0,61
2	0,44	0,17	0,61
3	0,45	0,24	0,66
4	0,45	0,24	0,69
5	0,46	0,24	0,71
6	0,47	0,24	0,74
7	0,48	0,24	0,76
8	0,49	0,24	0,78
9	0,50	0,24	0,80
10	0,51	0,24	0,81

7.9.2 Romosozumabe *versus* tratamentos ativos disponíveis no SUS

Nesse cenário, foi considerado o mesmo sequenciamento apresentado anteriormente, entretanto agora com os outros tratamentos de interesse, tanto de segunda linha como de primeira que constam no PCDT, uma vez que não há conduta estabelecida em caso de falha terapêutica. Para isso, os valores de risco relativo de cada tratamento apresentados por Wen et al., 2020. (147) foram aplicados (Tabela 37).

Tabela 37. Riscos relativos dos tratamentos ativos *versus* placebo.

Tratamento	Fratura de quadril (95% IC)	Nova fratura vertebral (95% IC)	Fratura não vertebral (95% IC)
Raloxifeno	1,00 (0,74 – 1,50)	0,69 (0,53 – 0,90)	1,00 (0,74 – 1,50)
Alendronato	0,81 (0,70 – 0,94)	0,62 (0,51 – 0,78)	0,81 (0,70 – 0,94)

Risedronato	0,70 (0,57 – 0,86)	0,59 (0,47 – 0,74)	0,70 (0,57 – 0,86)
Romosozumabe	0,69 (0,54 – 0,84)	0,3 (0,23 – 0,41)	0,69 (0,54 – 0,84)

7.9.3 Romosozumabe *versus* teriparatida

Para o cenário de romosozumabe *versus* teriparatida, assumiu-se os mesmos dados de eficácia entre os comparadores (redução de risco de fratura), tomando como base as análises de comparação indireta por meta-análise publicadas na literatura. (144,146,147)

Dessa forma, foi desenvolvida uma análise de **custo-minimização** entre esses comparadores, muito embora o tratamento com romosozumabe tenha mostrado, a partir de seu estudo *head-to-head versus* teriparatida, capacidade de promover um benefício clínico superior em termos de aumento de DMO e força estimada do quadril para este mesmo grupo de pacientes em perspectiva. (148)

Assim, ainda considerando os resultados explorados no MCDA de que novas fraturas seriam critérios de maior relevância para os diferentes stakeholders, enquanto DMO apresentaria menor importância para a tomada de decisão, optou-se por seguir com a análise de custo-minimização. Para esse cenário alternativo foi considerado que os pacientes ficariam em tratamento por 12 meses utilizando romosozumabe e depois 48 meses utilizando alendronato. Já para teriparatida, considerou-se que o tratamento teria duração de 24 meses, e depois 36 meses utilizando alendronato.

7.10 Mortalidade

A mortalidade por todas as causas é contabilizada no modelo usando a tábua de mortalidade do IBGE para a população Brasileira em 2019 (Tabela 38). (157) Pacientes com fratura também têm maior probabilidade de risco de mortalidade, portanto, o modelo considera a mortalidade relacionada à fratura. Especificamente, o modelo faz duas suposições principais com relação à mortalidade após fraturas relacionadas à osteoporose:

- Apenas uma proporção do excesso de mortalidade após uma fratura é atribuível à própria fratura;

- O aumento do risco de mortalidade após a fratura pode ter duração limitada. Esta duração de mortalidade excessiva só se aplica a fraturas de quadril e vertebrais, pois assumimos que outras fraturas só possuem efeitos no primeiro ano da fratura.

Os valores padrão utilizados no modelo foram derivados usando dados da Suécia (Tabela 39, Tabela 40 e Tabela 41). (153) No caso base, foi assumido que 30% da mortalidade excessiva (em comparação com a mortalidade normal) após fraturas de quadril, vertebrais e outras fraturas estava associada ao evento de fratura. Não está claro se o aumento do risco de mortalidade experimentado por pacientes com fratura prevalece durante toda a vida. Portanto, no caso base, a duração do risco incremental de mortalidade após fratura de quadril e vertebral foi definida em oito anos; entretanto, a duração pode variar em três anos (158), cinco anos (159), dez anos (71,160,161) e por toda a vida.

O valor de 30% de mortalidade, embora seja oriundo de dados internacionais, está de acordo com dados brasileiros recentemente publicados que trazem a informação sobre mortalidade em pacientes fraturados. (75,162)

Tabela 38. Mortalidade por todas as causas.

Idade	Mortalidade	Idade	Mortalidade	Idade	Mortalidade
50	0,0049	67	0,0176	84	0,0656
51	0,0053	68	0,0192	85	0,0708
52	0,0057	69	0,0209	86	0,0763
53	0,0062	70	0,0229	87	0,0823
54	0,0066	71	0,0249	88	0,0887
55	0,0071	72	0,0272	89	0,0956
56	0,0077	73	0,0297	90	0,1031
57	0,0082	74	0,0324	91	0,1112
58	0,0088	75	0,0353	92	0,1199
59	0,0095	76	0,0385	93	0,1293
60	0,0102	77	0,0420	94	0,1394
61	0,0109	78	0,0458	95	0,1503
62	0,0118	79	0,0499	96	0,1621

63	0,0127	80	0,0485	97	0,1748
64	0,0138	81	0,0523	98	0,1885
65	0,0149	82	0,0564	99	0,2032
66	0,0162	83	0,0609	100	1,0000

Tabela 39. Risco relativo de mortalidade comparado a população normal: fratura de quadril.

Idade	1º ano	2º ano	Idade	1º ano	2º ano	Idade	1º ano	2º ano
50	9,79	3,62	67	6,22	2,68	84	2,30	1,13
51	9,70	3,62	68	6,00	2,60	85	2,15	1,06
52	9,34	3,51	69	5,62	2,46	86	2,03	1,01
53	9,51	3,61	70	5,54	2,44	87	1,89	1,00
54	8,90	3,41	71	5,14	2,29	88	1,79	1,00
55	8,64	3,34	72	4,87	2,18	89	1,70	1,00
56	8,28	3,23	73	4,55	2,06	90	1,63	1,00
57	8,01	3,16	74	4,28	1,95	91	1,53	1,00
58	7,83	3,11	75	4,16	1,91	92	1,50	1,00
59	7,90	3,17	76	3,79	1,76	93	1,47	1,00
60	7,69	3,11	77	3,72	1,73	94	1,44	1,00
61	7,39	3,02	78	3,54	1,66	95	1,42	1,00
62	6,80	2,80	79	3,21	1,52	96	1,40	1,00
63	6,85	2,85	80	2,92	1,39	97	1,38	1,00
64	6,63	2,78	81	2,80	1,34	98	1,37	1,00
65	6,39	2,70	82	2,62	1,27	99	1,36	1,00
66	6,04	2,58	83	2,46	1,20	100	1,36	1,00

Tabela 40. Risco relativo de mortalidade comparado a população normal: fratura vertebral clínica.

Idade	1º ano	2º ano	Idade	1º ano	2º ano	Idade	1º ano	2º ano
50	12,07	7,94	67	7,01	4,61	84	1,96	1,29
51	12,99	8,54	68	6,51	4,28	85	1,98	1,30
52	14,58	9,58	69	6,27	4,12	86	1,72	1,13
53	13,65	8,97	70	5,98	3,93	87	1,61	1,06
54	10,90	7,17	71	5,49	3,61	88	1,55	1,02
55	10,15	6,67	72	5,03	3,31	89	1,41	1,00
56	10,92	7,18	73	4,93	3,24	90	1,36	1,00
57	11,08	7,29	74	4,33	2,84	91	1,27	1,00
58	10,76	7,07	75	4,39	2,88	92	1,23	1,00
59	10,62	6,98	76	3,97	2,61	93	1,18	1,00
60	9,04	5,94	77	3,77	2,48	94	1,14	1,00
61	10,00	6,57	78	3,39	2,23	95	1,06	1,00
62	8,18	5,38	79	2,98	1,96	96	1,03	1,00
63	8,26	5,43	80	2,75	1,81	97	1,00	1,00
64	7,44	4,89	81	2,60	1,71	98	1,00	1,00
65	7,43	4,88	82	2,44	1,61	99	1,00	1,00
66	7,82	5,14	83	2,20	1,44	100	1,00	1,00

Tabela 41. Risco relativo de mortalidade comparado a população normal: outras fraturas.

Idade	1º ano
Todas as idades	1,23

7.11 Dados de utilidade

As estimativas de utilidade na população normal foram obtidas de Hanmer *et al.*, 2006 (Tabela 42). (163) Multiplicadores de utilidade específicos para o tipo de fratura foram aplicados ao valor para cada idade e sexo. Optou-se por esta referência pela indisponibilidade de dados brasileiros de qualidade de vida relacionados à saúde específicos para pacientes com osteoporose e por sua aplicabilidade no contexto da área terapêutica e modelagem econômica em questão.

O estudo de Hanmer foi conduzido nos Estados Unidos e contou com os dados de mais de 50 mil participantes, sendo um dos primeiros estudos a fornecer dados representativos de pacientes não institucionalizados. (163)

Tabela 42. Utilidade base da população por idade.

Idade	Utilidade
50-59	0,84
60-69	0,81
70-79	0,77
80+	0,72

O impacto na qualidade de vida (QV) no primeiro ano após uma fratura de quadril e vertebral, bem como nos anos subsequentes após a fratura de quadril, foi baseado em um estudo observacional multinacional em onze países. (164,165) O estudo relata a QV antes e depois da fratura, por localização da fratura, para diferentes momentos. No modelo atual, a utilidade no primeiro ano após a fratura foi calculada dividindo a QV pré-fratura pela perda média anual de QV no primeiro ano (assumindo que a QV de 4 meses foi alcançada após um mês), então subtraindo de 1. O mesmo cálculo foi usado para os anos subsequentes à fratura de quadril, usando os métodos de extrapolação linear dos autores.

O multiplicador de utilidade para os anos subsequentes após a fratura vertebral foi obtido de Borgstrom *et al.*, 2004 (166), que foi derivado do ensaio MORE (*Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation*) (Tabela 43). (167)

Dados empíricos sobre a desutilidade após “outras” fraturas não estavam disponíveis e foram baseados na opinião de especialistas, apoiados por Kanis *et al.*, 2004 e Borgstrom *et al.*, 2006.

(168,169) Outras fraturas foram consideradas sem redução da qualidade de vida no segundo ano e nos anos subsequentes.

Tabela 43. Multiplicadores de utilidade por tipo de fratura.

Tipo de fratura	multiplicador
Fratura de quadril, 1º ano	0,550
Fratura de quadril, 2º e anos subsequentes	0,860
Fratura vertebral, 1º ano	0,680
Fratura vertebral, 2º e anos subsequentes	0,850
Outras fraturas, 1º ano	0,902

7.12 Uso de recursos e custos

Foram considerados no presente modelo apenas custos médicos diretos, de acordo com a perspectiva da análise. Os recursos de saúde considerados se referem aos custos associados aos tratamentos ativos com romosozumabe e os comparadores avaliados, além dos custos considerados nos estados de saúde do modelo que levam em conta o manejo das fraturas por tipo de fratura.

7.12.1 Custos com tratamento

Sob a perspectiva do SUS, os preços dos tratamentos ativos foram obtidos utilizando o menor preço disponível no Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais (SIASG) de 05/02/2020 a 05/08/2021. Para romosozumabe, foi considerado o preço proposto pelo demandante. Na Tabela 44 estão apresentados todos os custos e posologias dos tratamentos anuais utilizados no modelo econômico.

Tabela 44. Custo com os tratamentos.

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.

7.12.2 Custos com os estados de saúde

Os custos de manejo das fraturas por tipo de fratura foram obtidos via microcusteio, que pode ser visto com maiores detalhes no Anexo 7. Para a elaboração do microcusteio, foram selecionadas as fraturas femurais, vertebrais e do terço distal do rádio, pois esses sítios representam a maioria das fraturas por fragilidade. O microcusteio seguiu uma abordagem *bottom-up*, ou seja, todos os custos dos recursos utilizados por um determinado paciente foram calculados. Dessa forma, primeiro foram elencados todos os recursos que seriam necessários para tratar um único paciente e, em seguida, foram atribuídos custos para esses recursos.

A Tabela 45 mostra os custos considerados no modelo econômico. Foi aplicado um fator multiplicativo de 2,8 em todos os componentes retirados do SIGTAP com o objetivo de ajustar a defasagem entre os valores dos tratamentos no prestador local e o ressarcimento realizado pela gestão nacional (170).

Para fraturas de quadril foi considerado que 100% dos pacientes realizariam abordagem cirúrgica. Para fraturas vertebrais, considerou-se que 30% dos casos teriam abordagem conservadora, enquanto 70% necessitariam de tratamento cirúrgico. Por fim, para outras fraturas (terço distal do rádio) considera-se abordagem conservadora em 70% dos casos. Todos os valores foram obtidos com base em consulta a especialistas.

Tabela 45. Custos dos estados de saúde.

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

Não foram considerados custos de longo prazo do tratamento de fraturas por se considerar que esses dados trariam muita incerteza ao modelo. Dessa forma, optou-se por realizar uma avaliação conservadora.

7.13 Tipos de análises desenvolvidas

Considerando-se os dados apresentados nas subseções anteriores, foram assim desenvolvidos três tipos de análise econômica em saúde:

- **Análise de custo efetividade:** para as comparações de romosozumabe *versus* outras tecnologias de interesse por constarem do PCDT atual de Osteoporose, a saber: romosozumabe *versus* raloxifeno, *versus* alendronato e *versus* risedronato. Romosozumabe *versus* placebo;
- **Análise de custo-minimização:** para a comparação de romosozumabe *versus* teriparatida.

De forma a tratar as eventuais incertezas associadas aos modelos econômicos desenvolvidos e oferecer suporte para tomada de decisão, foram adicionalmente conduzidas análises de sensibilidade probabilísticas e univariada sobre a análise de custoefetividade em que se comparou romosozumabe ao raloxifeno e ao placebo:

- **Análise probabilística:** calculada com 1000 simulações e considerada para os resultados da análise de custoefetividade. Para os parâmetros de custo foi atribuída a distribuição de probabilidade gama, para as taxas de eventos clínicos foi atribuída a distribuição beta e log-normal aos parâmetros das curvas de sobrevida utilizadas na análise.
- **Análise univariada:** os parâmetros incluídos nas análises de custoefetividade foram variados de maneira isolada para avaliar o impacto relativo desses parâmetros nas estimativas de resultados das análises econômicas.

7.14 Resultados das análises econômicas

7.14.1 Romosozumabe vs. Padrão de tratamento atual no SUS

Os resultados de custoefetividade de romosozumabe em relação às outras tecnologias avaliadas, constantes do PCDT atual de osteoporose e aplicados aos pacientes em tratamento no SUS encontram-se apresentados nas Tabelas 46-47.

É interessante enfatizar que, na ausência de estratificação de risco no protocolo vigente e de uma terceira linha, considerando aqueles pacientes que não se beneficiam mais das linhas anteriores, são apresentados os resultados em termos de QALY e número acumulado de fraturas no horizonte lifetime versus raloxifeno (atual segunda linha), mas também foram incluídas análises versus alendronato e risedronato (atual primeira linha) em plano de custo-efetividade invertido, de forma a melhor explicitar os resultados em função do que o braço não tratar da modelagem resulta.

Tabela 46. Resultados da análise de custoefetividade de romosozumabe versus raloxifeno.

Comparador	Efetividade (QALY)	Fratura evitada	Custo	RCEI/QALY	RCEI/Fraturas evitadas
Romosozumabe	6,062	0,49	R\$ 35.208	-	-
Raloxifeno	5,856	0,09	R\$ 19.329	R\$ 77.253	R\$ 40.261

Os valores referentes ao braço não tratar servem de *baseline* para os cálculos de número de fraturas evitadas com cada tratamento ativo no horizonte *lifetime*, bem como do número de QALYs ganhos. Estes valores são estimados em função de um conjunto de 100 indivíduos para permitir melhor visualização do impacto de um medicamento formador ósseo disponível no sistema público de saúde.

Tabela 46. Resultados da análise comparativa de romosozumabe versus tratamentos disponíveis atualmente no SUS e não tratar (*baseline*).

Comparador	Efetividade por paciente (QALY, <i>lifetime</i>)	QALYs ganhos por 100 indivíduos	Fraturas evitadas por 100 indivíduos	Custo por paciente (<i>lifetime</i>)	Linha terapêutica
Romosozumabe	6,062	27	49	R\$ 35.208	3ª linha (proposta)
Placebo	5,792	0	0	R\$ 17.500	Não tratar
Raloxifeno	5,856	6,4	9	R\$ 19.329	2ª linha
Alendronato	5,909	11,7	25	R\$ 15.007	1ª linha
Risedronato	5,938	14,6	33	R\$ 14.705	1ª linha

QALY: *Quality-adjusted life year* = Anos de Vida ajustados à qualidade.

Por meio dos dados apresentados, percebe-se que romosozumabe é responsável pelo maior incremento tanto em relação a QALYs como fraturas evitadas. É interessante notar que, embora haja um investimento maior em um horizonte *lifetime* com a utilização de romosozumabe, os benefícios clínicos do tratamento com o formador ósseo em questão são significativamente maiores quando comparados àqueles resultantes dos tratamentos com os medicamentos hoje disponibilizados no SUS.

Nesse sentido, os bisfosfonatos orais utilizados em primeira linha apresentam resultados muito semelhantes e, em comparação à ausência de tratamento, apresentam um incremento de QALY de apenas 0,12 – 0,15 QALYs e evitam em média 0,25 – 0,33 fraturas no horizonte temporal considerado. Já raloxifeno, antirreabsortivo utilizado em segunda linha de tratamento, não apresenta ganho de QALYs em relação à ausência de tratamento e resulta em apenas 0,09 fraturas evitadas em média. Outro dado interessante é o de pacientes que precisam ser tratados para que uma fratura seja evitada em relação ao placebo (Tabela 48). Em todas as métricas, o desempenho superior de um formador ósseo é corroborado.

Tabela 48. NNT para que uma fratura seja evitada em relação ao placebo.

Comparador	NNT Fratura de fêmur	NNT Fratura vertebral	NNT Outras fraturas
Romosozumabe	10	5	6
Alendronato	29	10	9
Risedronato	17	9	6

Comparador	NNT Fratura de fêmur	NNT Fratura vertebral	NNT Outras fraturas
Raloxifeno	~*	13	60

NNT: Número Necessário a Tratar. * Não há redução de risco neste sítio para raloxifeno.

Por essa perspectiva, é possível observar os ganhos significativos com a utilização de romosozumabe nos pacientes avaliados, visto que essa tecnologia é responsável por um ganho duas vezes maior de *QALYs* e fraturas evitadas em relação ao alendronato e ganhos até cinco vezes superiores em relação a fraturas evitadas quando comparado ao principal medicamento oferecido em segunda linha de tratamento.

Adicionalmente, se observados os planos de custo efetividade plotados a seguir (Figuras 28-29), considerando-se como *baseline* a estratégia “não tratar” e incluindo, ainda, os dados dos demais comparadores ativos constantes nesse dossiê (incluindo romosozumabe e teriparatida), percebe-se claramente o quão marginal é o ganho de efetividade clínica entre os comparadores ativos atualmente disponíveis no SUS para primeira linha e segunda linha.



Figura 28 – Plano de custos e efetividade para as tecnologias elencadas no presente dossiê, considerando-se o total de fraturas apresentadas ao longo do horizonte temporal do modelo econômico desenvolvido.

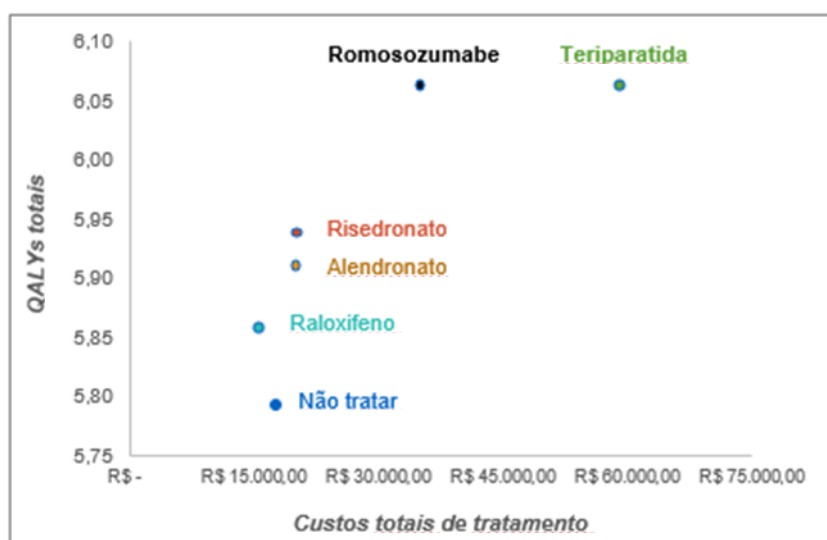


Figura 29 – Plano de custos e efetividade para as tecnologias elencadas no presente dossiê, considerando-se o total de anos de vida ajustados para qualidade apresentadas ao longo do horizonte temporal do modelo econômico desenvolvido.

7.14.2 Romosozumabe vs. placebo

Os dados de custo e efetividade da comparação entre romosozumabe *versus* placebo para o horizonte de tempo *lifetime* encontram-se apresentados na Tabela 49.

Tabela 49. Resultados da análise de custoefetividade para a comparação de romosozumabe *versus* placebo (sem tratamento ativo para osteoporose).

Comparador	Romosozumabe	Placebo	Incremental
Custos totais	R\$ 35.208	R\$ 17.500	R\$ 17.709
QALYs	6,062	5,792	0,270
Fraturas	2,65	3,14	-0,48
RCEI (R\$/QALY)	-	-	R\$ 65.518
RCEI (R\$/Fraturas evitadas)	-	-	R\$ 36.753

RCEI: Razão de custoefetividade incremental; QALY: *Quality-adjusted life year* = Anos de Vida ajustados à qualidade.

Os resultados mostram que o uso de romosozumabe *versus* placebo diminui a incidência de fraturas e aumenta a qualidade de vida dos pacientes, porém com um custo superior. Essas diferenças resultam em uma necessidade de investimento de cerca de R\$ 36,7 mil para evitar uma nova fratura por paciente ou R\$ 65,5 mil por ano de vida ajustado pela qualidade incremental por paciente.

É importante notar que, nesta coorte hipotético de pacientes, o uso de romosozumabe evitaria 48 fraturas em cada 100 pacientes com osteoporose pós menopausa em muito alto risco de fraturas por fragilidade, o que resulta em um ganho significativo em qualidade de vida para os pacientes e economia com intervenções relacionadas ao manejo dessas fraturas, principalmente tendo em vista a alta prevalência de osteoporose pós-menopausa na população de interesse.

7.14.3 Romosozumabe vs. Teriparatida

Os dados da comparação entre romosozumabe *versus* teriparatida para o horizonte de tempo *lifetime*, encontram-se apresentados na Tabela 50.

Tabela 50. Resultados da análise de custo-minimização (cenário alternativo).

Comparador	Romosozumabe	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

Por ser não apenas um medicamento de menor custo anual, mas também um tratamento com menor duração, os resultados mostram que o uso de romosozumabe *versus* teriparatida apresenta um ganho em relação aos custos. Como se assumiu que não haveria diferença em ganhos clínicos entre as duas tecnologias, romosozumabe se apresenta como uma alternativa

cost-saving sobre teriparatida, com uma diminuição de cerca de R\$ 24 mil em média por paciente em um horizonte *lifetime*.

No entanto, é digno de nota que os estudos clínicos de comparação direta entre romosozumabe e teriparatida apontam para um ganho significativo de densidade mineral óssea e força de quadril quando pacientes em muito alto risco de fratura são tratadas com romosozumabe, conforme resultados expressos pelo estudo STRUCTURE. (148) Portanto, seria de se esperar um ganho clínico para romosozumabe, caso o desfecho substituto de ganho de DMO fosse aplicado à presente análise de custo efetividade.

7.15 Resultados das Análises de sensibilidade

7.15.1 Análise de sensibilidade probabilística

É importante que as avaliações de incorporação de tecnologias na CONITEC adotem um parâmetro de referência de custoefetividade em suas discussões. Todavia, um limiar explícito nunca foi formalmente determinado na maioria dos países do mundo, à exceção do Reino Unido, Canadá e Estados Unidos. E mesmo quando definido um limiar, é comumente discutida alguma flexibilidade na consideração de outros fatores importantes para a decisão. (171)

Para a presente análise, e a despeito da adoção de um limiar arbitrário de 3 PIBs *per capita* por QALY estar longe de ser o ideal, especialmente pela escassez de dados de utilidade brasileiros, considerou-se este como limiar de aceitabilidade para os resultados a seguir apresentados. Como na data de finalização deste documento não havia publicação do PIB do último período de 2021, foram somados os valores referentes ao quarto trimestre de 2020 e aos três primeiros trimestres de 2021. (172) Olhando a série histórica, é possível concluir que esta seria uma aproximação razoável.

Os resultados da análise de sensibilidade probabilística mostraram a robustez do resultado determinístico, já que 100% das simulações tiveram resultado no quadrante I (maior custo e maior efetividade incremental) (Figura 33. Resultados da análise de sensibilidade probabilística em cenário *versus* placebo.).

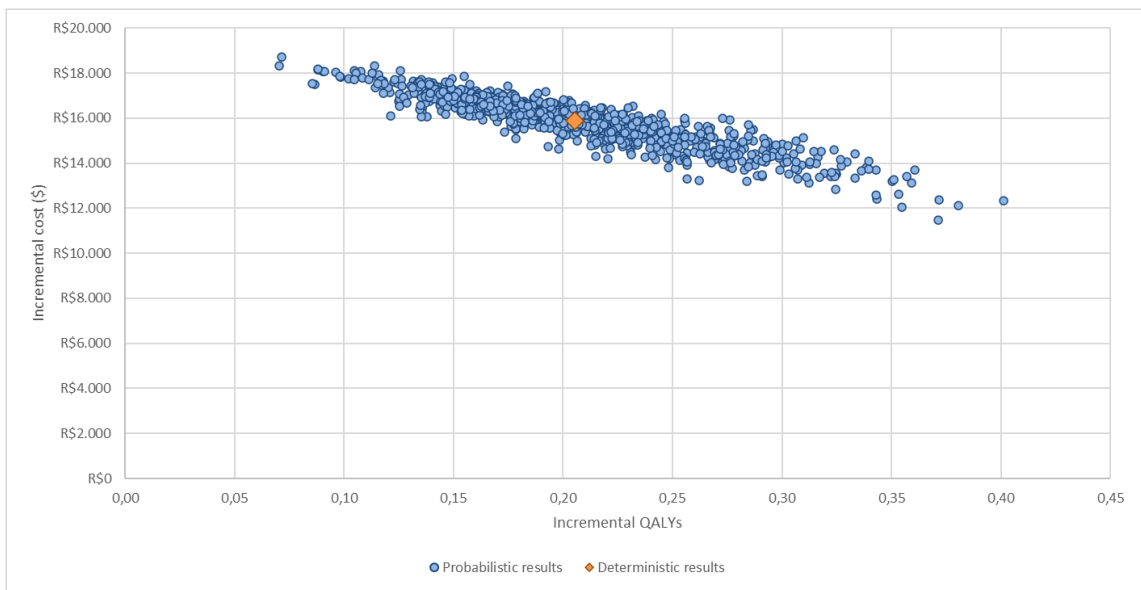


Figura 30. Resultados da análise de sensibilidade probabilística *versus* raloxifeno.

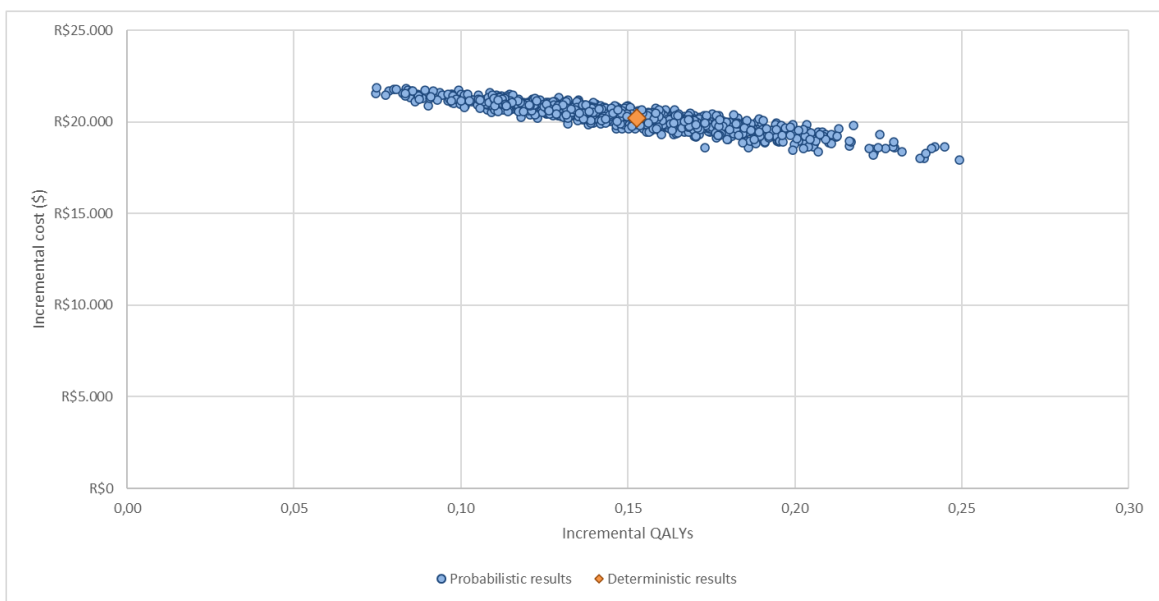


Figura 31. Resultados da análise de sensibilidade probabilística *versus* alendronato.

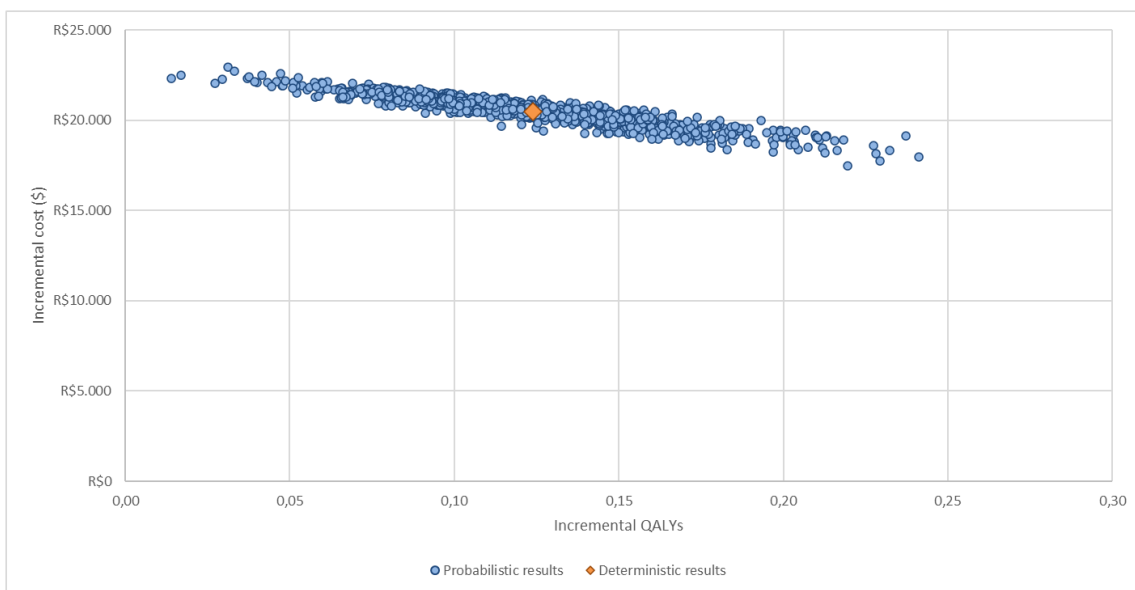


Figura 32. Resultados da análise de sensibilidade probabilística *versus* risedronato.

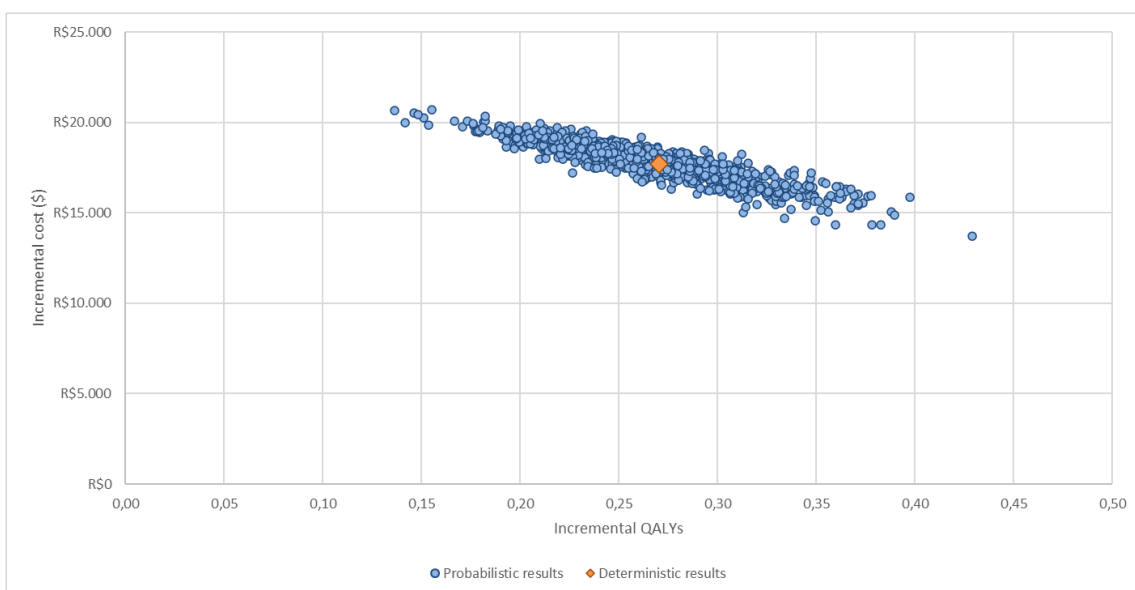


Figura 33. Resultados da análise de sensibilidade probabilística em cenário *versus* placebo.

Considerando um limite de disposição a pagar de R\$ 118.599 (3x PIB *per capita*)/QALY, 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 (Figura -37).

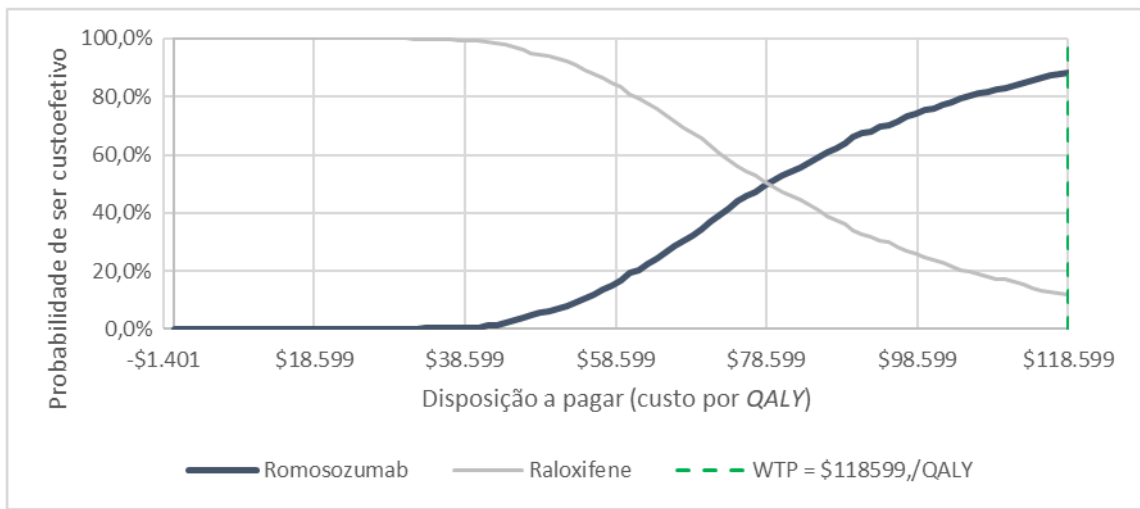


Figura 34. Resultados da análise de sensibilidade probabilística *versus* raloxifeno.

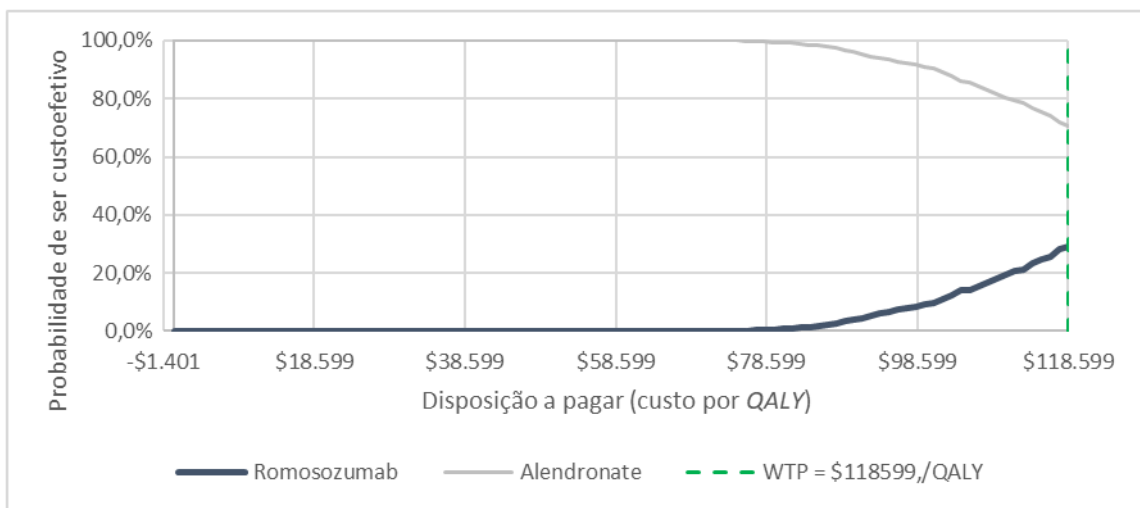


Figura 35. Resultados da análise de sensibilidade probabilística *versus* alendronato.

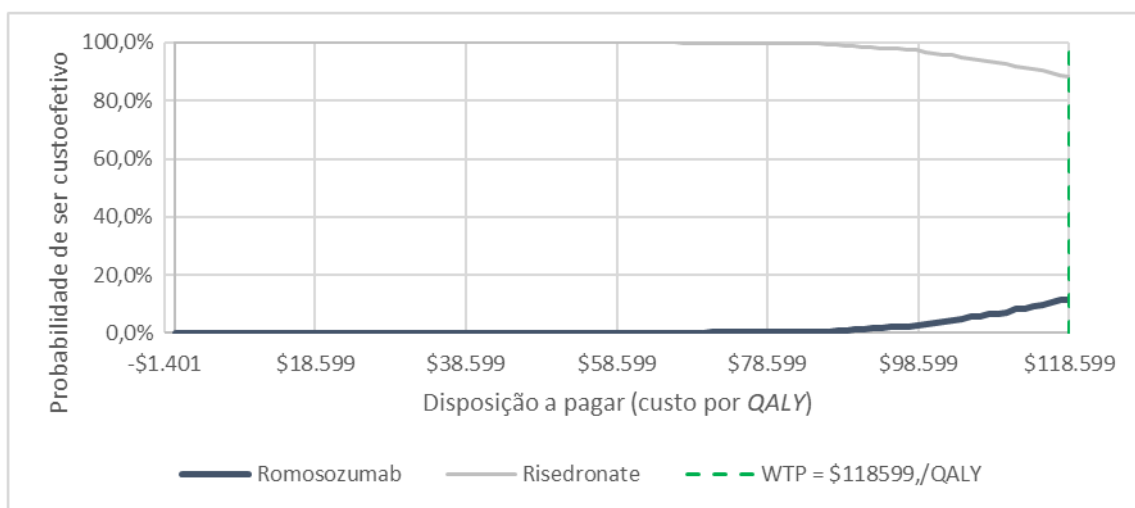


Figura 36. Resultados da análise de sensibilidade probabilística *versus* risedronato.

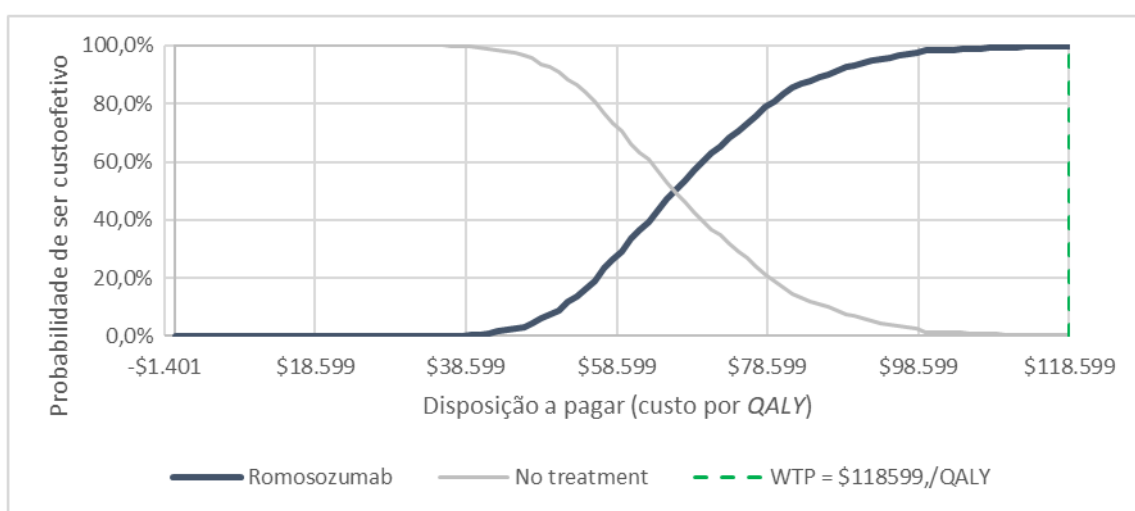


Figura 37. Resultados da análise de sensibilidade probabilística em cenário *versus* placebo.

7.15.2 Análise de sensibilidade univariada

Os gráficos de tornado resultantes das análises encontram-se nas Figuras 38-41.

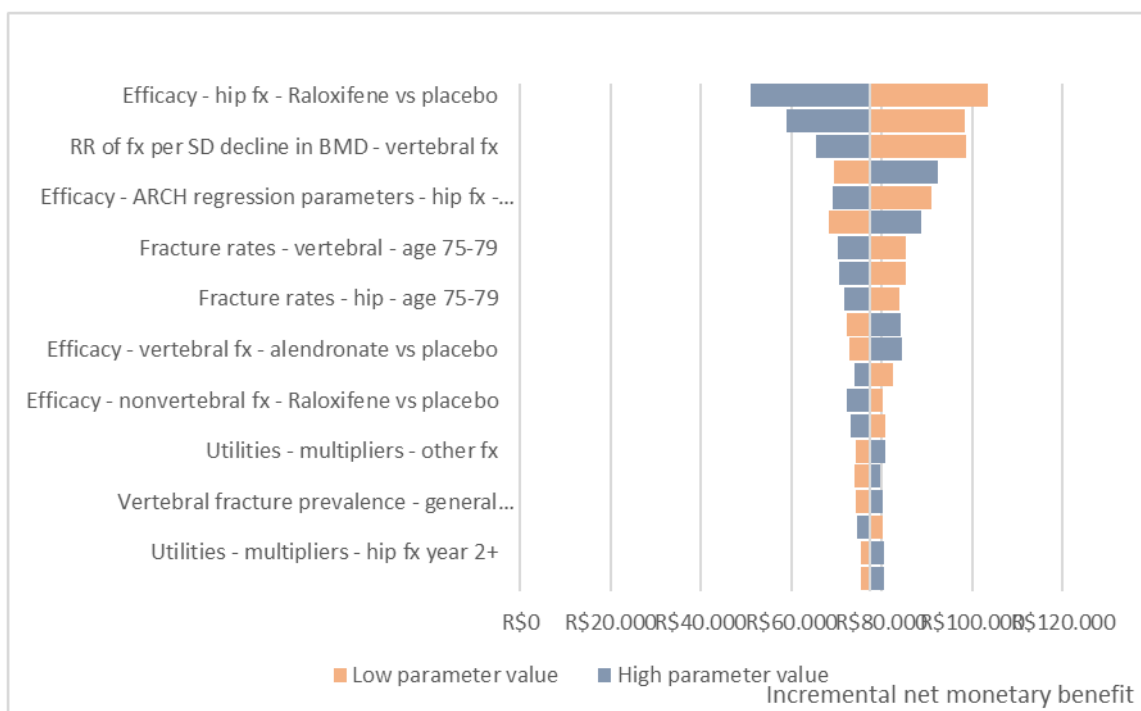


Figura 38. Resultados da análise de sensibilidade univariada *versus* raloxifeno.

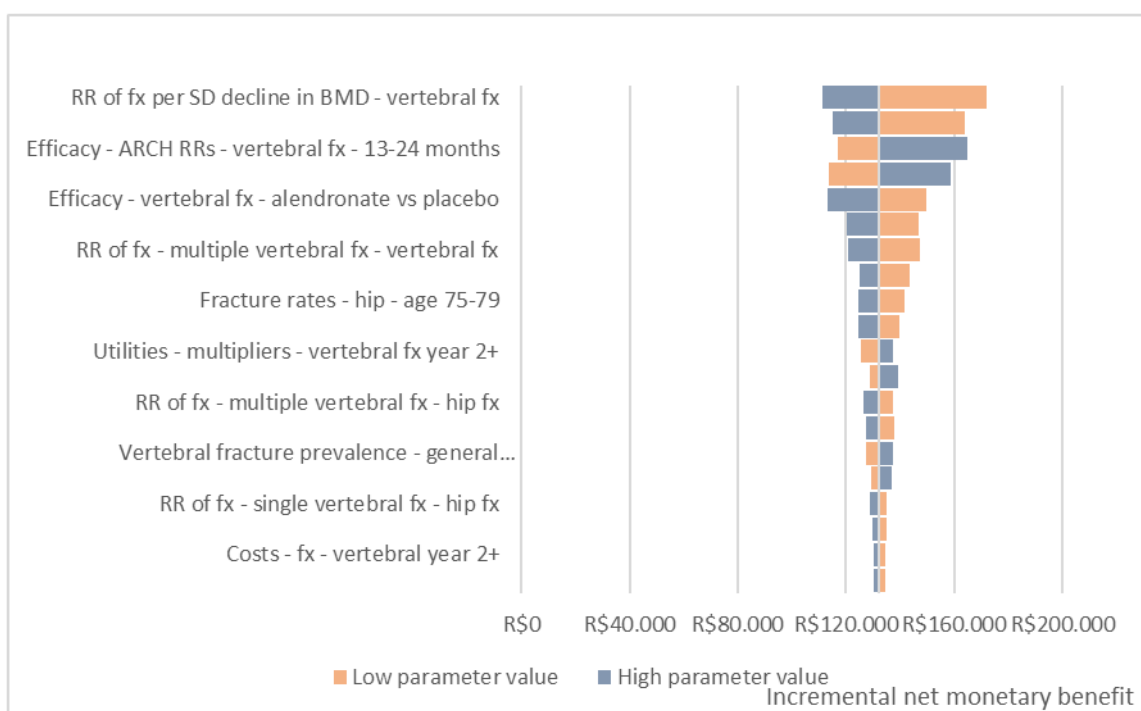


Figura 39. Resultados da análise de sensibilidade univariada *versus* alendronato.

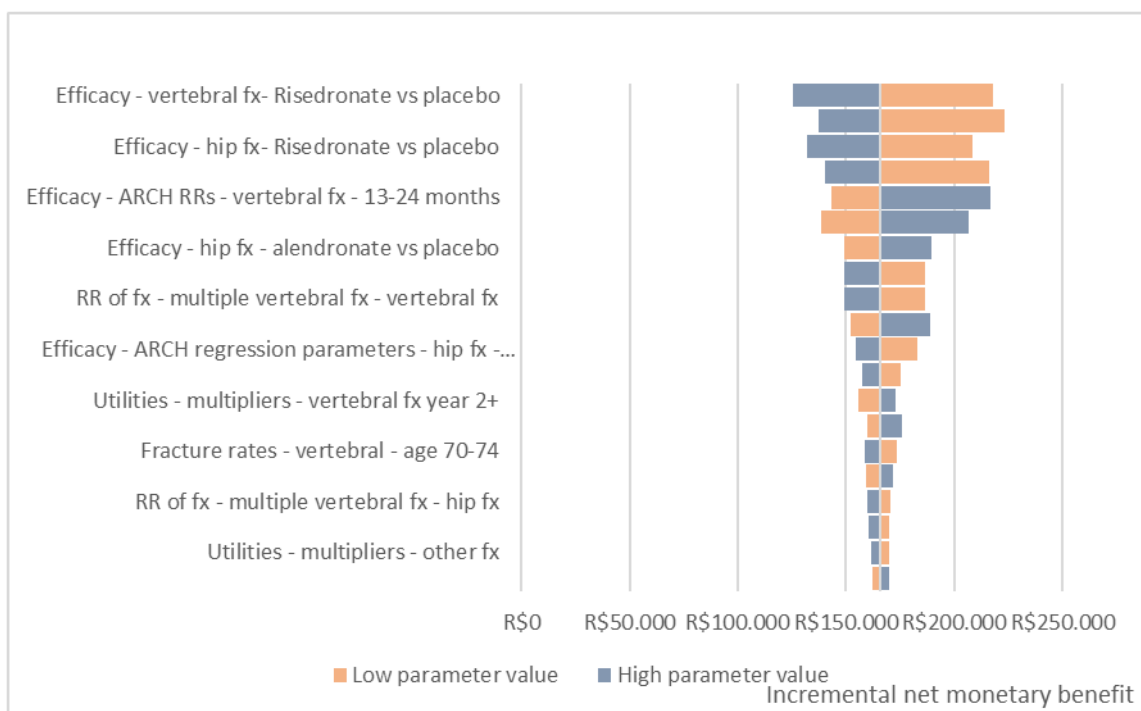


Figura 40. Resultados da análise de sensibilidade univariada *versus* risedronato.

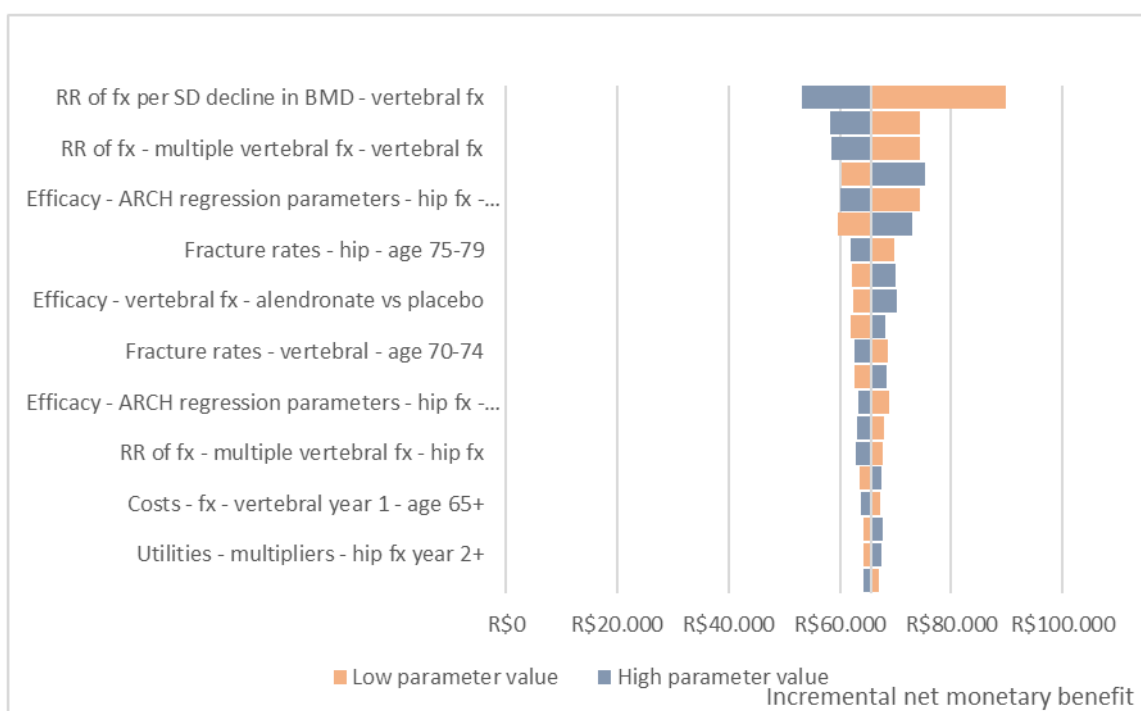


Figura 41. Resultados da análise de sensibilidade univariada em cenário *versus* placebo.

Para o modelo de custoefetividade de romosozumabe *versus* drogas que integram o protocolo atual, a análise de sensibilidade univariada levou em conta parâmetros clínicos (eficácia) e de utilidade. Como o horizonte do modelo acompanha os pacientes até o óbito e o prejuízo prolongado na qualidade de vida está relacionado aos episódios de fratura, é esperado que fatores relacionados ao risco da ocorrência destes desfechos apareçam nas primeiras posições.

A eficácia modelada de raloxifeno em termos de prevenção de fraturas de fêmur e vertebrais aparecem em primeiro e segundo lugares respectivamente. Com base na gravidade destes eventos, é esperado que ocupem posições superiores de impacto no resultado em comparação com a redução de risco de fraturas não vertebrais. A maior amplitude de valores de ICER está entre R\$ 51 mil/*QALY* e R\$ 103 mil/*QALY*. No cenário *versus* placebo, o parâmetro cuja variação resulta na maior amplitude é o risco relativo de fraturas vertebrais com base no declínio de DMO em termos de desvios-padrão. Quanto maior o risco, menor o ICER, dado que a intervenção terapêutica com um formador ósseo teria impacto diretamente proporcional nas fraturas evitadas. Os valores de taxas de fratura entre 75-79 anos ocupam o segundo lugar.

É importante destacar os resultados *versus* placebo são especialmente úteis para o escopo desta avaliação quando consideramos que não há tratamento disponível para pacientes que falham à segunda linha. Além disso, seguindo a estratificação de risco ideal, as pacientes com histórico de múltiplas fraturas em tratamento com antirreabsortivos alcançariam benefícios ótimos se tratando com formadores ósseos.

7.15.3 Discussão e conclusão

Embora não seja um limiar de custoefetividade oficial, considerando o valor de 3 PIB (Produto Interno Bruto) *per capita* (R\$ 118,6 mil) (172) por *QALY*, o romosozumabe teria grandes chances de ser considerado custo-efetivo para a realidade brasileira. Tratando-se de um custo incremental razoável por *QALY* para assistir a pacientes que já utilizaram o arsenal terapêutico disponível no SUS e hoje não possuem alternativas terapêuticas incorporadas, o tratamento com este formador ósseo demonstra, a partir do modelo de custoefetividade apresentado, evitar fraturas clínicas significativas que potencialmente aumentam o uso de recursos em saúde do SUS e o risco de morte e perda de qualidade de vida relacionada à saúde dos pacientes.

Considerando o desfecho de fraturas evitadas, o valor de RCEI de R\$ 40 mil por fratura evitada se aproxima de limiares mais desafiadores, mais restritivos e próximos a pouco mais de 1 PIB *per capita*, como aqueles que consideram abordagens de custo de oportunidade e de fronteiras

da eficiência, discutidos em recente oficina da Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde (REBRATS) do Ministério da Saúde em 2021. (171) A demandante destaca, no entanto, que concorda que a custoefetividade não deva ser um parâmetro isolado de demais fatores envolvidos na discussão, tais como a importante lacuna assistencial para pacientes com osteoporose grave e que se encontram em muito alto risco de novas fraturas por fragilidade. Para estas pacientes, as limitações relacionadas a efetividade clínica do padrão de tratamento atual comprometem sobremaneira a sua qualidade de vida e expectativa de vida. Ademais, também fica evidente, pelos resultados da análise realizada *versus* o padrão de tratamento atualmente disponível no SUS, que a própria abordagem de fronteiras de eficiência se torna desafiadora, haja vista o ganho marginal promovido pelas tecnologias disponíveis hoje serem pouco significativos. Assim, uma eventual RCEI decorrente deste tipo de análise reduziria radicalmente a chance das pacientes de mais alto risco de receberem acesso à novas tecnologias que, a despeito de produzirem ganhos importantes de efetividade clínica, apresentam custos bem mais desafiadores ao SUS, que atualmente opera com medicações de baixíssimo custo.

Consideramos especialmente relevante a análise que tem como base o desfecho de fraturas evitadas, pois esse é o principal objetivo do tratamento. Além disso, o painel MCDA conduzido, com o objetivo de oferecer suporte ao presente pleito da demandante, apontou esse desfecho como um dos mais relevantes na discussão sobre priorização de tecnologias para o tratamento de osteoporose, por todos os grupos de especialistas presentes (Seção 6).

De forma semelhante, a posição vantajosa do romosozumabe é preservada quando o comparador é a teriparatida, outro agente anabólico presente no mercado nacional. A comparação entre romosozumabe, que tem terapia finita com aplicações mensais durante o intervalo de 12 meses, e teriparatida, que demanda uso diário por um período de até dois anos, consistiu em um cenário de custo-minimização. Em uma eventual discussão de incorporação de agentes anabólicos ou formadores ósseos pelo SUS, esta análise conclui que a incorporação de romosozumabe resultaria nos mesmos benefícios clínicos do que a teriparatida, porém com potencial de economia de cerca de R\$ 24 mil por paciente, caso este medicamento estivesse incorporado ao novo PCDT de Osteoporose, ainda em discussão pela CONITEC. Importante ressaltar, todavia, que a presente análise foi conservadora em não considerar o ganho adicional de DMO promovido pelo romosozumabe no estudo STRUCTURE (148), como mencionado em seções anteriores.

Ainda sobre a análise de custoefetividade, vale a pena destacar que mesmo que a diferença do número absoluto de fraturas evitadas nos dois braços comparados ao longo da vida de um

paciente possa eventualmente ser considerada por alguns como relativamente pequena, o benefício de um formador ósseo pode ser discutido e evidenciado a partir de parâmetros como o Número Necessário a Tratar (NNT) para que uma fratura seja evitada: 5 pacientes no caso do sítio vertebral, 10 para o fêmur e 6 para outras fraturas, em comparação com raloxifeno cujos NNTs são 13 para fratura vertebral e 60 em relação a outros sítios. São valores importantes, considerando a quantidade de pessoas desassistidas hoje e a severidade destes desfechos.

8 IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

O objetivo desta análise foi avaliar o impacto ao orçamento do SUS da incorporação de romosozumabe ao protocolo de tratamento osteoporose grave em mulheres na pós-menopausa a partir dos 70 anos, após falha terapêutica ao padrão de tratamento atualmente disponível no SUS e em muito alto risco de fratura por fragilidade.

8.1 Estrutura do modelo

A população alvo desta análise reflete 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.

No caso base, ainda que o objetivo desta submissão seja assistir às pacientes que hoje falharam às alternativas terapêuticas disponíveis, foi estimado o impacto orçamentário da incorporação de romosozumabe em substituição aos bisfosfonatos orais alendronato e risedronato, além da comparação com o raloxifeno, que integra a segunda linha vigente.

De forma complementar, foram definidos dois cenários contrafactuais: um “cenário atual” que reflete a prática presente, em que todos os pacientes não recebem tratamento medicamentoso para osteoporose após falha terapêutica; e um “cenário proposto”, em que o romosozumabe está disponível no SUS e ganha participação a partir de uma curva de adoção.

A partir de dados de incidência de fratura em pacientes não tratados (129) e da eficácia de romosozumabe *versus* terapias ativas ou placebo na redução de risco de fraturas clinicamente significativas, o modelo calcula o número anual de fraturas por fragilidade em cada cenário. Finalmente, os custos de aquisição de medicamentos e manejo de fraturas são aplicados ao

modelo, e o impacto orçamentário, ou seja, a diferença entre o cenário atual e o cenário proposto, é calculado.

Como **cenário alternativo**, em horizonte tecnológico, o modelo calculou o impacto orçamentário referente à troca total de romosozumabe *versus* teriparatida.

8.2 População elegível

Para o cálculo da população elegível ao tratamento com romosozumabe no Sistema Único de Saúde, foi considerado cenário epidemiológico partindo da incidência estimada da doença.

Inicialmente, para estimativa de população feminina brasileira e estratificação por idade foram aplicados dados disponíveis pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). (173) Como foi estabelecido um corte de idade para osteoporose pós-menopausa de mulheres a partir de 70 anos, foi considerado no funil epidemiológico que 100% dessas mulheres estariam em pós-menopausa.

De acordo com dados de Buttros e colaboradores (2011) de um estudo transversal conduzido com objetivo de estimar os fatores de risco para osteoporose em mulheres na pós-menopausa do sudeste brasileiro (44), 45,7% das mulheres brasileiras a partir dos 60 anos apresentariam T-score $\leq -2,5$ desvios padrão. Esses dados são consistentes com outras publicações em populações análogas. (25,27,28)

Como a população alvo da solicitação de incorporação da demandante seria restrita a pacientes pós falha ao padrão de terapia medicamentosa disponível atualmente no SUS para primeira e segunda linhas de tratamento, considerou-se ainda um percentual de pacientes que receberam algum tipo de terapia medicamentosa, estimado como 24% referente à pacientes tratadas (76), e por fim, dentre elas, aquelas pacientes que falharam a estes tratamentos, calculado como 2,44%² a partir de dados do estudo ARCH (128). Neste caso, foi considerada como falha a ocorrência de mais de uma fratura por fragilidade (duas ou mais fraturas) durante o tratamento.

² O racional para cálculo da taxa de falha considera as seguintes condições: (1) Número de pacientes randomizados no braço de alendronato (N = 2047); (2) Número de pacientes randomizados no braço de alendronato com DMO do colo de fêmur mensurada no início do estudo e no mês 12 (N=1778); (3)

A partir desses parâmetros, chegou-se à estimativa de 21.808 novos pacientes na condição clínica de interesse para o ano base de 2022, como detalhado na Figura .

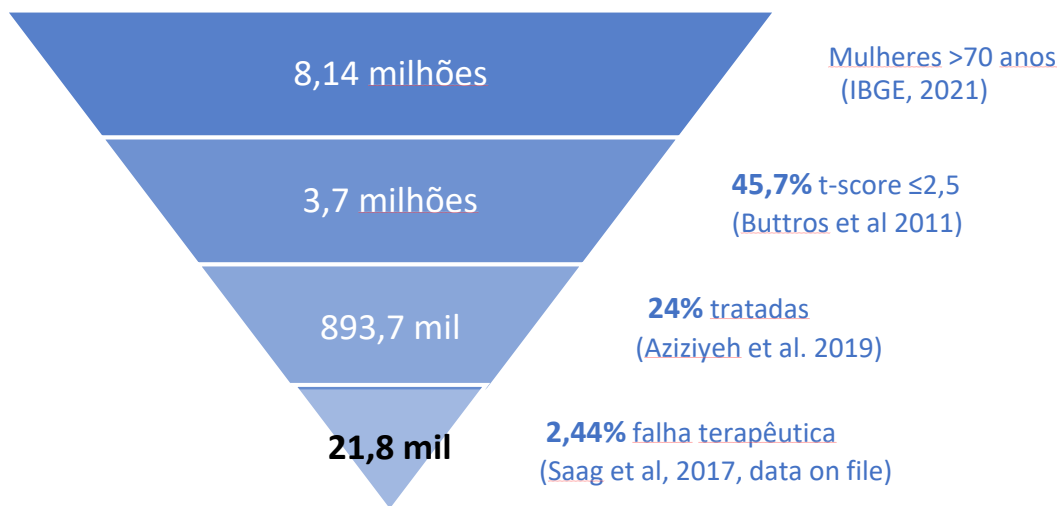


Figura 42. Estimativa de população elegível ao tratamento com romosozumabe

A projeção do número de casos novos elegíveis a tratamento entre os anos de 2024 e 2028 foi estimada partindo-se inicialmente do número populacional em cada um desses anos, de acordo com as projeções populacionais do IBGE (173) e os resultados encontram-se na tabela a seguir.

Visto que o horizonte temporal preconizado para a análise de impacto orçamentário é de 5 anos, e considerando o tempo necessário desde a submissão até a chegada efetiva da tecnologia aos pacientes, a projeção da população considerou o intervalo entre 2024 e 2028.

Tabela 51. População elegível – cenário base.

Parâmetros	2024	2025	2026	2027	2028
População elegível	22.254	22.391	22.523	22.649	22.768

Número de pacientes no braço de alendronato que tiveram uma redução da DMO de colo de fêmur no mês 12 e tiveram uma nova fratura osteoporótica no até o mês 12 (N = 58 ou condição 3/condição 2 = 3,26%) ; (4) Número de pacientes no braço de alendronato que tiveram mais de uma nova fratura osteoporótica até o mês 12 (N = 50 ou condição 4/condição 1 = 2,44%).

8.3 Curva de adoção/taxa de difusão da tecnologia

Haja vista este cenário hipotético, e considerando-se ainda que a osteoporose é uma doença crônica não transmissível com relativamente baixa taxa de diagnóstico e tratamento no Brasil, assim como em outros países da América Latina, foram assumidos 2 cenários de curva de adoção (Tabela 52), levando-se em conta taxas de difusão mais baixas da tecnologia do que em outros cenários de DCNT, a saber:

- **Curva de adoção padrão:** adoção gradual da tecnologia, com 10% de taxa de difusão no primeiro ano subsequente à incorporação, crescendo 5% ao ano até atingir 30% de penetração de mercado após 5 anos.
- **Curva de adoção de crescimento mais agressivo:** adoção mais rápida da tecnologia, com 10% de taxa de difusão no primeiro ano, crescendo 10% ao ano, atingindo um máximo de 50% após 5 anos.

Tabela 52 – População elegível já com taxa de difusão aplicada.

Parâmetros	2024	2025	2026	2027	2028
População total	22.254	22.391	22.523	22.649	22.768
Taxa de difusão padrão	10%	15%	20%	25%	30%
População elegível com taxa de difusão padrão	2.225	3.359	4.505	5.662	6.830
Taxa de difusão agressiva	10%	20%	30%	40%	50%
População elegível com taxa de difusão agressiva	2.225	4.478	6.757	9.059	11.384

Em um cenário alternativo, considerando-se a disponibilidade hipotética de teriparatida no SUS para a mesma população de pacientes com osteoporose grave e em falha terapêutica ao padrão atual do SUS, em horizonte tecnológico, assumiu-se uma adoção integral da tecnologia, ou seja, todos os pacientes neste mesmo perfil, em uso de teriparatida, passariam a utilizar romosozumabe.

A justificativa para este cenário de troca total de tecnologia se justifica pelo fato de romosozumabe ser uma estratégia custo-minimizadora, considerando-se a mesma população de pacientes elegíveis.

8.4 Inputs clínicos

Assim como no modelo de custoefetividade, o modelo de impacto orçamentário considera a incidência de três tipos de fratura: fratura de quadril, fratura vertebral e outras fraturas.

A incidência de fraturas anuais para pacientes que não se encontram em tratamento ativo para osteoporose é oriunda do braço placebo do estudo FRAME (Tabela). (129)

Tabela 53. Incidência anual base de fraturas por tipo.

Parâmetros	Fratura de quadril	Fratura vertebral	Outras fraturas
Incidência anual de fraturas	0,4%	1,8%	2,5%

Já os dados de eficácia dos comparadores ativos foram derivados da meta-análise de Wen *et al.*, 2020. (147) Os dados são referentes ao risco relativo de romosozumabe *versus* seus comparadores, incluindo placebo (Tabela). Como a meta-análise em questão não apresentava dados de risco relativo específico de fraturas de quadril, foi considerado que o risco relativo para fratura de quadril seria igual ao risco relativo de outras fraturas.

Tabela 54. Risco relativo de Evenity® (romosozumabe) *versus* placebo.

Parâmetros	Fratura de quadril	Fratura vertebral	Outras fraturas
Risco relativo – alendronato vs. placebo	0,81	0,62	0,81
Risco relativo – risedronato vs. placebo	0,70	0,59	0,70
Risco relativo – raloxifeno vs. placebo	1,00	0,69	1,00
Risco relativo – Evenity®(romosozumabe) vs. placebo	0,69	0,30	0,69

No modelo assumimos que os benefícios de redução de fratura dos tratamentos ativos persistem por pelo menos 5 anos (ou seja, durante o horizonte de tempo do modelo). Em todos os casos, as eficácias são consideradas constantes durante o horizonte temporal do impacto orçamentário. Em cada ano modelado, os riscos relativos de fratura de Evenity®

(romosozumabe) *versus* placebo são aplicados tanto para pacientes que estão atualmente em tratamento com Evenity® (romosozumabe) quanto para aqueles que fizeram a transição anterior.

8.5 Uso de recursos e custos

Os recursos e seus custos utilizados nesse modelo de impacto orçamentário são os mesmos utilizados na análise de custo efetividade (Seção 7.12 desse dossiê). A única diferença é que foram considerados apenas os custos com manejo de fraturas no ano do evento, não no subsequente, como opção conservadora.

8.6 Análise de sensibilidade

Com o objetivo de avaliar as incertezas do modelo de impacto orçamentário, uma análise de sensibilidade univariada foi realizada variando os parâmetros individualmente, como relatado a seguir.

8.7 Resultados

8.7.1 Análise de impacto orçamentário

A partir do total de pacientes elegíveis, pode-se calcular o impacto orçamentário resultante da incorporação de Evenity® (romosozumabe) para mulheres com idade ≥ 70 anos na pós-menopausa, com osteoporose grave e que falharam ao tratamento prévio com o padrão atual disponível no SUS, persistindo assim em muito alto risco de fratura.

Os resultados da análise de impacto orçamentário com curva de adoção padrão pode ser vistos na Tabela . A diferença entre gastos com manejo de fraturas é aplicada para cálculo do valor incremental.

Tabela 55. Resultados da análise de impacto orçamentário.

Comparador	Cenário	2024 (R\$)	2025 (R\$)	2026 (R\$)	2027 (R\$)	2028 (R\$)
Alendronato	Atual	26.310.913	26.473.434	26.629.043	26.777.553	26.918.779

Alendronato	Proposto	79.234.733	106.366.935	133.800.186	161.512.607	189.481.564
Alendronato	Incremental	52.923.821	79.893.500	107.171.143	134.735.054	162.562.785
Risedronato	Atual	29.573.670	29.756.346	29.931.252	30.098.178	30.256.917
Risedronato	Proposto	82.432.236	109.551.359	136.970.307	164.667.201	192.619.414
Risedronato	Incremental	52.858.566	79.795.013	107.039.055	134.569.023	162.362.497
Raloxifeno	Atual	120.706.645	121.452.246	122.166.134	122.847.453	123.495.354
Raloxifeno	Proposto	171.742.551	198.496.382	225.515.793	252.779.013	280.263.545
Raloxifeno	Incremental	51.035.906	77.044.136	103.349.660	129.931.559	156.768.191
Placebo	Atual	37.882.524	38.116.523	38.340.569	38.554.394	38.757.731
Placebo	Proposto	90.574.912	117.660.731	145.043.251	172.700.606	200.610.179
Placebo	Incremental	52.692.389	79.544.208	106.702.682	134.146.212	161.852.448

Os resultados mostram que com incorporação de Evenity® (romosozumabe) haveria um incremento nos custos no primeiro ano de aproximadamente R\$ 53 milhões e um total acumulado em 5 anos entre R\$ 535 e R\$ 537 milhões.

As análises com curva de adoção agressiva estão apresentadas na Tabela .

Tabela 56. Resultados de acordo com curva de adoção.

Comparador	Cenário	2024 (R\$)	2025 (R\$)	2026 (R\$)	2027 (R\$)	2028 (R\$)
Alendronato	Atual	26.310.913	26.473.434	26.629.043	26.777.553	26.918.779
Alendronato	Proposto	79.234.733	132.992.300	187.372.677	242.332.668	297.827.569
Alendronato	Incremental	52.923.821	106.518.865	160.743.634	215.555.115	270.908.791
Risedronato	Atual	29.573.670	29.756.346	29.931.252	30.098.178	30.256.917
Risedronato	Proposto	82.432.236	136.143.895	190.476.753	245.387.643	300.831.893

Risedronato	Incremental	52.858.566	106.387.549	160.545.501	215.289.465	270.574.977
--------------------	--------------------	-------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------

Raloxifeno	Atual	120.706.645	121.452.246	122.166.134	122.847.453	123.495.354
------------	-------	-------------	-------------	-------------	-------------	-------------

Raloxifeno	Proposto	171.742.551	224.171.959	277.177.542	330.716.976	384.746.487
------------	----------	-------------	-------------	-------------	-------------	-------------

Raloxifeno	Incremental	51.035.906	102.719.713	155.011.408	207.869.523	261.251.133
-------------------	--------------------	-------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------

Placebo	Atual	37.882.524	38.116.523	38.340.569	38.554.394	38.757.731
---------	-------	------------	------------	------------	------------	------------

Placebo	Proposto	90.574.912	144.169.665	198.381.511	253.167.361	308.482.626
---------	----------	------------	-------------	-------------	-------------	-------------

Placebo	Incremental	52.692.389	106.053.142	160.040.942	214.612.967	269.724.895
----------------	--------------------	-------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------

Para o cenário alternativo (romosozumabe vs teriparatida), considerando a adoção total de romosozumabe, observa-se um potencial de economia de recursos de 30 milhões de reais no primeiro ano, que se deve à menor duração de tratamento com romosozumabe e, por consequência, um menor custo de tratamento (Tabela).

Tabela 57. Resultados da análise de impacto orçamentário – cenário base *versus* teriparatida.

Cenário	2024	2025	2026	2027	2028	Total
Atual	1.127.267.833	2.255.348.974	2.268.941.016	2.281.934.352	2.294.313.101	1.127.267.833
Proposto	1.098.134.307	1.665.650.530	1.675.782.845	1.685.472.624	1.694.708.108	1.098.134.307
Incremental	-29.133.526	-589.698.444	-593.158.171	-596.461.728	-599.604.993	-29.133.526

8.7.2 Análise de sensibilidade univariada

Os resultados da análise de sensibilidade para o cenário base estão apresentados na Figura . Para todos os comparadores, os parâmetros de maior influência no impacto orçamentário são os do funil epidemiológico, pois o resultado financeiro depende, principalmente, do investimento em tecnologias mais eficazes para a população de muito alto risco de fratura.

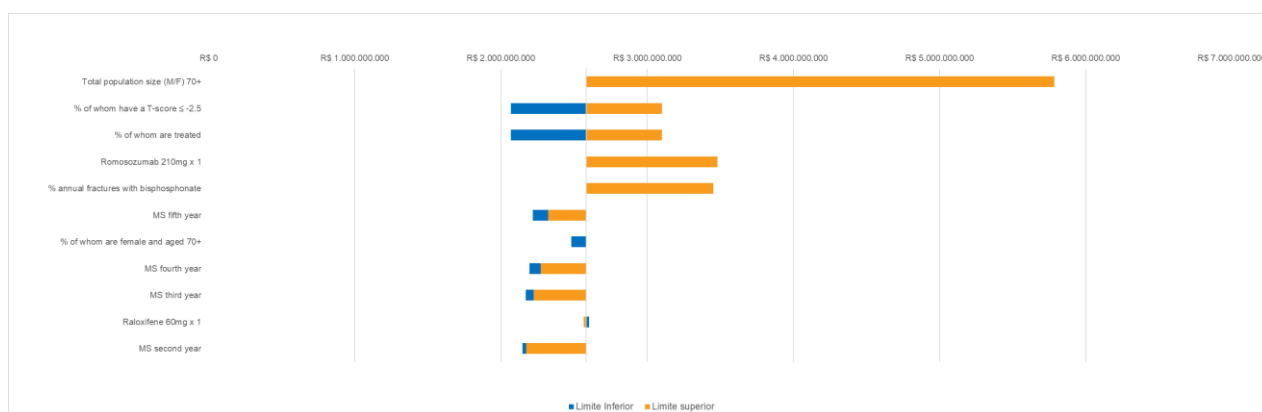


Figura 43. Análise de sensibilidade univariada do impacto orçamentário.

Os parâmetros mostrados no diagrama de tornado são aqueles relacionados a uma variação maior do que 1% sobre o impacto orçamentário acumulado no caso base. O filtro de idade no funil epidemiológico mostra-se como o parâmetro mais importante da análise, pois no caso base foi considerada a população com idade maior ou igual a 70 anos e, no alternativo, indivíduos com pelo menos 60 anos, o que resultou no maior incremento observado.

Os parâmetros de percentual de pacientes com T-score ≤ -2.5 , caracterizando osteoporose, e percentual de pacientes tratados aparecem empatados em ordem de relevância no impacto. Ambos não possuem intervalo de confiança em suas medidas, desta forma, optou-se por variá-los 20% e, como são aplicados sobre a população elegível ao tratamento, apresentam o mesmo decremento e incremento.

O preço da tecnologia objeto deste pleito aparece em quarto lugar, sendo que o cenário base e o valor mínimo são os mesmos, novamente, por opção conservadora. O valor máximo, PMVG 18%, foi explicitado para demonstrar o impacto do desconto aplicado sobre o preço unitário, gerando uma economia significativa. O decremento e o incremento são praticamente os mesmos do parâmetro anterior pela variação percentual semelhante.

O critério de falha às terapias disponíveis, também aplicado sobre a população elegível, vem logo em seguida. A escolha de 2,44% no caso base foi explicada como aqueles pacientes com pelo menos duas fraturas em tratamento e o valor máximo de 3,26% com a adição das pacientes com uma fratura e redução de DMO, ambos critérios de falha terapêutica. Por não possuírem intervalo de confiança, seguindo a opção mais conservadora, não foi designado um valor mínimo.

Os próximos parâmetros estão relacionados à curva de adoção da tecnologia, ao funil epidemiológico e ao preço do comparador. Foi explicado que romosozumabe é um medicamento novo para uma área terapêutica subdiagnosticada e subtratada, desta forma, os valores nos diferentes cenários são relativamente modestos, sendo que o início é em 10% e o incremento de 5% ou 10%, no cenário agressivo.

Foi observada variação relevante quando selecionada a população feminina com pelo menos 60 anos no funil epidemiológico. Este cenário permite visualizar que há uma fatia percentual menor de mulheres nesta faixa etária quando comparado com o caso base de 70 anos ou mais. A maioria dos parâmetros listados aqui, conforme esperado, constam nos critérios de definição das pacientes elegíveis.

8.7.3 Conclusão da análise de impacto orçamentário

As análises de impacto orçamentário da incorporação de romosozumabe no SUS auxiliam na priorização daqueles pacientes que mais se beneficiariam desta nova terapia, dadas as restrições do sistema. Vale destacar que as mulheres em idade avançada que já fraturaram mais de uma vez em relação ao início do tratamento para osteoporose são aquelas que mais necessitam de intervenções que evitem fraturas clínicas adicionais com potencial impacto em qualidade de vida e mortalidade.

Sabe-se que o impacto orçamentário não deve ser avaliado de maneira isolada por não se tratar de uma avaliação econômica completa. Dessa forma, é necessário levar em consideração os benefícios que a incorporação de romosozumabe trará aos pacientes, bem como a resposta às necessidades médicas não atendidas.

Por se tratar de uma doença muito prevalente, entende-se que exista um potencial volume de pacientes elevado que se beneficiaria da incorporação de novos tratamentos para o período após a falha do arsenal disponível em primeira e segunda linha no SUS. A presente análise teve como objetivo, verificar aqueles pacientes que realmente se beneficiariam dessa incorporação, de modo a chegar em um equilíbrio entre os benefícios para a população brasileira e os custos para o sistema de saúde.

Adicionalmente, o contexto do impacto orçamentário na saúde pública partiu da totalidade da população brasileira, incluindo cerca de 25% da população que também é atendida pelo Sistema Suplementar de Saúde (dados ANS). Importante ressaltar que a recente Medida Provisória

1067/21 garante a inclusão automática da tecnologia no Rol de Procedimentos em Saúde (saúde suplementar) a partir do momento em que há incorporação pela CONITEC, o que pode inferir **que os reais valores de incremento de custos poderiam ser ainda menores do que os apresentados no presente dossiê considerando toda a população.**

9 RECOMENDAÇÃO DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS E NACIONAIS

Evenity® (romosozumabe) está registrado na ANVISA desde 2020 sob o número de registro 102440018. (104,105), 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.

As agências regulatórias internacionais americana (FDA) e a europeia (EMA) também possuem registro ativo de Evenity® (romosozumabe) desde 2019 indicado ao mesmo perfil populacional que a aprovação regulatória brasileira. (106,107)

Com relação às recomendações das agências da avaliação de tecnologia em saúde, romosozumabe encontra-se aprovado para reembolso na Austrália e no Canadá e em avaliação pelo Reino Unido. (175–177)

A aprovação pela agência australiana *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC) ocorreu em março de 2020 (176), com recomendação positiva para a indicação de osteoporose grave em pacientes com muito alto risco de fratura (DMO t-score ≤ -3), histórico de duas ou mais fraturas prévias por fragilidade e nova fratura sintomática após uso de agentes antirreabsortivos por pelo menos 12 meses, em doses adequadas. Adicionalmente o tratamento não deve exceder os 12 meses previstos em bula e o paciente não deve ter recebido 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.

Com referência a aprovação pela *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) a aprovação de romosozumabe ocorreu em novembro de 2021 (175), para tratamento da osteoporose em mulheres na pós-menopausa em alto risco de fratura, definido como histórico de fratura osteoporótica ou múltiplos fatores de risco para fratura. Agência canadense estipula reembolso máximo a 12 meses, conforme bula do produto.

Já no *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) o pleito de romosozumabe para tratamento de mulheres na pós menopausa com osteoporose grave e alto risco de fratura encontra-se em avaliação. (174)

Tabela 58. Avaliações de agências de ATS. (174–176)

País	Status	Indicação
Austrália	Incorporado	Osteoporose grave em pacientes com muito alto risco de fratura
Canadá	Incorporado	Mulheres na pós-menopausa em alto risco de fratura
Reino Unido	Em andamento	Mulheres na pós menopausa com risco iminente de fratura

ATS: avaliação de tecnologia em saúde.

10 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A eficácia e segurança de Evenity® (romosozumabe) no tratamento da osteoporose em mulheres na pós-menopausa a partir dos 70 anos, em muito alto risco de fratura por fragilidade, e em falha terapêutica ao padrão de tratamento atualmente disponível no SUS, foi avaliada por meio de uma revisão sistemática da literatura, seguida de análises econômicas em saúde e análises de impacto orçamentário, que compõem o material ora apresentado pela demandante.

Durante a etapa de revisão sistemática da literatura, foram incluídas três revisões sistemáticas com meta-análise (144,146,147) e três ECRs com análises publicadas em dez artigos. (127–134,145,148)

Nas revisões sistemáticas selecionadas, as três com meta-análises em rede, romosozumabe mostrou superioridade estatística frente a placebo e alendronato de sódio para os desfechos de redução do risco de fraturas clínicas, fraturas vertebrais e não vertebrais, frente a risedronato para risco de fraturas clínicas e vertebrais e raloxifeno para fraturas vertebrais e não vertebrais. Para os demais desfechos, inclusive segurança, não foram reportadas diferenças significativas entre romosozumabe e tais comparadores, ou seja, o medicamento apresenta perfil de segurança satisfatório. Digno de nota é que os resultados das três meta-análises em rede evidenciam baixa inconsistência e heterogeneidade, o que reforça a relevância clínica em favor dos achados ora apresentados. (144,146,147)

Já os demais ECRs incluídos neste dossiê, incluindo suas respectivas subanálises, todos consideraram comparações diretas, evidenciando a superioridade de romosozumabe em termos de eficácia frente a drogas ativas como a teriparatida e o alendronato de sódio, além ainda, face à opção de não tratar (placebo), (127–134,145,148) além de perfil de segurança considerado como bem tolerado em todos os cenários. (127,129,132,145,148,150)

De uma forma geral, pode-se concluir que o conjunto de evidências apresentado favorece a eficácia de romosozumabe no que se refere à redução do risco de fraturas e aumento da massa óssea frente a diversos comparadores, dentre os quais o alendronato de sódio, o risedronato e o raloxifeno são fármacos disponíveis atualmente para manejo de osteoporose no SUS. (144,146,147)

As avaliações econômicas conduzidas mostram que romosozumabe apresenta resultados de custoefetividade favoráveis ao debate de incorporação de novas drogas para osteoporose, especialmente quando considerado o desfecho de fraturas evitadas, considerado como um dos

mais importantes, por um painel de análise de decisão por multicritérios, realizado pela demandante com a participação de grupos distintos de profissionais que atuam na área de doenças osteometabólicas (entre médicos especialistas, associações de pacientes e gestores de saúde pública). Adicionalmente, quando comparado à teriparatida, agente anabólico ósseo presente no mercado brasileiro há quase 20 anos, mas que ainda assim não se encontra no PCDT atual de osteoporose, romosozumabe se mostrou uma estratégia poupadora de recursos financeiros, ou *cost-saving*, em cenário de horizonte tecnológico.

Por fim, análises de impacto orçamentário desenvolvidas, considerando-se populações mais restritas de pacientes de alto risco de fraturas e com osteoporose grave, além de falha terapêutica ao padrão atualmente existente no sistema de saúde em pauta, mostram que a incorporação de romosozumabe traria um incremento de custos em saúde ao SUS na magnitude entre 500 e 800 milhões de reais em 5 anos, dependendo do cenário de curva de adoção selecionado para análise, muito embora destaque-se que, apesar do grau de investimento necessário para uma eventual incorporação da tecnologia, esta população encontra-se desassistida em relação a tratamentos ativos mais eficazes contra a osteoporose grave. Por outro lado, caso a teriparatida seja de fato uma droga considerada pelo Ministério da Saúde dentro do novo PCDT em revisão, as análises de impacto orçamentário ora apresentadas evidenciam que a escolha de romosozumabe, alternativamente à teriparatida, geraria um cenário de potencial economia financeira em virtude dessa nova tecnologia possuir duração de tratamento mais curta (12 meses *versus* 24 meses com teriparatida).

Desta forma conclui-se que Evenity® (romosozumabe), no cenário de tratamento da osteoporose em mulheres na pós-menopausa, a partir dos 70 anos, em muito alto risco de fratura por fragilidade, e em falha terapêutica ao padrão de tratamento atualmente disponível no SUS, constitui-se uma alternativa terapêutica viável, sendo eficaz, segura e potencialmente custo efetiva, com impacto orçamentário que pode ser discutido inclusive à luz de um horizonte tecnológico, de forma a maximizar benefícios clínicos em populações mais sensíveis, minimizando os dispêndios financeiros relacionados.

11 REFERÊNCIAS

1. 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] [Internet]. 2018. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta161/chapter/1-Guidance>
2. 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.* 2020;26(s1):1–46.
3. 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 1;105(3):587–94.
4. 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;104(5):1595–622.
5. 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.* 2020 Jan 13;31(1):1–12.
6. 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.* 2014;25(10):2359–81.
7. Tu KN, Lie JD, Wan CKV, Cameron M, Austel AG, Nguyen JK, et al. Osteoporosis: A Review of Treatment Options. *P T.* 2018 Feb;43(2):92–104.
8. 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 Obs.* 2013;35(11):497–502.
9. 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.* 2001;12(5):417–27.
10. Radominski SC, Bernardo W, Paula AP de, Albergaria BH, Moreira C, Fernandes CE, et al. Diretrizes brasileiras para o diagnóstico e tratamento da osteoporose em mulheres na pós-menopausa. *Rev Bras Reumatol.* 2017;57(S 2):452–66.
11. Van Geel TACM, Van Helden S, Geusens PP, Winkens B, Dinant GJ. Clinical subsequent fractures cluster in time after first fractures. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(1):99–102.
12. 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.* 2012;23(1):53–8.
13. Roux C, Fechtenbaum J, Kolta S, Briot K, Girard M. Mild prevalent and incident vertebral fractures are risk factors for new fractures. *Osteoporos Int.* 2007;18(12):1617–24.
14. 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.* 2002;13(8):624–9.
15. 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;35(2):375–82.
16. Haentjens P. Meta-analysis: Excess Mortality After Hip Fracture Among Older Women and Men. *Ann Intern Med.* 2010 Mar 16;152(6):380.
17. Fitzgerald G, Boonen S, Compston JE, Pfeilschifter J, Lacroix AZ, Hosmer DW, et al. Differing risk profiles for individual fracture sites: Evidence from the global longitudinal study of osteoporosis in women (GLOW). *J Bone Miner Res.* 2012;27(9):1907–15.
18. 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;33(4):522–32.
19. International Osteoporosis Foundation. Epidemiology of osteoporosis and fragility fractures [Internet]. 2020. Available from: osteoporosis.foundation/facts-statistics/epidemiology-of-osteoporosis-and-fragility-fractures

20. Giangregorio LM, Leslie WD. Time since prior fracture is a risk modifier for 10-year osteoporotic fractures. *J Bone Miner Res*. 2010;25(6):1400–5.
21. de Oliveira Ferreira N, Arthuso M, da Silva R, Pedro AO, Neto AMP, Costa-Paiva L. Quality of life in women with postmenopausal osteoporosis: Correlation between QUALEFFO 41 and SF-36. *Maturitas*. 2009;62(1):85–90.
22. Klotzbuecher CM, Ross PD, Landsman PB, Abbott TA, 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*. 2000;15(4):721–39.
23. 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(1–2).
24. 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*. 2005;20(7):1185–94.
25. Pinheiro MM, Neto ET do. R, 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;44(3):479–85.
26. Veiga Silva AC, da Rosa MI, Fernandes B, Lumertz S, Diniz RM, dos Reis Damiani MEF. Fatores associados à osteopenia e osteoporose em mulheres submetidas à densitometria óssea. *Rev Bras Reumatol*. 2015 May;55(3):223–8.
27. 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*. 2021 Apr 10;32(4):747–57.
28. Spinola M da S, Carneiro M de LA, Bonardi JMT, Rodrigues BKAB, Monteiro LZ. Prevalence of osteoporosis in older postmenopausal women. *Rev Bras em Promoção da Saúde*. 2019;32:1–9.
29. Dempster DW. Osteoporosis and the burden of osteoporosis-related fractures. *Am J Manag Care*. 2011;17 Suppl 6(May 2011):164–9.
30. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Atenção à Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Osteoporose. Brasília; 2014.
31. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos. Brasília: Ministério da Saúde; 2021. p. 122.
32. Radominski SC, Bernardo W, Paula AP de, Albergaria B, Moreira C, Fernandes CE, et al. Diretrizes brasileiras para o diagnóstico e tratamento da osteoporose em mulheres na pós-menopausa. *Rev Bras Reumatol*. 2017;7(S 2):452–66.
33. Durden E, Pinto L, Lopez-Gonzalez L, Juneau P, Barron R. Two-year persistence and compliance with osteoporosis therapies among postmenopausal women in a commercially insured population in the United States. *Arch Osteoporos*. 2017 Dec 28;12(1):22.
34. Morley J, Moayyeri A, Ali L, Taylor A, Feudjo-Tepie M, Hamilton L, et al. Persistence and compliance with osteoporosis therapies among postmenopausal women in the UK Clinical Practice Research Datalink. *Osteoporos Int*. 2020;31(3):533–45.
35. World Health Organization (WHO). WHO Scientific Group on the Assessment of Osteoporosis at primary health care level - Summary Meeting Report. 2007. p. 17.
36. Sozen T, Ozisik L, Calik Basaran N. An overview and management of osteoporosis. *Eur J Rheumatol*. 2017 Mar 1;4(1):46–56.
37. Marinho BCG, Guerra LP, Drummond JB, Silva BC, Soares MMS. O ônus da osteoporose no Brasil. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2014;58(5):434–43.
38. Kanis J. Assessment of osteoporosis at the primary health-care level. Technical Report. 2007.
39. 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(1–2).

40. Rodrigues IG, Barros MBDA. Osteoporose autorreferida em população idosa: Pesquisa de base populacional no município de Campinas, São Paulo. *Rev Bras Epidemiol*. 2016;19(2):294–306.
41. Pinheiro MM, Ciconelli RM, De N, Jacques O, Genaro PS, Martini LA, et al. O impacto da osteoporose no Brasil. *Rev Bras Reum*. 2010;50(2):113–27.
42. 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;11(1).
43. Bandeira F, De Carvalho EF. Prevalence of osteoporosis and vertebral fractures in postmenopausal women attending reference center. *Rev Bras Epidemiol*. 2007;10(1):86–98.
44. Buttros D de AB, Nahas-Neto J, Nahas EAP, Cangussu LM, Barral ABCR, Kawakami MS. Fatores de risco para osteoporose em mulheres na pós-menopausa do sudeste brasileiro. *Rev Bras Ginecol e Obs*. 2011 Jun;33(6):295–302.
45. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Dawson A, De Laet C, Jonsson B. Ten year probabilities of osteoporotic fractures according to BMD and diagnostic thresholds. *Osteoporos Int*. 2001;12(12):989–95.
46. 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*. 2005 Mar 7;20(7):1185–94.
47. 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;11(5):485–97.
48. Van Staa TP, Leufkens HGM, Cooper C. Utility of medical and drug history in fracture risk prediction among men and women. *Bone*. 2002;31(4):508–14.
49. 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*. 2002;13(12):955–61.
50. Fredman L, Doros G, Ensrud KE, Hochberg MC, Cauley JA. Caregiving Intensity and Change in Physical Functioning Over a 2-Year Period: Results of the Caregiver-Study of Osteoporotic Fractures. *Am J Epidemiol*. 2009 Jul 15;170(2):203–10.
51. Saltz CC, Zimmerman S, Tompkins C, Harrington D, Magaziner J. Stress Among Caregivers of Hip Fracture Patients. *J Gerontol Soc Work*. 1999;30(3–4):167–81.
52. Siddiqui MQA, Sim L, Koh J, Fook-Chong S, Tan C, Howe T Sen. Stress levels amongst caregivers of patients with osteoporotic hip fractures - A prospective cohort study. *Ann Acad Med Singapore*. 2010;39(1):38–42.
53. 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. *Arch Osteoporos*. 2011 Dec 17;6(1–2):59–155.
54. 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;44(11):2611–9.
55. Moraes LFS, Silva EN da, Silva DAS, Paula AP de. Expenditures on the treatment of osteoporosis in the elderly in Brazil (2008 - 2010): analysis of associated factors. *Rev Bras Epidemiol*. 2014;17(3):719–34.
56. Lippuner K, Grifone S, Schwenkglenks M, Schwab P, Popp AW, Senn C, et al. Comparative trends in hospitalizations for osteoporotic fractures and other frequent diseases between 2000 and 2008. *Osteoporos Int*. 2012;23(3):829–39.
57. Singer A, Exuzides A, Spangler L, O'Malley C, Colby C, Johnston K, et al. Burden of illness for osteoporotic fractures compared with other serious diseases among postmenopausal women in the United States. *Mayo Clin Proc*. 2015;90(1):53–62.
58. Adachi JD, Adami S, Gehlbach S, Anderson FA, 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;85(9):806–13.
59. Brenneman SK, Lacroix AZ, Buist DSM, Chen YT, Abbott TA. Evaluation of decision rules to identify postmenopausal women for intervention related to osteoporosis. *Dis Manag*. 2003;6(3):159–68.
60. Pasco JA, Sanders KM, Hoekstra FM, Henry MJ, Nicholson GC, Kotowicz MA. The human cost of fracture.

Osteoporos Int. 2005 Dec;16(12):2046–52.

61. Lemos MCD, Miyamoto ST, Valim V, Natour J. Quality of life in patients with osteoporosis: Correlation between OPAQ and SF-36. *Rev Bras Reumatol.* 2006;46(5):323–8.
62. 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.* 2005;76(4):235–42.
63. 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.* 2004;15(7):567–74.
64. 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.* 2013 Jan 19;24(1):23–57.
65. Bertram M, Norman R, Kemp L, Vos T. Review of the long-term disability associated with hip fractures. *Inj Prev.* 2011 Dec 1;17(6):365–70.
66. Champs APS, Maia GAG, Oliveira FG, de Melo GCN, Soares MMS. Osteoporosis-related fractures after spinal cord injury: a retrospective study from Brazil. *Spinal Cord.* 2020;58(4):484–9.
67. Souza Júnior EÁ, Ferreira NF, Lopes PEC, Torres MS, Baumfeld DS, Andrade MAP de. Significado e considerações sobre a osteoporose por mulheres com e sem diagnóstico da doença. *ABCS Heal Sci.* 2019;44(1):22–7.
68. Nahm ES, Resnick B, Orwig D, Magaziner J, DeGrazia M. Exploration of Informal Caregiving Following Hip Fracture. *Geriatr Nurs (Minneap).* 2010;31(4):254–62.
69. Lin PC, Lu CM. Hip fracture: Family caregivers' burden and related factors for older people in Taiwan. *J Clin Nurs.* 2005;14(6):719–26.
70. Cauley JA, Thompson DE, Ensrud KC, Scott JC, Black D. Risk of mortality following clinical fractures. *Osteoporos Int.* 2000;11(7):556–61.
71. 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 - J Am Med Assoc.* 2009;301(5):513–21.
72. Schnell S, Friedman SM, Mendelson DA, Bingham KW, Kates SL. The 1-Year Mortality of Patients Treated in a Hip Fracture Program for Elders. *Geriatr Orthop Surg Rehabil.* 2010;1(1):6–14.
73. Johnell O, Kanis JA, Jonsson B, Oden A, Johansson H, De Laet C. The burden of hospitalised fractures in Sweden. *Osteoporos Int.* 2005;16(2):222–8.
74. Teng GG, Curtis JR, Saag KG. Mortality and osteoporotic fractures: is the link causal, and is it modifiable? *Clin Exp Rheumatol.* 26(5 Suppl 51):S125–37.
75. 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 Dec 16;14(1):47.
76. Aziziyeh R, Amin M, Habib M, Garcia Perlaza J, Szafranski K, McTavish RK, et al. The burden of osteoporosis in four Latin American countries: Brazil, Mexico, Colombia, and Argentina. *J Med Econ.* 2019;22(7):638–44.
77. Leibson CL, Tosteson ANA, Gabriel SE, Ransom JE, Melton LJ. Mortality, disability, and nursing home use for persons with and without hip fracture: A population-based study. *J Am Geriatr Soc.* 2002;50(10):1644–50.
78. Fernandes R, Takemoto M, Araujo D, Sauberman M. Pms26 Hip Fractures in the Elderly: Cost of Illness Study Under a Public Hospital Perspective in Rio De Janeiro, Brazil. *Value Heal.* 2010;13(7):A307.
79. Caeiro JR, Bartra A, Mesa-Ramos M, Etxebarria Í, Montejo J, Carpintero P, et al. Burden of First Osteoporotic Hip Fracture in Spain: A Prospective, 12-Month, Observational Study. *Calcif Tissue Int.* 2017;100(1):29–39.
80. Gutiérrez L, Roskell N, Castellsague J, Beard S, Rycroft C, Abeyasinghe S, et al. Clinical burden and incremental cost of fractures in postmenopausal women in the United Kingdom. *Bone.* 2012 Sep;51(3):324–31.
81. Rocha APR, Turi-Lynch BC, Morais LC de, Araujo MYC, Palomo CPC, Fernandes RA, et al. Association between osteoporosis, health-related productivity loss and use of hospital services in outpatients of the Brazilian National Health System. *Mot Rev Educ Física.* 2017;23(3).

82. 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.* 2011 Aug;26(8):1774–82.
83. University of Sheffield. Fracture Risk Assessment Tool (FRAX) - Calculator Tool [Internet]. 2021. Available from: <https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx?country=19>
84. 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/>
85. Morris CA, Cabral D, Cheng H, Katz JN, Finkelstein JS, Avorn J, et al. Patterns of bone mineral density testing. *J Gen Intern Med.* 2004 Jul;19(7):783–90.
86. Miller PD. Underdiagnoses and undertreatment of osteoporosis: The battle to be won. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(3):852–9.
87. van der Velde RY, Wyers CE, Curtis EM, Geusens PPM, van den Bergh JPW, de Vries F, et al. Secular trends in fracture incidence in the UK between 1990 and 2012. *Osteoporos Int.* 2016;27(11):3197–206.
88. van der Velde RY, Wyers CE, Teesselink E, Geusens PPM, van den Bergh JPW, de Vries F, et al. Trends in oral anti-osteoporosis drug prescription in the United Kingdom between 1990 and 2012: Variation by age, sex, geographic location and ethnicity. *Bone.* 2017;94:50–5.
89. Michael Lewiecki E, Wright NC, Curtis JR, Siris E, Gagel RF, Saag KG, et al. Hip fracture trends in the United States, 2002 to 2015. *Osteoporos Int.* 2018 Mar 27;29(3):717–22.
90. 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.
91. Loures MAR, Zerbini CAF, Danowski JS, Pereira RMR, Moreira C, Paula AP de, et al. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Reumatologia para diagnóstico e tratamento da osteoporose em homens. *Rev Bras Reumatol.* 2017;57(S 2):497–514.
92. Cremers S, Papapoulos S. Pharmacology of bisphosphonates. *Bone.* 2011;49(1):42–9.
93. Karlsson L, Lundkvist J, Psachoulia E, Intorcchia M, Ström O. Persistence with denosumab and persistence with oral bisphosphonates for the treatment of postmenopausal osteoporosis: a retrospective, observational study, and a meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2015;26(10):2401–11.
94. Hadji P, Claus V, Ziller V, Intorcchia M, Kostev K, Steinle T. GRAND: The German retrospective cohort analysis on compliance and persistence and the associated risk of fractures in osteoporotic women treated with oral bisphosphonates. *Osteoporos Int.* 2012;23(1):223–31.
95. Weycker D, Macarios D, Edelsberg J, Oster G. Compliance with drug therapy for postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2006;17(11):1645–52.
96. Hadji P, Klein S, Häussler B, Kless T, Linder R, Rowinski-Jablokow M, et al. The bone evaluation study (BEST): patient care and persistence to treatment of osteoporosis in Germany. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2013 Nov 1;51(11):868–72.
97. Landfeldt E, Ström O, Robbins S, Borgström F. Adherence to treatment of primary osteoporosis and its association to fractures-the Swedish Adherence Register Analysis (SARA). *Osteoporos Int.* 2012;23(2):433–43.
98. Carr AJ, Thompson PW, Cooper C. Factors associated with adherence and persistence to bisphosphonate therapy in osteoporosis: A cross-sectional survey. *Osteoporos Int.* 2006;17(11):1638–44.
99. Gold DT, Silverman S. Review of adherence to medications for the treatment of osteoporosis. *Curr Osteoporos Rep.* 2006;4(1):21–7.
100. Caro JJ, Ishak KJ, Huybrechts KF, Raggio G, Naujoks C. The impact of compliance with osteoporosis therapy on fracture rates in actual practice. *Osteoporos Int.* 2004;15(12):1003–8.
101. Weycker D, Lamerato L, Schooley S, Macarios D, Siu Woodworth T, Yurgin N, et al. Adherence with bisphosphonate therapy and change in bone mineral density among women with osteoporosis or osteopenia in clinical practice. *Osteoporos Int.* 2013;24(4):1483–9.
102. Yood RA, Emani S, Reed JI, Lewis BE, Charpentier M, Lydick E. Compliance with pharmacologic therapy for osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2003;14(12):965–8.

103. Liu J, Guo H, Rai P, Pinto L, Barron R. Medication persistence and risk of fracture among female Medicare beneficiaries diagnosed with osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2018 Nov 18;29(11):2409–17.
104. Amgen Biotecnologia do Brasil Ltda. Evenity (romosozumabe) [Bula]. São Paulo; 2021. 17 p.
105. Ministério da Saúde (Brasil). Agência Nacional de Vigilância Sanitária. (ANVISA). Consultas - Detalhe do Produto: Evenity [Internet]. 2021. Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351589117201999/>
106. US Food and Drug administration (FDA). EVENITY™ (romosozumab-aqqg) injection, for subcutaneous use [Bula]. 2019. p. 20.
107. European Medicines Agency (EMA). SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS - Evenity. 2019. p. 66.
108. Balemans W, Ebeling M, Patel N, Van Hul E, Olson P, Dioszegi M, et al. Increased bone density in sclerosteosis is due to the deficiency of a novel secreted protein (SOST). *Hum Mol Genet*. 2001;10(5):537–43.
109. Brunkow ME, Gardner JC, Van Ness J, Paepers BW, Kovacevich BR, Proll S, et al. Bone dysplasia sclerosteosis results from loss of the SOST gene product, a novel cystine knot-containing protein. *Am J Hum Genet*. 2001;68(3):577–89.
110. Poole KES, Van Bezooijen RL, Loveridge N, Hamersma H, Papapoulos SE, Löwik CW, et al. Sclerostin is a delayed secreted product of osteocytes that inhibits bone formation. *FASEB J*. 2005;19(13):1842–4.
111. Van Bezooijen RL, Roelen BAJ, Visser A, Van Der Wee-Pals L, De Wilt E, Karperien M, et al. Sclerostin Is an Osteocyte-expressed Negative Regulator of Bone Formation, but Not a Classical BMP Antagonist. *J Exp Med*. 2004;199(6):805–14.
112. Winkler DG, Sutherland MK, Geoghegan JC, Yu C, Hayes T, Skonier JE, et al. Osteocyte control of bone formation via sclerostin, a novel BMP antagonist. *EMBO J*. 2003;22(23):6267–76.
113. Baron R, Kneissel M. WNT signaling in bone homeostasis and disease: from human mutations to treatments. *Nat Med*. 2013;19(2):179–92.
114. Ke HZ, Richards WG, Li X, Ominsky MS. Sclerostin and dickkopf-1 as therapeutic targets in bone diseases. *Endocr Rev*. 2012;33(5):747–83.
115. Paszty C, Turner CH, Robinson MK. Sclerostin: A gem from the genome leads to bone-building antibodies. *J Bone Miner Res*. 2010;25(9):1897–904.
116. Hamersma H, Gardner J, Beighton P. The natural history of sclerosteosis. *Clin Genet*. 2003;63(3):192–7.
117. Vanhoenacker FM, Balemans W, Tan GJ, Dikkers FG, De Schepper AM, Mathysen DGP, et al. Van Buchem disease: Lifetime evolution of radioclinical features. *Skeletal Radiol*. 2003;32(12):708–18.
118. Li X, Ominsky MS, Warmington KS, Niu QT, Asuncion FJ, Barrero M, et al. Increased bone formation and bone mass induced by sclerostin antibody is not affected by pretreatment or cotreatment with alendronate in osteopenic, ovariectomized rats. *Endocrinology*. 2011;152(9):3312–22.
119. Ominsky MS, Vlasseros F, Jolette J, Smith SY, Stouch B, Doellgast G, et al. Two doses of sclerostin antibody in cynomolgus monkeys increases bone formation, bone mineral density, and bone strength. *J Bone Miner Res*. 2010;25(5):948–59.
120. Ominsky MS, Niu QT, Li C, Li X, Ke HZ. Tissue-level mechanisms responsible for the increase in bone formation and bone volume by sclerostin antibody. *J Bone Miner Res*. 2014;29(6):1424–30.
121. Ominsky MS, Boyd SK, Varela A, Jolette J, Felix M, Doyle N, et al. Romosozumab Improves Bone Mass and Strength While Maintaining Bone Quality in Ovariectomized Cynomolgus Monkeys. *J Bone Miner Res*. 2017;32(4):788–801.
122. Taylor S, Hu R, Pacheco E, Locher K, Pyrah I, Ominsky MS, et al. Differential time-dependent transcriptional changes in the osteoblast lineage in cortical bone associated with sclerostin antibody treatment in ovariectomized rats. *Bone Reports*. 2018;8(March):95–103.
123. Taylor S, Ominsky MS, Hu R, Pacheco E, He YD, Brown DL, et al. Time-dependent cellular and transcriptional changes in the osteoblast lineage associated with sclerostin antibody treatment in ovariectomized rats. *Bone*. 2016;84:148–59.
124. McClung M, Grauer A, Boonen S, Bolognese M, Brown J, Diez-Perez A, et al. Romosozumab in

- postmenopausal women with low bone mineral density. *New Engl J Med*. 2014;370(5):412–20.
125. Padhi D, Jang G, Stouch B, Fang L, Posvar E. Single-dose, placebo-controlled, randomized study of AMG 785, a sclerostin monoclonal antibody. *J Bone Miner Res*. 2011;26(1):19–26.
 126. Padhi D, Allison M, Kivitz AJ, Gutierrez MJ, Stouch B, Wang C, et al. Multiple doses of sclerostin antibody romosozumab in healthy men and postmenopausal women with low bone mass: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Pharmacol*. 2014;54(2):168–78.
 127. Cosman F, Lewiecki EM, Ebeling PR, Hesse E, Napoli N, Matsumoto T, et al. T-Score as an Indicator of Fracture Risk During Treatment With Romosozumab or Alendronate in the ARCH Trial. *J Bone Miner Res*. 2020;35(7):1333–42.
 128. Saag KG, Petersen J, Brandi ML, Karaplis AC, Lorentzon M, Thomas T, et al. Romosozumab or Alendronate for Fracture Prevention in Women with Osteoporosis. *N Engl J Med*. 2017;377(15):1417–27.
 129. 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 20;375(16):1532–43.
 130. 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*. 2018;33(7):1219–26.
 131. Cosman F, Crittenden DB, Ferrari S, Lewiecki EM, Jaller-Raad J, Zerbini C, et al. Romosozumab FRAME Study: A Post Hoc Analysis of the Role of Regional Background Fracture Risk on Nonvertebral Fracture Outcome. *J Bone Miner Res*. 2018;33(8):1407–16.
 132. 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*. 2019;34(3):419–28.
 133. Chavassieux P, Chapurlat R, Portero-Muzy N, Roux JP, Garcia P, Brown JP, et al. Bone-Forming and Antiresorptive Effects of Romosozumab in Postmenopausal Women With Osteoporosis: Bone Histomorphometry and Microcomputed Tomography Analysis After 2 and 12 Months of Treatment. *J Bone Miner Res*. 2019;34(9):1597–608.
 134. Geusens P, Oates M, Miyauchi A, Adachi JD, Lazaretti-Castro M, Ebeling PR, et al. The Effect of 1 Year of Romosozumab on the Incidence of Clinical Vertebral Fractures in Postmenopausal Women With Osteoporosis: Results From the FRAME Study. *JBMR Plus*. 2019;3(10):1–5.
 135. Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A. Alendronato de sódio (comprimidos) [Bula]. São Paulo; 2021. 12 p.
 136. Legrand Pharma Indústria Farmacêutica Ltda. Risedronato sódico (comprimidos revestidos) [Bula]. São Paulo; 2020. 17 p.
 137. Novartis Biociências S.A. Aclasta (ácido zoledrônico) [Bula]. 2018.
 138. Eli Lilly do Brasil Ltda. FORTÉO® Colter Pen (teriparatida) [Bula]. 2021. p. 19.
 139. Laboratório Químico Farmacêutico Bergamo Ltda. SEACALCIT® (calcitonina sintética de salmão) [Bula]. 2020. p. 11.
 140. Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda. Premarin® (estrogênios conjugados) [Bula]. 2021. p. 19.
 141. Blanver Farmoquímica e Farmacêutica S.A. Cloridrato de raloxifeno [Bula]. 2021. p. 11.
 142. Higgins JPT, Altman DG SJ (Editors). Chapter 8: Assessing risk of bias in included studies. [Internet]. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0. 2011. Available from: https://handbook-5-1.cochrane.org/chapter_8/8_assessing_risk_of_bias_in_included_studies.htm
 143. 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;j4008.
 144. Ding LL, Wen F, Wang H, Wang DH, Liu Q, Mo YX, et al. Osteoporosis drugs for prevention of clinical fracture in white postmenopausal women: a network meta-analysis of survival data. *Osteoporos Int*. 2020;31(5):961–71.
 145. Takada J, Dinavahi R, Miyauchi A, Hamaya E, Hiramata T, Libanati C, et al. Relationship between P1NP, a

- biochemical marker of bone turnover, and bone mineral density in patients transitioned from alendronate to romosozumab or teriparatide: a post hoc analysis of the STRUCTURE trial. *J Bone Miner Metab.* 2020;38(3):310–5.
146. Tan X, Wen F, Yang W, Xie JY, Ding LL, Mo YX. Comparative efficacy and safety of pharmacological interventions for osteoporosis in postmenopausal women: A network meta-analysis (Chongqing, China). *Menopause.* 2019;26(8):929–39.
 147. 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 meta-analysis followed by factor and cluster analysis. *PLoS One.* 2020;15(6):e0234123.
 148. 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.* 2017;390(10102):1585–94.
 149. Möckel L, Bartneck M, Möckel C. Risk of falls in postmenopausal women treated with romosozumab: Preliminary indices from a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Osteoporos Sarcopenia.* 2020;6(1):20–6.
 150. Brown JP, Chines A, Chapurlat R, Foldes J, Nogues X, Civitelli R, et al. Romosozumab improves lumbar spine BMD and bone strength greater than alendronate as assessed by quantitative computed tomography and finite element analysis in the ARCH trial. *Bone Reports.* 2020;13:100326.
 151. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Brasil: Tábua COmpleta de Mortalidade - Mulheres -2020 [Internet]. 2020. Available from: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9126-tabuas-completas-de-mortalidade.html?=&t=resultados>
 152. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Ciência-Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde. 2nd ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. 132 p.
 153. Jönsson B, Ström O, Eisman JA, Papaioannou A, Siris ES, Tosteson A, et al. Cost-effectiveness of Denosumab for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2011 Mar 9;22(3):967–82.
 154. Parthan A, Kruse M, Agodoa I, Silverman S, Orwoll E. Denosumab: A cost-effective alternative for older men with osteoporosis from a Swedish payer perspective. *Bone.* 2014;59:105–13.
 155. Ettinger B, Black DM, Dawson-Hughes B, Pressman AR, Melton LJ. Updated fracture incidence rates for the US version of FRAX®. *Osteoporos Int.* 2010 Jan 25;21(1):25–33.
 156. Melton LJ, Crowson CS, O’Fallon WM. Fracture incidence in Olmsted County, Minnesota: Comparison of urban with rural rates and changes in urban rates over time. *Osteoporos Int.* 1999;9(1):29–37.
 157. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Tábuas Completas de Mortalidade [Internet]. 2019. Available from: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9126-tabuas-completas-de-mortalidade.html?=&t=o-que-e>
 158. Fisher ES, Baron JA, Malenka DJ, Barrett Jane A, Kniffin WD, Whaley FS, et al. Hip Fracture Incidence and Mortality in New England. *Epidemiology.* 1991 Mar;2(2):116–22.
 159. Johnell O, Kanis JA, Odén A, Sernbo I, Redlund-Johnell I, Petterson C, et al. Mortality after osteoporotic fractures. *Osteoporos Int.* 2004 Jan 30;15(1):38–42.
 160. Paksima N, Koval KJ, Aharanoff G, Walsh M, Kubiak EN, Zuckerman JD, et al. Predictors of mortality after hip fracture: A 10-year prospective study. *Bull NYU Hosp Jt Dis.* 2008;66(2):111–7.
 161. Tsuboi M, Hasegawa Y, Suzuki S, Wingstrand H, Thorngren K-G. Mortality and mobility after hip fracture in Japan. *J Bone Joint Surg Br.* 2007 Apr;89-B(4):461–6.
 162. Pinheiro M de M, Eis SR. Epidemiology of osteoporotic fractures in Brazil: What we have and what we need. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2010;54(2):164–70.
 163. Hanmer J, Lawrence WF, Anderson JP, Kaplan RM, Fryback DG. Report of Nationally Representative Values for the Noninstitutionalized US Adult Population for 7 Health-Related Quality-of-Life Scores. *Med Decis Mak.* 2006;26(4):391–400.

164. Oskar S, Borgström F, Zethraeus N, Johnell O, Lidgren L, Ponzer S, et al. Long-term cost and effect on quality of life of osteoporosis-related fractures in Sweden. *Acta Orthop*. 2008 Jan 8;79(2):269–80.
165. Peasgood T, Herrmann K, Kanis JA, Brazier JE. An updated systematic review of Health State Utility Values for osteoporosis related conditions. *Osteoporos Int*. 2009 Jun 7;20(6):853–68.
166. Borgström F, Johnell O, Kanis JA, Oden A, Sykes D, Jönsson B. Cost effectiveness of raloxifene in the treatment of osteoporosis in Sweden. *Pharmacoeconomics*. 2004 Dec 17;22(17):1153–65.
167. Oleksik A, Lips P, Dawson A, Minshall ME, Shen W, Cooper C, et al. Health-Related Quality of Life in Postmenopausal Women With Low BMD With or Without Prevalent Vertebral Fractures. *J Bone Miner Res*. 2000 Jul 1;15(7):1384–92.
168. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Borgstrom F, Zethraeus N, De Laet C, et al. The risk and burden of vertebral fractures in Sweden. *Osteoporos Int*. 2004 Jan 31;15(1):20–6.
169. Borgström F, Jönsson B, Ström O, Kanis JA. An economic evaluation of strontium ranelate in the treatment of osteoporosis in a Swedish setting. *Osteoporos Int*. 2006 Oct 19;17(12):1781–93.
170. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos, Saúde Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. Vacina da Fiocruz [ChAdOx-1 (Vacina Covid-19 recombinante)] e da Pfizer/Wyeth [BNT162b2 (Vacina Covid-19)] para prevenção da Covid-19. 2021. p. 33.
171. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos, Saúde Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. O uso de limiares de custoefetividade nas decisões em saúde - Proposta para as incorporações de tecnologias no Sistema Único de Saúde. 2021. p. 49.
172. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Produto Interno Bruto - PIB [Internet]. 2021. Available from: <https://www.ibge.gov.br/explica/ PIB.php>
173. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Projeções da População [Internet]. 2018. Available from: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9109-projecao-da-populacao.html?=&t=o-que-e>
174. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Romosozumab for treating severe osteoporosis [ID3936] [Internet]. 2021. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10828>
175. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Reimbursement Reviews: romosozumab [Internet]. 2021. Available from: <https://www.cadth.ca/romosozumab>
176. Pharmaceuticals Benefits Advisory Committee (PBAC). Public Summary Document - ROMOSUZUMAB, Injection 105 mg in 1.17 mL single use pre-filled syringe, Evenity®, Amgen Australia Pty Ltd. 2020. p. 43.
177. 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.
178. Higgins P, Savovic H, Page M, Sterne J. Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2) short version (CRIBSHEET). RoB 2.0 Development Group. 2019. 68 p.
179. Higgins P, Savovic H, Page M, Sterne J. Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2) short version (CRIBSHEET). RoB 2.0 Development Group. 2019. p. 68.
180. 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;104(5):1623–30.
181. 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 (Rockv)*. 2020 Jun;24(29):1–314.

ANEXO 1. DIÁRIO OFICIAL DA UNIÃO - PUBLICAÇÃO REGISTRO

EVENITY®

DIÁRIO OFICIAL DA UNIÃO - Seção 1

ISSN 1677-7042 Nº 238, segunda-feira, 14 de dezembro de 2020

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
453/20

BR 212016030926-5
TARVEDA THERAPEUTICS, INC.
DANNEMANN, SIEMSEN, BIGLER & PANEMA MOREIRA
459/20

RESOLUÇÃO RE Nº 5.164, DE 11 DE DEZEMBRO DE 2020

O Gerente-Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos, no uso das atribuições que lhe confere o art. 130, alínea ao art. 54, I, § 1º do Regimento Interno aprovado pela Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 255, de 10 de dezembro de 2018, resolve:

Art. 1º Prorrogar por até 20 (vinte) dias do prazo original, no caso de petições prioritárias, e por até 60 (sessenta) dias do prazo original, no caso de petições ordinárias, nos termos do § 5º do art. 17-A da Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976, o(s) prazo(s) para publicação de decisão referente às petições de pós-registro, conforme ANEXO.

Art. 2º Esta Resolução entra em vigor na data de sua publicação.

GUSTAVO MENDES LIMA SANTOS

ANEXO		ANEXO	
NOME DA EMPRESA	CNPJ	NOME DA EMPRESA	CNPJ
NUMERO DE EXPEDIENTE	DATA DO PROTOCOLO	NUMERO DE EXPEDIENTE	DATA DO PROTOCOLO
AMGEN BIOTECNOLOGIA DO BRASIL LTDA.	18774815000193	AMGEN BIOTECNOLOGIA DO BRASIL LTDA.	18774815000193
2454048200	24/07/2020	2454048200	24/07/2020
2454117206	24/07/2020	2454117206	24/07/2020
ASPEN PHARMA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA	02433631000120	ASPEN PHARMA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA	02433631000120
2505920203	30/07/2020	2505920203	30/07/2020
CSL BEHRING COMÉRCIO DE PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA		CSL BEHRING COMÉRCIO DE PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA	
62969589000198		62969589000198	
2556250209	31/07/2020	2556250209	31/07/2020
EU LILLY DO BRASIL LTDA	43940618000144	EU LILLY DO BRASIL LTDA	43940618000144
2471257204	28/07/2020	2471257204	28/07/2020
2471259201	28/07/2020	2471259201	28/07/2020
EMS S/A	57507378000365	EMS S/A	57507378000365
2517430204	30/07/2020	2517430204	30/07/2020
GLAXOSMITHKLINE BRASIL LTDA	33247743000110	GLAXOSMITHKLINE BRASIL LTDA	33247743000110
2388340201	21/07/2020	2388340201	21/07/2020
2416804201	23/07/2020	2416804201	23/07/2020
IBF - INDÚSTRIA BRASILEIRA DE FARMACÊUTICOS S.A.	14864868000144	IBF - INDÚSTRIA BRASILEIRA DE FARMACÊUTICOS S.A.	14864868000144
2132753200	02/07/2020	2132753200	02/07/2020
LABORATÓRIOS PFIZER LTDA	46070868000369	LABORATÓRIOS PFIZER LTDA	46070868000369
2553825200	31/07/2020	2553825200	31/07/2020
NOVO NORDISK FARMACÊUTICA DO BRASIL LTDA	82277955000155	NOVO NORDISK FARMACÊUTICA DO BRASIL LTDA	82277955000155
2321885207	16/07/2020	2321885207	16/07/2020
SANOFI MEDLEY FARMACÊUTICA LTDA.	10588595001092	SANOFI MEDLEY FARMACÊUTICA LTDA.	10588595001092
2371161202	20/07/2020	2371161202	20/07/2020
2371172208	20/07/2020	2371172208	20/07/2020
2371221200	20/07/2020	2371221200	20/07/2020
2371318206	20/07/2020	2371318206	20/07/2020
2371351208	20/07/2020	2371351208	20/07/2020
2371394201	20/07/2020	2371394201	20/07/2020
2362571206	20/07/2020	2362571206	20/07/2020
2362584208	20/07/2020	2362584208	20/07/2020
2362591201	20/07/2020	2362591201	20/07/2020
2362604206	20/07/2020	2362604206	20/07/2020
2362619204	20/07/2020	2362619204	20/07/2020
2362691207	20/07/2020	2362691207	20/07/2020
2370977204	20/07/2020	2370977204	20/07/2020
2371024201	20/07/2020	2371024201	20/07/2020
2371041201	20/07/2020	2371041201	20/07/2020
2371064201	20/07/2020	2371064201	20/07/2020
2371081201	20/07/2020	2371081201	20/07/2020
2371109204	20/07/2020	2371109204	20/07/2020
2488539208	28/07/2020	2488539208	28/07/2020
2488687204	28/07/2020	2488687204	28/07/2020
2488695205	28/07/2020	2488695205	28/07/2020
2488703200	28/07/2020	2488703200	28/07/2020
2488706204	28/07/2020	2488706204	28/07/2020
2488712209	28/07/2020	2488712209	28/07/2020
2488715203	28/07/2020	2488715203	28/07/2020
2488734202	28/07/2020	2488734202	28/07/2020
2488799204	28/07/2020	2488799204	28/07/2020
2488804204	28/07/2020	2488804204	28/07/2020
2488806207	28/07/2020	2488806207	28/07/2020
2488822202	28/07/2020	2488822202	28/07/2020
2514726209	30/07/2020	2514726209	30/07/2020
2514730207	30/07/2020	2514730207	30/07/2020
NOVARTIS BIOCINCÍAS S.A	56994502000130	NOVARTIS BIOCINCÍAS S.A	56994502000130
4243087209	27/11/2020	4243087209	27/11/2020
SANOFI MEDLEY FARMACÊUTICA LTDA.	10588595001092	SANOFI MEDLEY FARMACÊUTICA LTDA.	10588595001092
4239888206	27/11/2020	4239888206	27/11/2020

RESOLUÇÃO RE Nº 5.165, DE 11 DE DEZEMBRO DE 2020

O Gerente-Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos, no uso das atribuições que lhe confere o art. 130, alínea ao art. 54, I, § 1º do Regimento Interno aprovado pela Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 255, de 10 de dezembro de 2018, resolve:

Art. 1º Prorrogar por até 40 (quarenta) dias do prazo original, no caso de petições prioritárias, e por até 122 (cento e vinte e dois) dias do prazo original, no caso de petições ordinárias, nos termos do § 5º do art. 17-A da Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976, o(s) prazo(s) para publicação de decisão referente às petições de registro, conforme ANEXO.

Art. 2º Esta Resolução entra em vigor na data de sua publicação.

GUSTAVO MENDES LIMA SANTOS

ANEXO	
NOME DA EMPRESA	CNPJ
NUMERO DE EXPEDIENTE	DATA DO PROTOCOLO
SANOFI MEDLEY FARMACÊUTICA LTDA.	10588595001092
0214778205	20/01/2020
0341610201	31/01/2020
0341705201	31/01/2020
ECKERT & ZIEGLER BRASIL COMERCIAL LTDA	02887124000166
0338086206	31/01/2020

RESOLUÇÃO RE Nº 5.166, DE 11 DE DEZEMBRO DE 2020

O Gerente-Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos, no uso das atribuições que lhe confere o art. 130, alínea ao art. 54, I, § 1º do Regimento Interno aprovado pela Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 255, de 10 de dezembro de 2018, resolve:

Art. 1º Definir petições relacionadas à Gerência-Geral de Medicamentos, conforme anexo.

Art. 2º Esta Resolução entra em vigor na data de sua publicação.

ANEXO		ANEXO	
NOME DA EMPRESA	CNPJ	NOME DA EMPRESA	CNPJ
PRINCÍPIO(S) ATIVO(S)	NUMERO DO PROCESSO	PRINCÍPIO(S) ATIVO(S)	NUMERO DO PROCESSO
REGISTRO	EXPEDIENTE	REGISTRO	EXPEDIENTE
ASSUNTO DA PETIÇÃO	VALIDADE	ASSUNTO DA PETIÇÃO	VALIDADE
NUMERO DE REGISTRO		NUMERO DE REGISTRO	
APRESENTAÇÃO DO PRODUTO		APRESENTAÇÃO DO PRODUTO	
PRINCÍPIO(S) ATIVO(S)		PRINCÍPIO(S) ATIVO(S)	
ABBOTT LABORATÓRIOS DO BRASIL LTDA	56998701000116	ABBOTT LABORATÓRIOS DO BRASIL LTDA	56998701000116
LACTULOSE		LACTULOSE	
DUPHALAC	25351.256710/2011-72	DUPHALAC	25351.256710/2011-72
1662 ESPECÍFICO - INCLUSÃO DE INDICAÇÃO TERAPÊUTICA	02/2026	1662 ESPECÍFICO - INCLUSÃO DE INDICAÇÃO TERAPÊUTICA	02/2026
1.0553.0338.001-5	24 Meses	1.0553.0338.001-5	24 Meses
667MG/ML XPE CT FR PLAS HDPE OPC X 120ML + COP		667MG/ML XPE CT FR PLAS HDPE OPC X 120ML + COP	
1.0553.0338.002-3	24 Meses	1.0553.0338.002-3	24 Meses
667MG/ML XPE CT FR PLAS HDPE OPC X 200ML + COP		667MG/ML XPE CT FR PLAS HDPE OPC X 200ML + COP	
1.0553.0338.003-1	24 Meses	1.0553.0338.003-1	24 Meses
667 MG/ML XPE CT 10 SACH X 15 ML		667 MG/ML XPE CT 10 SACH X 15 ML	
1.0553.0338.004-1	24 Meses	1.0553.0338.004-1	24 Meses
667MG/ML XPE CT FR PLAS PET OPC X 200 ML + COP		667MG/ML XPE CT FR PLAS PET OPC X 200 ML + COP	
1.0553.0338.005-8	24 Meses	1.0553.0338.005-8	24 Meses
667 MG/ML XPE CT 6 SACH X 15 ML		667 MG/ML XPE CT 6 SACH X 15 ML	
1.0553.0338.006-6	24 Meses	1.0553.0338.006-6	24 Meses
667 MG/ML XPE CT 20 SACH X 15 ML		667 MG/ML XPE CT 20 SACH X 15 ML	
1.0553.0338.007-4	24 Meses	1.0553.0338.007-4	24 Meses
667 MG/ML XPE CT 20 SACH X 15 ML EMB HOSP		667 MG/ML XPE CT 20 SACH X 15 ML EMB HOSP	
1.0553.0338.008-2	24 Meses	1.0553.0338.008-2	24 Meses
667 MG/ML XPE CT 50 SACH X 15 ML		667 MG/ML XPE CT 50 SACH X 15 ML	
1.0553.0338.009-0	24 Meses	1.0553.0338.009-0	24 Meses
667 MG/ML XPE CT 50 SACH X 15 ML (EMB HOSP)		667 MG/ML XPE CT 50 SACH X 15 ML (EMB HOSP)	
1.0553.0338.010-4	24 Meses	1.0553.0338.010-4	24 Meses
667 MG/ML XPE CT 100 SACH X 15 ML		667 MG/ML XPE CT 100 SACH X 15 ML	
1.0553.0338.011-2	24 Meses	1.0553.0338.011-2	24 Meses
667 MG/ML XPE CT 100 SACH X 15 ML (EMB HOSP)		667 MG/ML XPE CT 100 SACH X 15 ML (EMB HOSP)	
AMGEN BIOTECNOLOGIA DO BRASIL LTDA.	18774815000193	AMGEN BIOTECNOLOGIA DO BRASIL LTDA.	18774815000193
ROMOSUZUMABE		ROMOSUZUMABE	
Evenity	25351.589117/2019-99	Evenity	25351.589117/2019-99
1528 PRODUTO BIOLÓGICO - REGISTRO DE PRODUTO NOVO	12/2030	1528 PRODUTO BIOLÓGICO - REGISTRO DE PRODUTO NOVO	12/2030
1.0244.0018.001-7	36 Meses	1.0244.0018.001-7	36 Meses
90 MG/ML SOL INJ CT 2 SER PREENC VD TRANS X 1,17ML		90 MG/ML SOL INJ CT 2 SER PREENC VD TRANS X 1,17ML	
BIOLAB SANUS FARMACÊUTICA LTDA	49475830000106	BIOLAB SANUS FARMACÊUTICA LTDA	49475830000106
losartana potássica		losartana potássica	
ARADOIS		ARADOIS	
10952 RDC 73/2016 - SIMILAR - EXCLUSÃO DE UM TESTE OU MÉTODO	04/2026	10952 RDC 73/2016 - SIMILAR - EXCLUSÃO DE UM TESTE OU MÉTODO	04/2026
ORSOLETO 2556365/19-3		ORSOLETO 2556365/19-3	
10955 RDC 73/2016 - SIMILAR - AMPLIAÇÃO DOS LIMITES DE ESPECIFICAÇÃO	2556367/19-0	10955 RDC 73/2016 - SIMILAR - AMPLIAÇÃO DOS LIMITES DE ESPECIFICAÇÃO	2556367/19-0
10958 RDC 73/2016 - SIMILAR - MUDANÇA MAIOR DE MÉTODO		10958 RDC 73/2016 - SIMILAR - MUDANÇA MAIOR DE MÉTODO	
ANALÍTICO 2291624/20-5		ANALÍTICO 2291624/20-5	
10958 RDC 73/2016 - SIMILAR - MUDANÇA MAIOR DE MÉTODO		10958 RDC 73/2016 - SIMILAR - MUDANÇA MAIOR DE MÉTODO	
ANALÍTICO 2291628/20-8		ANALÍTICO 2291628/20-8	
10958 RDC 73/2016 - SIMILAR - MUDANÇA MAIOR DE MÉTODO		10958 RDC 73/2016 - SIMILAR - MUDANÇA MAIOR DE MÉTODO	
ANALÍTICO 2636844/19-7		ANALÍTICO 2636844/19-7	
10994 RDC 73/2016 - SIMILAR - MUDANÇA MAIOR DE EXCIPIENTE PARA FORMAS FARMACÊUTICAS SÓLIDAS 2636818/19-8		10994 RDC 73/2016 - SIMILAR - MUDANÇA MAIOR DE EXCIPIENTE PARA FORMAS FARMACÊUTICAS SÓLIDAS 2636818/19-8	
1.0974.0121.022-5	24 Meses	1.0974.0121.022-5	24 Meses
50 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 15		50 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 15	
1.0974.0121.023-3	24 Meses	1.0974.0121.023-3	24 Meses
50 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 30		50 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 30	
1.0974.0121.024-1	24 Meses	1.0974.0121.024-1	24 Meses
50 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 45		50 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 45	
1.0974.0121.025-1	24 Meses	1.0974.0121.025-1	24 Meses
50 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 60		50 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 60	
1.0974.0121.026-8	24 Meses	1.0974.0121.026-8	24 Meses
50 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 90		50 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 90	
10955 RDC 73/2016 - SIMILAR - AMPLIAÇÃO DOS LIMITES DE ESPECIFICAÇÃO	2556367/19-0	10955 RDC 73/2016 - SIMILAR - AMPLIAÇÃO DOS LIMITES DE ESPECIFICAÇÃO	2556367/19-0
10958 RDC 73/2016 - SIMILAR - MUDANÇA MAIOR DE MÉTODO		10958 RDC 73/2016 - SIMILAR - MUDANÇA MAIOR DE MÉTODO	
ANALÍTICO 2291624/20-5		ANALÍTICO 2291624/20-5	
10958 RDC 73/2016 - SIMILAR - MUDANÇA MAIOR DE MÉTODO		10958 RDC 73/2016 - SIMILAR - MUDANÇA MAIOR DE MÉTODO	
ANALÍTICO 2291628/20-8		ANALÍTICO 2291628/20-8	
10958 RDC 73/2016 - SIMILAR - MUDANÇA MAIOR DE MÉTODO		10958 RDC 73/2016 - SIMILAR - MUDANÇA MAIOR DE MÉTODO	
ANALÍTICO 2636844/19-7		ANALÍTICO 2636844/19-7	
10994 RDC 73/2016 - SIMILAR - MUDANÇA MAIOR DE EXCIPIENTE PARA FORMAS FARMACÊUTICAS SÓLIDAS 2636818/19-8		10994 RDC 73/2016 - SIMILAR - MUDANÇA MAIOR DE EXCIPIENTE PARA FORMAS FARMACÊUTICAS SÓLIDAS 2636818/19-8	
1.0974.0121.027-6	24 Meses	1.0974.0121.027-6	24 Meses
50 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 100		50 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 100	
1.0974.0121.028-6	24 Meses	1.0974.0121.028-6	24 Meses
BIOPHARMA INDÚSTRIA QUÍMICA E FARMACÊUTICA S.A	05161069000110	BIOPHARMA INDÚSTRIA QUÍMICA E FARMACÊUTICA S.A	05161069000110
CARMELOSE SÓDICA		CARMELOSE SÓDICA	
NEO FRESH		NEO FRESH	
10207 ESPECÍFICO - ATUALIZAÇÃO DE ESPECIFICAÇÕES E MÉTODOS	05/2028	10207 ESPECÍFICO - ATUALIZAÇÃO DE ESPECIFICAÇÕES E MÉTODOS	05/2028
ANALÍTICO 1378811/20-6		ANALÍTICO 1378811/20-6	
1.5584.0402.001-0	24 Meses	1.5584.0402.001-0	24 Meses
5 MG/ML SOL OFT CT FR PLAS OPC GOT X 5 ML		5 MG/ML SOL OFT CT FR PLAS OPC GOT X 5 ML	
1.5584.0402.002-9	24 Meses	1.5584.0402.002-9	24 Meses
5 MG/ML SOL OFT CT FR PLAS OPC GOT X 10 ML		5 MG/ML SOL OFT CT FR PLAS OPC GOT X 10 ML	
1.5584.0402.003-7	24 Meses	1.5584.0402.003-7	24 Meses
5 MG/ML SOL OFT CX 50 FR PLAS OPC GOT X 10 ML (EMB HOSP)		5 MG/ML SOL OFT CX 50 FR PLAS OPC GOT X 10 ML (EMB HOSP)	

ANEXO 2. PREÇO CMED – EVENITY®

PRINCÍPIO ATIVO: ROMOSUZUMABE														
544121030005402	EVENITY (AMGEN BIOTECNOLOGIA DO BRASIL.)	90 MG/ML SOL. INJ CT 2 SER PREENC VO TRANS X 1,17ML	2699,64	2118,41	3119,87	2448,01	3336,02	2617,77	3359,32	2638,06	3382,95	2654,80	3480,89	2731,45

ANEXO 3. BASES DE DADOS PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

Bases de Dados	Endereço	Acesso
<i>Cochrane Library</i>	www.thecochranelibrary.com	LIVRE
PubMed	www.pubmed.gov	LIVRE
LILACS	www.bireme.br	LIVRE
CRD	www.york.ac.uk/inst/crd	LIVRE
EMBASE	www.embase.com	RESTRITO

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

ANEXO 4. ESTUDOS EXCLUÍDOS

Durante leitura do título ou resumo, todos os estudos que não se enquadravam nos critérios de elegibilidade foram excluídos.

Os motivos para exclusão dos estudos lidos na íntegra estão apresentados na tabela abaixo.

Autor	Ano	Referência	Motivo da exclusão
1. Davis <i>et al.</i>	2020	(177)	Intervenção (resultados apresentados como grupo não-bisfosfonatos <i>versus</i> grupo bisfosfonatos) não está de acordo com a PICO.

ANEXO 5. FICHAS DE AVALIAÇÃO DOS ESTUDOS ANALISADOS

A análise de risco de viés de ECRs utilizou a ferramenta RoB 2.0 (178), que, conforme apresentado na Figura 28, analisa os seguintes domínios: processo de randomização (*randomization process*), desvios das intervenções pretendidas (*deviations from intended interventions*), dados faltantes do desfecho (*missing outcome data*), mensuração do desfecho (*measurement of the outcomes*), seleção do resultado reportado (*selection of the reported result*) e viés geral (*overall bias*). Para cada um desses critérios, a ferramenta atribui características que qualificam o estudo como sob risco de viés baixo, alto ou incerto, não havendo um escore numérico derivado.

Os estudos ARCH (127,128), STRUCTURE (145,148) e FRAME (129–134) apresentaram um risco de viés baixo. No caso do estudo STRUCTURE (145,148) isso ocorreu, pois apesar de se tratar de um estudo aberto, os avaliadores dos desfechos estavam cegos para as alocações do tratamento, o que não inferiu potencial risco de viés na análise.

Unique ID	Study ID	Experimental	Comparator	Outcome	Weight	D1	D2	D3	D4	D5	Overall	
1	Estudo STRUCTURE	Romosozumabe	Terpiparatida	DMO	1	+	+	+	+	+	+	+ Low risk
2	Estudo STRUCTURE	Romosozumabe	Terpiparatida	Marcadores de turno¹	1	+	+	+	+	+	+	! Some concerns
3	Estudo STRUCTURE	Romosozumabe	Terpiparatida	Segurança	1	+	+	+	+	+	+	- High risk
4	Estudo ARCH	Romosozumabe	Alendronato	Fratura clínica	1	+	+	+	+	+	+	
5	Estudo ARCH	Romosozumabe	Alendronato	Fratura vertebral	1	+	+	+	+	+	+	D1 Randomisation process
6	Estudo ARCH	Romosozumabe	Alendronato	Fraturas não vertebra¹	1	+	+	+	+	+	+	D2 Deviations from the intended interventions
7	Estudo ARCH	Romosozumabe	Alendronato	DMO	1	+	+	+	+	+	+	D3 Missing outcome data
8	Estudo ARCH	Romosozumabe	Alendronato	NA	1	+	+	+	+	+	+	D4 Measurement of the outcome
9	Estudo ARCH	Romosozumabe	Alendronato	NA	1	+	+	+	+	+	+	D5 Selection of the reported result
10	Estudo FRAME	Romosozumabe	Placebo	Fratura clínica	1	+	+	+	+	+	+	
11	Estudo FRAME	Romosozumabe	Placebo	Fratura vertebral	1	+	+	+	+	+	+	
12	Estudo FRAME	Romosozumabe	Placebo	Fraturas não vertebra¹	1	+	+	+	+	+	+	
13	Estudo FRAME	Romosozumabe	Placebo	DMO	1	+	+	+	+	+	+	
14	Estudo FRAME	Romosozumabe	Placebo	Marcadores de turno¹	1	+	+	+	+	+	+	
15	Estudo FRAME	Romosozumabe	Placebo	Segurança	1	+	+	+	+	+	+	

Figura 28. Avaliação do risco de viés segundo *Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials*. RoB2 Development Group, 2019. (179)

Formulário de avaliação de qualidade de revisões sistemáticas.

		Tan, 2019 (146)		Wen, 2019 (147)		Ding, 2020 (144)	
1- As perguntas de pesquisa e os critérios de inclusão para a revisão incluíam os componentes da PICO?	(x) Sim	Para Sim:	(x) Sim	Para Sim:	(x) Sim	Para Sim:	
	() Não	(x) População	() Não	(x) População	() Não	(x) População	
		(x) Intervenção		(x) Intervenção		(x) Intervenção	
		(x) Grupo comparador		(x) Grupo comparador		(x) Grupo comparador	
		(x) Desfecho		(x) Desfecho		(x) Desfecho	
		Opcional (recomendado):		Opcional (recomendado):		Opcional (recomendado):	
		() Tempo de seguimento		() Tempo de seguimento		() Tempo de seguimento	
2- O relatório da revisão continha uma declaração explícita de que os métodos de revisão foram estabelecidos antes da condução da revisão e o relatório justificou qualquer alteração significativa do protocolo?	() Sim	Para Sim parcial:	(x) Sim	Para Sim parcial:	() Sim	Para Sim parcial:	
	() Sim parcial	Os autores afirmam que eles escreveram um protocolo ou guia que incluía TODOS os seguintes?	() Sim parcial	Os autores afirmam que eles escreveram um protocolo ou guia que incluía TODOS os seguintes?	() Sim parcial	Os autores afirmam que eles escreveram um protocolo ou guia que incluía TODOS os seguintes?	
	(x) Não	() Pergunta de pesquisa da revisão	() Não	(x) Pergunta de pesquisa da revisão	(x) Não	() Pergunta de pesquisa da revisão	
		(X) Estratégia de busca		(x) Estratégia de busca		() Estratégia de busca	
		() Avaliação do risco de viés		(x) Avaliação do risco de viés		() Avaliação do risco de viés	

Para sim?

Assim como para o sim parcial, adicionalmente o protocolo deve ser registrado e deve ter especificado:

() Uma meta-análise/plano de síntese, se apropriado, e

() Um plano para investigar causas de heterogeneidade

() Justificativa para qualquer alteração do protocolo

Para sim?

Assim como para o sim parcial, adicionalmente o protocolo deve ser registrado e deve ter especificado:

(x) Uma meta-análise/plano de síntese, se apropriado, e

(x) Um plano para investigar causas de heterogeneidade

(x) Justificativa para qualquer alteração do protocolo

Para sim?

Assim como para o sim parcial, adicionalmente o protocolo deve ser registrado e deve ter especificado:

() Uma meta-análise/plano de síntese, se apropriado, e

() Um plano para investigar causas de heterogeneidade

() Justificativa para qualquer alteração do protocolo

3- Os autores da revisão explicaram sua seleção dos desenhos de estudos para inclusão na revisão?	(x) Sim () Não	Para Sim, a revisão deve satisfazer UM dos seguintes: (x) Explicação para incluir somente um ECR () ou explicação para incluir somente ensaios clínicos não randomizados () ou explicação para incluir ambos ECR e ensaios clínicos não randomizados	(x) Sim () Não	Para Sim, a revisão deve satisfazer UM dos seguintes: (x) Explicação para incluir somente um ECR () ou explicação para incluir somente ensaios clínicos não randomizados () ou explicação para incluir ambos ECR e ensaios clínicos não randomizados	(x) Sim () Não	Para Sim, a revisão deve satisfazer UM dos seguintes: (x) Explicação para incluir somente um ECR () ou explicação para incluir somente ensaios clínicos não randomizados () ou explicação para incluir ambos ECR e ensaios clínicos não randomizados
--	--------------------	---	--------------------	---	--------------------	---

4- Os autores da revisão utilizaram uma estratégia abrangente da literatura?

- ☐ Sim
☒ Sim parcial
☐ Não

Para Sim parcial (todos os seguintes):

☒ Pesquisaram pelo menos 2 bases de dados (relevante para pergunta de pesquisa)

☒ Forneceram palavra-chave e/ou estratégia de busca

☒ Justificaram limitações nas publicações (ex: idioma)

Para Sim, determinar também (todos os seguintes)?

☐ Buscaram em listas de referências/bibliografia dos estudos incluídos

☐ Buscaram estudos/registros de estudos incluídos/ Consultou especialistas na área

☒ Onde relevante, buscaram por literatura cinzenta

- ☐ Sim
☒ Sim parcial
☐ Não

Para Sim parcial (todos os seguintes):

☒ Pesquisaram pelo menos 2 bases de dados (relevante para pergunta de pesquisa)

☒ Forneceram palavra-chave e/ou estratégia de busca

☒ Justificaram limitações nas publicações (ex: idioma)

Para Sim, determinar também (todos os seguintes)?

☐ Buscaram em listas de referências/bibliografia dos estudos incluídos

☒ Buscaram estudos/registros de estudos incluídos/ Consultou especialistas na área

☒ Onde relevante, buscaram por literatura cinzenta

- ☐ Sim
☒ Sim parcial
☐ Não

Para Sim parcial (todos os seguintes):

☒ Pesquisaram pelo menos 2 bases de dados (relevante para pergunta de pesquisa)

☒ Forneceram palavra-chave e/ou estratégia de busca

☒ Justificaram limitações nas publicações (ex: idioma)

Para Sim, determinar também (todos os seguintes)?

☐ Buscaram em listas de referências/bibliografia dos estudos incluídos

☒ Buscaram estudos/registros de estudos incluídos/ Consultou especialistas na área

☒ Onde relevante, buscaram por literatura cinzenta

		(x) Conduziram busca dentro de 24 meses da conclusão da revisão		(x) Conduziram busca dentro de 24 meses da conclusão da revisão		(x) Conduziram busca dentro de 24 meses da conclusão da revisão
5- Os autores da revisão realizaram a seleção dos estudos em duplicata?	() Sim (x) Não	Se sim, um dos seguintes: () pelo menos dois revisores independentemente concordaram na seleção dos estudos elegíveis e obtiveram consenso de quais estudos incluir () OU dois revisores selecionaram uma amostra de estudos e elegíveis e obtiveram uma boa concordância (pelo menos 80%) com o restante selecionado por um revisor	(x) Sim () Não	Se sim, um dos seguintes: (x) pelo menos dois revisores independentemente concordaram na seleção dos estudos elegíveis e obtiveram consenso de quais estudos incluir () OU dois revisores selecionaram uma amostra de estudos e elegíveis e obtiveram uma boa concordância (pelo menos 80%) com o restante selecionado por um revisor	(x) Sim () Não	Se sim, um dos seguintes: (x) pelo menos dois revisores independentemente concordaram na seleção dos estudos elegíveis e obtiveram consenso de quais estudos incluir () OU dois revisores selecionaram uma amostra de estudos e elegíveis e obtiveram uma boa concordância (pelo menos 80%) com o restante selecionado por um revisor
6- Os autores da revisão realizaram a extração de dados em duplicata?	(x) Sim () Não	Se sim, um dos seguintes: (x) Pelo menos dois revisores obtiveram consenso sobre qual dado extrair dos estudos incluídos () OU revisores extraíram dados de	(x) Sim () Não	Se sim, um dos seguintes: (x) Pelo menos dois revisores obtiveram consenso sobre qual dado extrair dos estudos incluídos () OU revisores extraíram dados de	(x) Sim () Não	Se sim, um dos seguintes: (x) Pelo menos dois revisores obtiveram consenso sobre qual dado extrair dos estudos incluídos () OU revisores extraíram dados de

uma amostra de estudos elegíveis E obtiveram uma boa concordância (pelo menos 80%) com o restante selecionado por um revisor

uma amostra de estudos elegíveis E obtiveram uma boa concordância (pelo menos 80%) com o restante selecionado por um revisor

uma amostra de estudos elegíveis E obtiveram uma boa concordância (pelo menos 80%) com o restante selecionado por um revisor

7- Os autores da revisão forneceram uma lista dos estudos excluídos e justificaram as exclusões?	☐ Sim	Para Sim parcial:	☐ Sim	Para Sim parcial:	☐ Sim	Para Sim parcial:
	☐ Sim parcial ☒ Não	☐ Forneceram uma lista de todos os estudos potencialmente relevantes que foram lidos no formato de texto completo, mas excluídos da revisão	☐ Sim parcial ☒ Não	☐ Forneceram uma lista de todos os estudos potencialmente relevantes que foram lidos no formato de texto completo, mas excluídos da revisão	☐ Sim parcial ☒ Não	☐ Forneceram uma lista de todos os estudos potencialmente relevantes que foram lidos no formato de texto completo, mas excluídos da revisão
		Para Sim, deve ter também: ☐ Justificaram a exclusão da revisão de cada estudo potencialmente relevante		Para Sim, deve ter também: ☐ Justificaram a exclusão da revisão de cada estudo potencialmente relevante		Para Sim, deve ter também: ☐ Justificaram a exclusão da revisão de cada estudo potencialmente relevante
8- Os autores da revisão descreveram os estudos incluídos em detalhes	☒ Sim ☐ Sim parcial ☐ Não	Para Sim parcial (TODOS os seguintes): ☒ Descreveram população	☒ Sim ☐ Sim parcial ☐ Não	Para Sim parcial (TODOS os seguintes): ☒ Descreveram população	☒ Sim ☐ Sim parcial ☐ Não	Para Sim parcial (TODOS os seguintes): ☒ Descreveram população

**quando
adequados?**

(x) Descreveram
intervenções

(x) Descreveram
comparadores

(x) Descreveram
desfechos

(x) Descreveram os
desenhos de estudos

Para Sim, deve ter
também TODOS os
seguintes:

(x) Descreveram
população em detalhes

(x) Descreveram
intervenções em
detalhes (incluindo
doses onde relevante)

(x) Descreveram
comparadores em
detalhes (incluindo
doses onde relevante)

(x) Descreveram o
cenário do estudo

(x) Tempo de
seguimento

(x) Descreveram
intervenções

(x) Descreveram
comparadores

(x) Descreveram
desfechos

(x) Descreveram os
desenhos de estudos

Para Sim, deve ter
também TODOS os
seguintes:

(x) Descreveram
população em detalhes

(x) Descreveram
intervenções em
detalhes (incluindo
doses onde relevante)

(x) Descreveram
comparadores em
detalhes (incluindo
doses onde relevante)

(x) Descreveram o
cenário do estudo

(x) Tempo de
seguimento

(x) Descreveram
intervenções

(x) Descreveram
comparadores

(x) Descreveram
desfechos

(x) Descreveram os
desenhos de estudos

Para Sim, deve ter
também TODOS os
seguintes:

(x) Descreveram
população em detalhes

(x) Descreveram
intervenções em
detalhes (incluindo
doses onde relevante)

(x) Descreveram
comparadores em
detalhes (incluindo
doses onde relevante)

(x) Descreveram o
cenário do estudo

(x) Tempo de
seguimento

**9- Os autores da ECR
revisão utilizaram**

ECR

ECR

ECR

ECR

ECR

uma técnica satisfatória para avaliar o risco de viés (RoB) nos estudos individuais que foram incluídos na revisão?	() Sim	Para Sim Parcial, deve ser avaliado RoB de:	() Sim	Para Sim Parcial, deve ser avaliado RoB de:	() Sim	Para Sim Parcial, deve ser avaliado RoB de:
	() Sim parcial		() Sim parcial		() Sim parcial	
	(x) Não	() Alocação não oculta, e	(x) Não	() Alocação não oculta, e	(x) Não	() Alocação não oculta, e
	() Incluído somente ensaios clínicos não randomizados	() Falta de seguimento de pacientes e avaliadores quando avaliaram desfechos (desnecessário para desfechos objetivos como todas as causas de mortalidade)	() Incluído somente ensaios clínicos não randomizados	() Falta de seguimento de pacientes e avaliadores quando avaliaram desfechos (desnecessário para desfechos objetivos como todas as causas de mortalidade)	() Incluído somente ensaios clínicos não randomizados	() Falta de seguimento de pacientes e avaliadores quando avaliaram desfechos (desnecessário para desfechos objetivos como todas as causas de mortalidade)
	Ensaaios clínicos não-randomizados		Ensaaios clínicos não-randomizados		Ensaaios clínicos não-randomizados	
	() Sim	Para Sim, deve ter também TODOS os seguintes:	() Sim	Para Sim, deve ter também TODOS os seguintes:	() Sim	Para Sim, deve ter também TODOS os seguintes:
	() Sim Parcial		() Sim Parcial		() Sim Parcial	
	() Não	() Sequência de alocação que não foi verdadeiramente randomizada, e	() Não	() Sequência de alocação que não foi verdadeiramente randomizada, e	() Não	() Sequência de alocação que não foi verdadeiramente randomizada, e
	() Incluído somente Ensaaios Clínicos randomizados	() Seleção de resultados relatados entre múltiplas mensurações ou análises de um desfecho específico	() Incluído somente Ensaaios Clínicos randomizados	() Seleção de resultados relatados entre múltiplas mensurações ou análises de um desfecho específico	() Incluído somente Ensaaios Clínicos randomizados	() Seleção de resultados relatados entre múltiplas mensurações ou análises de um desfecho específico
		Ensaaios Clínicos não-randomizados		Ensaaios Clínicos não-randomizados		Ensaaios Clínicos não-randomizados

		Para Sim Parcial, deve ser avaliado RoB de: () De confusão, e () De viés de seleção		Para Sim Parcial, deve ser avaliado RoB de: () De confusão, e () De viés de seleção		Para Sim Parcial, deve ser avaliado RoB de: () De confusão, e () De viés de seleção
		Para Sim, deve ser avaliado também RoB: () Métodos utilizados para verificar exposição e desfechos, e () Seleção de resultado relatado entre várias mensurações e análises de um desfecho específico		Para Sim, deve ser avaliado também RoB: () Métodos utilizados para verificar exposição e desfechos, e () Seleção de resultado relatado entre várias mensurações e análises de um desfecho específico		Para Sim, deve ser avaliado também RoB: () Métodos utilizados para verificar exposição e desfechos, e () Seleção de resultado relatado entre várias mensurações e análises de um desfecho específico
10- Os autores da revisão relataram as fontes de financiamento para os estudos incluídos na revisão?	() Sim (x) Não	Para Sim: () Deve ter relatado as fontes de financiamento para estudos individuais incluídos na revisão. Nota: Relatando que os revisores procuraram essas informações mas não foi relatada pelos autores do estudo também qualifica.	() Sim (x) Não	Para Sim: () Deve ter relatado as fontes de financiamento para estudos individuais incluídos na revisão. Nota: Relatando que os revisores procuraram essas informações mas não foi relatada pelos autores do estudo também qualifica.	() Sim (x) Não	Para Sim: () Deve ter relatado as fontes de financiamento para estudos individuais incluídos na revisão. Nota: Relatando que os revisores procuraram essas informações mas não foi relatada pelos autores do estudo também qualifica.

11- Se a meta-análise foi realizada, os autores da revisão utilizaram métodos apropriados para combinação de resultados?	(x) Sim	ECR	(x) Sim	ECR	(x) Sim	ECR
	() Não	Para Sim:	() Não	Para Sim:	() Não	Para Sim:
	() Não foi conduzida meta-análise	(x) Os autores justificaram a combinação dos dados na meta-análise	() Não foi conduzida meta-análise	(x) Os autores justificaram a combinação dos dados na meta-análise	() Não foi conduzida meta-análise	(x) Os autores justificaram a combinação dos dados na meta-análise
		(x) E eles utilizaram uma técnica ponderada apropriada para combinar resultados do estudo, ajustando para heterogeneidade, se presentes.		(x) E eles utilizaram uma técnica ponderada apropriada para combinar resultados do estudo, ajustando para heterogeneidade, se presentes.		(x) E eles utilizaram uma técnica ponderada apropriada para combinar resultados do estudo, ajustando para heterogeneidade, se presentes.
		(x) E investigou as causas de qualquer heterogeneidade.		(x) E investigou as causas de qualquer heterogeneidade.		(x) E investigou as causas de qualquer heterogeneidade.
		Ensaio clínico não-randomizado		Ensaio clínico não-randomizado		Ensaio clínico não-randomizado
		Para Sim:		Para Sim:		Para Sim:
		() Os autores justificaram a combinação dos dados na meta-análise		() Os autores justificaram a combinação dos dados na meta-análise		() Os autores justificaram a combinação dos dados na meta-análise
		() E eles utilizaram uma técnica ponderada apropriada para combinar resultados do estudo, ajustando para		() E eles utilizaram uma técnica ponderada apropriada para combinar resultados do estudo, ajustando para		() E eles utilizaram uma técnica ponderada apropriada para combinar resultados do estudo, ajustando para

		heterogeneidade, se presentes. () E eles combinaram estatisticamente as estimativas de efeitos de ensaios clínicos não-randomizados que foram ajustados para confundidores, em vez de combinar dados brutos, ou justificado combinando dados brutos quando estimativas de efeitos ajustados não estavam disponíveis () E eles relataram estimativas sumárias separadas para ECRs e ensaios clínicos não-randomizados quando ambos foram incluídos na revisão.		heterogeneidade, se presentes. () E eles combinaram estatisticamente as estimativas de efeitos de ensaios clínicos não-randomizados que foram ajustados para confundidores, em vez de combinar dados brutos, ou justificado combinando dados brutos quando estimativas de efeitos ajustados não estavam disponíveis () E eles relataram estimativas sumárias separadas para ECRs e ensaios clínicos não-randomizados quando ambos foram incluídos na revisão.		heterogeneidade, se presentes. () E eles combinaram estatisticamente as estimativas de efeitos de ensaios clínicos não-randomizados que foram ajustados para confundidores, em vez de combinar dados brutos, ou justificado combinando dados brutos quando estimativas de efeitos ajustados não estavam disponíveis () E eles relataram estimativas sumárias separadas para ECRs e ensaios clínicos não-randomizados quando ambos foram incluídos na revisão.
12- Se a meta-análise foi realizada os autores da revisão avaliaram o impacto potencial do risco de viés dos estudos individuais sobre os resultados	() Sim (x) Não () Não foi conduzida meta-análise	Para Sim: () incluíram apenas ECR com baixo risco de viés. () OU, se a estimativa combinada for baseada em ECRs e/ou Ensaios clínicos não-randomizados na	() Sim (x) Não () Não foi conduzida meta-análise	Para Sim: () incluíram apenas ECR com baixo risco de viés. () OU, se a estimativa combinada for baseada em ECRs e/ou Ensaios clínicos não-randomizados na	() Sim (x) Não () Não foi conduzida meta-análise	Para Sim: () incluíram apenas ECR com baixo risco de viés. () OU, se a estimativa combinada for baseada em ECRs e/ou Ensaios clínicos não-randomizados na

da meta-análise ou outra síntese de evidências?

variável risco de viés, os autores realizaram análises para investigar o possível impacto de risco de viés em estimativas sumárias de efeito.

variável risco de viés, os autores realizaram análises para investigar o possível impacto de risco de viés em estimativas sumárias de efeito.

variável risco de viés, os autores realizaram análises para investigar o possível impacto de risco de viés em estimativas sumárias de efeito.

13- Os autores da revisão levaram em conta o risco de viés dos estudos individuais ao interpretar/discutir os resultados da revisão?	☐ Sim	Para Sim:	☐ Sim	Para Sim:	☐ Sim	Para Sim:
	☒ Não	☐ incluíram apenas ECRs com baixo risco de viés ☐ OU, se ECRs com risco de viés moderado ou alto, ou ensaios clínicos não-randomizados foram incluídos, a revisão forneceu uma discussão sobre o provável impacto do Risco de viés aos resultados.	☒ Não	☐ incluíram apenas ECRs com baixo risco de viés ☐ OU, se ECRs com risco de viés moderado ou alto, ou ensaios clínicos não-randomizados foram incluídos, a revisão forneceu uma discussão sobre o provável impacto do Risco de viés aos resultados.	☒ Não	☐ incluíram apenas ECRs com baixo risco de viés ☐ OU, se ECRs com risco de viés moderado ou alto, ou ensaios clínicos não-randomizados foram incluídos, a revisão forneceu uma discussão sobre o provável impacto do Risco de viés aos resultados.
14- Os autores da revisão forneceram na discussão uma explicação satisfatória de qualquer heterogeneidade observada nos	☒ Sim	Para Sim:	☒ Sim	Para Sim:	☒ Sim	Para Sim:
	☐ Não	☒ Não houve heterogeneidade significativa nos resultados ☐ OU se a heterogeneidade estava presente, os	☐ Não	☒ Não houve heterogeneidade significativa nos resultados ☐ OU se a heterogeneidade estava presente, os	☐ Não	☒ Não houve heterogeneidade significativa nos resultados ☐ OU se a heterogeneidade estava presente, os

**resultados da
revisão?**

autores realizaram
uma investigação de
fontes de qualquer
heterogeneidade nos
resultados e discutiram
o impacto dessa nos
resultados da revisão.

autores realizaram
uma investigação de
fontes de qualquer
heterogeneidade nos
resultados e discutiram
o impacto dessa nos
resultados da revisão.

autores realizaram
uma investigação de
fontes de qualquer
heterogeneidade nos
resultados e discutiram
o impacto dessa nos
resultados da revisão.

**15- Se eles
realizaram síntese
quantitativa, os
autores da revisão
realizaram uma
adequada
investigação do
viés de publicação
(viés de pequeno
estudo) e
discutiram seu
provável impacto
nos resultados da
revisão?**

() Sim

(x) Não

() Não foi
conduzida
meta-análise

Para Sim:

() realizaram testes
gráficos ou estatístico
para viés de publicação
e discutiram a
probabilidade e
magnitude do impacto
do viés de publicação.

(x) Sim

() Não

() Não foi
conduzida
meta-análise

Para Sim:

(x) realizaram testes
gráficos ou estatístico
para viés de publicação
e discutiram a
probabilidade e
magnitude do impacto
do viés de publicação.

(x) Sim

() Não

() Não foi
conduzida
meta-análise

Para Sim:

(x) realizaram testes
gráficos ou estatístico
para viés de publicação
e discutiram a
probabilidade e
magnitude do impacto
do viés de publicação.

**16- Os autores da
revisão relataram
qualquer potencial
fonte de conflito de
interesse, incluindo
qualquer
financiamento que
eles receberam
para condução da
revisão?**

(x) Sim

() Não

Para SIM:

(x) Os autores
relataram não conflitos
de interesse OU

() Os autores
descreveram as fontes
de financiamento e
como lidaram com
potenciais conflitos de
interesse.

(x) Sim

() Não

Para SIM:

(x) Os autores
relataram não conflitos
de interesse OU

() Os autores
descreveram as fontes
de financiamento e
como lidaram com
potenciais conflitos de
interesse.

(x) Sim

() Não

Para SIM:

(x) Os autores
relataram não conflitos
de interesse OU

() Os autores
descreveram as fontes
de financiamento e
como lidaram com
potenciais conflitos de
interesse.

Fonte: Shea *et al.*, 2017 (181)

ANEXO 6. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA – GRADE

Certainty assessment							Certainty assessment
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	
Fratura vertebral							
9	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	grave ¹	nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA
Fratura não vertebral							
6	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	grave ¹	nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA
Fratura clínica							
6	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	grave ¹	nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA
DMO							
8	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ ALTA
Marcadores de turnover ósseo							
4	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ ALTA
Aceitabilidade							

1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ ALTA
Segurança							
7	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	grave ¹	nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA

DMO: densidade mineral óssea. ¹ Intervalos de credibilidade/intervalos de confiança compreendendo tanto o efeito nulo como o efeito de risco e/ou benefício

ANEXO 7. MICROCUSTEIO

Custo Total Médio do Evento por Paciente

	Tratamento Conservador	Tratamento Cirúrgico	% de tto conservador	Cutos ponderados
Fraturas de fêmur proximal (ou fraturas do colo de fêmur)	N/A	R\$ 9.250,91	N/A	R\$ 9.250,91
Fraturas do terço distal do rádio (ou fraturas do punho)	R\$ 1.852,28	R\$ 3.064,20	70,00	R\$2.215,86
Fraturas vertebrais	R\$ 3.264,60	R\$ 18.287,85	30,00	R\$13.780,88

Microcusteios

I. Fraturas de fêmur proximal (ou fraturas do quadril)

	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total
Fratura de colo de fêmur (Artroplastia parcial de quadril)	15,48%	1	R\$ 8.415,54	R\$ 1.302,67
Fratura de colo de fêmur (Artroplastia total)	19,71%	1	R\$ 16.536,98	R\$ 1.258,92
Fratura de colo de fêmur (Artroplastia total)	7,00%	1	R\$ 10.980,88	R\$ 769,11
Fratura transtrocanteriana	47,03%	1	R\$ 6.437,13	R\$ 1.027,09
Fratura subtrocanterica	10,78%	1	R\$ 5.786,29	R\$ 624,00
Complicações	100%	1	R\$ 269,10	R\$ 269,10
CUSTO TOTAL MÉDIO POR PACIENTE				R\$ 9.250,91

Ia. Fratura de colo de fêmur (Artroplastia parcial de quadril)

	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Fator de correção	Custo total	Fonte	Código
Hospitalar							
Artroplastia parcial de quadril	100%	1	R\$ 4.298,59	1,00	R\$ 4.298,59	Tabnet, 2019	04.08.04.005-0
Prótese parcial de quadril cimentada monobloco	100%	1	R\$ 642,55	2,80	R\$ 1.799,14	SIGTAP 04/2021	07.02.03.122-4
Cimento s/ antibiótico	100%	1	R\$ 80,59	2,80	R\$ 169,65	SIGTAP 04/2021	07.02.03.138-0
Restritor de cimento femoral/umeral	100%	1	R\$ 28,80	2,80	R\$ 80,64	SIGTAP 04/2021	07.02.03.125-9
Fio de Kirschner	100%	2	R\$ 13,00	2,80	R\$ 72,80	SIGTAP 04/2021	07.02.03.134-8
Tomografia computadorizada quadril	100%	1	R\$ 86,75	2,80	R\$ 242,90	SIGTAP 04/2021	02.06.03.002-9
Ressonância magnética quadril	50%	1	R\$ 268,75	2,80	R\$ 376,25	SIGTAP 04/2021	02.07.03.003-0
Ambulatorial							
Consultas em ambulatório	100%	6	R\$ 10,00	2,80	R\$ 168,00	SIGTAP 04/2021	03.01.01.007-2
Fisioterapia motora	100%	30	R\$ 6,35	2,80	R\$ 533,40	SIGTAP 04/2021	03.02.05.001-9
Radiografia de quadril	100%	2	R\$ 7,77	2,80	R\$ 43,51	SIGTAP 04/2021	02.04.06.006-0
Hemograma	100%	1	R\$ 4,11	2,80	R\$ 11,51	SIGTAP 04/2021	02.02.02.038-0
Tomografia computadorizada quadril	100%	1	R\$ 86,75	2,80	R\$ 242,90	SIGTAP 04/2021	02.06.03.002-9
Ressonância magnética quadril	50%	1	R\$ 268,75	2,80	R\$ 376,25	SIGTAP 04/2021	02.07.03.003-0
TOTAL					R\$ 8.415,54		

Ib. Fratura de colo de fêmur (Artroplastia total primária do quadril não cimentada/híbrida)

	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Fator de correção	Custo total	Fonte	Código
Hospitalar							
Artroplastia total primária de quadril não cimentada	100%	1	R\$ 5.087,14	1,00	R\$ 5.087,14	Tabnet, 2019	04.08.04.009-2
Componente femoral primário com fixação bicomponente	100%	1	R\$ 1.671,60	2,80	R\$ 4.680,48	SIGTAP 04/2021	07.02.03.022-8
Componente acetabular de polietileno de fixação bicomponente	100%	1	R\$ 372,78	2,80	R\$ 1.043,78	SIGTAP 04/2021	07.02.03.059-7
Parafuso para componente acetabular	100%	3	R\$ 109,67	2,80	R\$ 921,23	SIGTAP 04/2021	07.02.03.076-7
Componente acetabular metálico de fixação bicomponente	100%	1	R\$ 1.027,28	2,80	R\$ 2.876,38	SIGTAP 04/2021	07.02.03.010-4
Cimento s/ antibiótico	100%	1	R\$ 80,59	2,80	R\$ 169,65	SIGTAP 04/2021	07.02.03.138-0
Restritor de cimento femoral/umeral	100%	1	R\$ 28,80	2,80	R\$ 80,64	SIGTAP 04/2021	07.02.03.125-9
Fio de Kirschner	100%	2	R\$ 13,00	2,80	R\$ 72,80	SIGTAP 04/2021	07.02.03.134-8
Tomografia computadorizada quadril	100%	1	R\$ 86,75	2,80	R\$ 242,90	SIGTAP 04/2021	02.06.03.002-9
Ressonância magnética quadril	50%	1	R\$ 268,75	2,80	R\$ 376,25	SIGTAP 04/2021	02.07.03.003-0
Ambulatorial							
Consultas em ambulatório	100%	4	R\$ 10,00	2,80	R\$ 112,00	SIGTAP 04/2021	03.01.01.007-2
Fisioterapia motora	100%	10	R\$ 6,35	2,80	R\$ 177,80	SIGTAP 04/2021	03.02.05.001-9
Radiografia de quadril	100%	3	R\$ 7,77	2,80	R\$ 65,27	SIGTAP 04/2021	02.04.06.006-0
Hemograma	100%	1	R\$ 4,11	2,80	R\$ 11,51	SIGTAP 04/2021	02.02.02.038-0
Tomografia computadorizada quadril	100%	1	R\$ 86,75	2,80	R\$ 242,90	SIGTAP 04/2021	02.06.03.002-9
Ressonância magnética quadril	50%	1	R\$ 268,75	2,80	R\$ 376,25	SIGTAP 04/2021	02.07.03.003-0
TOTAL					R\$ 16.536,98		

Ic. Fratura de colo de fêmur (Artroplastia total primária cimentada de quadril)

	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Fator de correção	Custo total	Fonte	Código
Hospitalar							
Artroplastia total primária cimentada de quadril	100%	1	R\$ 3.848,30	1,00	R\$ 3.848,30	Tabnet, 2019	04.08.04.008-4
Componente acetabular de polietileno cimentado	100%	1	R\$ 282,87	2,80	R\$ 792,04	SIGTAP 04/2021	07.02.03.009-0
Componente cefalico p/ artroplastia total de quadril	100%	1	R\$ 463,48	2,80	R\$ 1.297,74	SIGTAP 04/2021	07.02.03.013-9
Componente femoral cimentado modular primário	100%	1	R\$ 1.008,00	2,80	R\$ 2.822,40	SIGTAP 04/2021	07.02.03.016-3
Centralizador para componente femoral cimentado	100%	1	R\$ 104,44	2,80	R\$ 292,43	SIGTAP 04/2021	07.02.03.007-4
Cimento s/ antibiótico	100%	1	R\$ 60,59	2,80	R\$ 169,65	SIGTAP 04/2021	07.02.03.138-0
Restritor de cimento femoral/umeral	100%	1	R\$ 28,80	2,80	R\$ 80,64	SIGTAP 04/2021	07.02.03.125-9
Fio de Kirschner	100%	2	R\$ 13,00	2,80	R\$ 72,80	SIGTAP 04/2021	07.02.03.134-8
Tomografia computadorizada quadril	100%	1	R\$ 86,75	2,80	R\$ 242,90	SIGTAP 04/2021	02.06.03.002-9
Ressonância magnética quadril	50%	1	R\$ 268,75	2,80	R\$ 376,25	SIGTAP 04/2021	02.07.03.003-0
Ambulatorial							
Consultas em ambulatório	100%	4	R\$ 10,00	2,80	R\$ 112,00	SIGTAP 04/2021	03.01.01.007-2
Fisioterapia motora	100%	10	R\$ 6,35	2,80	R\$ 177,80	SIGTAP 04/2021	03.02.05.001-9
Radiografia de quadril	100%	3	R\$ 7,77	2,80	R\$ 65,27	SIGTAP 04/2021	02.04.06.006-0
Hemograma	100%	1	R\$ 4,11	2,80	R\$ 11,51	SIGTAP 04/2021	02.02.02.038-0
Tomografia computadorizada quadril	100%	1	R\$ 86,75	2,80	R\$ 242,90	SIGTAP 04/2021	02.06.03.002-9
Ressonância magnética quadril	50%	1	R\$ 268,75	2,80	R\$ 376,25	SIGTAP 04/2021	02.07.03.003-0
TOTAL					R\$ 10.980,88		

I.d. Fratura transtocateriana							
	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Fator de correção	Custo total	Fonte	Código
Hospitalar							
Tratamento cirúrgico de fratura transtrocant	100%	1	R\$ 2.619,30	1,00	R\$ 2.619,30	Tabnet, 2019	04.08.05.063-2
Placa com parafuso deslizante de 135 ou 150	100%	1	R\$ 764,34	2,80	R\$ 2.140,15	SIGTAP 04/2021	07.02.03.081-3
Fio de Kirchner	100%	2	R\$ 13,00	2,80	R\$ 72,80	SIGTAP 04/2021	07.02.03.134-8
Tomografia computadorizada quadril	100%	1	R\$ 86,75	2,80	R\$ 242,90	SIGTAP 04/2021	02.06.03.002-9
Ressonância mgnética quadril	50%	1	R\$ 268,75	2,80	R\$ 376,25	SIGTAP 04/2021	02.07.03.003-0
Ambulatorial							
Consultas em ambulatório	100%	4	R\$ 10,00	2,80	R\$ 112,00	SIGTAP 04/2021	03.01.01.007-2
Fisioterapia motora	100%	10	R\$ 6,35	2,80	R\$ 177,80	SIGTAP 04/2021	03.02.05.001-9
Radiografia de quadril	100%	3	R\$ 7,77	2,80	R\$ 65,27	SIGTAP 04/2021	02.04.06.006-0
Hemograma	100%	1	R\$ 4,11	2,80	R\$ 11,51	SIGTAP 04/2021	02.02.02.038-0
Tomografia computadorizada quadril	100%	1	R\$ 86,75	2,80	R\$ 242,90	SIGTAP 04/2021	02.06.03.002-9
Ressonância mgnética quadril	50%	1	R\$ 268,75	2,80	R\$ 376,25	SIGTAP 04/2021	02.07.03.003-0
TOTAL					R\$ 6.437,13		

I.e. Fratura subtrocanterica							
	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Fator de correção	Custo total	Fonte	Código
Hospitalar							
Tratamento cirúrgico de fratura subtrocanteric	100%	1	R\$ 2.185,38	1,00	R\$ 2.185,38	Tabnet, 2019	04.08.05.061-6
Placa com parafuso deslizante de 95 graus	100%	1	R\$ 686,87	2,80	R\$ 1.923,24	SIGTAP 04/2021	07.02.03.082-1
Fio de Kirchner	100%	2	R\$ 13,00	2,80	R\$ 72,80	SIGTAP 04/2021	07.02.03.134-8
Tomografia computadorizada quadril	100%	1	R\$ 86,75	2,80	R\$ 242,90	SIGTAP 04/2021	02.06.03.002-9
Ressonância mgnética quadril	50%	1	R\$ 268,75	2,80	R\$ 376,25	SIGTAP 04/2021	02.07.03.003-0
Ambulatorial							
Consultas em ambulatório	100%	4	R\$ 10,00	2,80	R\$ 112,00	SIGTAP 04/2021	03.01.01.007-2
Fisioterapia motora	100%	10	R\$ 6,35	2,80	R\$ 177,80	SIGTAP 04/2021	03.02.05.001-9
Radiografia de quadril	100%	3	R\$ 7,77	2,80	R\$ 65,27	SIGTAP 04/2021	02.04.06.006-0
Hemograma	100%	1	R\$ 4,11	2,80	R\$ 11,51	SIGTAP 04/2021	02.02.02.038-0
Tomografia computadorizada quadril	100%	1	R\$ 86,75	2,80	R\$ 242,90	SIGTAP 04/2021	02.06.03.002-9
Ressonância mgnética quadril	50%	1	R\$ 268,75	2,80	R\$ 376,25	SIGTAP 04/2021	02.07.03.003-0
TOTAL					R\$ 5.786,29		

I.f. Complicações associadas à fratura de fêmur proximal							
	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Fator de correção	Custo total	Fonte	Código
Complicação pulmonar	4%	1	R\$ 1.041,20	1,00	R\$ 41,65	Tabnet, 2019	03.03.14.015-1
Complicação cardíaca	8%	1	R\$ 1.572,37	1,00	R\$ 125,79	Tabnet, 2019	03.03.06.021-2
Sangramento gastrointestinal	2%	1	R\$ 714,95	1,00	R\$ 14,30	Tabnet, 2019	03.03.07.010-2
Evento tromboembólico	1%	1	R\$ 2.870,47	1,00	R\$ 28,70	Calculado	-
Acidente vascular encefálico Ataque isquê	1%	1	R\$ 5.866,20	1,00	R\$ 58,66	Calculado	-
TOTAL					R\$ 269,10		

I.f.1. Embolia pulmonar							
	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Fator de correção	Custo total	Fonte	Código
TRATAMENTO HOSPITALAR							
Hospitalização	100%	1	R\$ 1.801,88	1,00	R\$ 1.801,88	Tabnet, 2019	03.03.06.014-0
Colocação de filtro de veia cava	2%	1	R\$ 5.704,54	1,00	R\$ 114,09	Tabnet, 2019	04.06.04.014-1
Guia e filtro de veia cava	2%	1	R\$ 3.580,00	1,00	R\$ 71,60	Tabnet, 2019	07.02.04.039-8
TRATAMENTO AMBULATORIAL							
Consulta com especialista	100%	3	R\$ 10,00	2,80	R\$ 84,00	SIGTAP 04/2021	03.01.01.007-2
Fisioterapia respiratória	60%	10	R\$ 6,35	2,80	R\$ 106,68	SIGTAP 04/2021	03.02.04.001-3
Varfarina	100%	90	R\$ 0,11	1,00	R\$ 9,93	BPS	BR0279269
Enoxaparina	100%	5	R\$ 13,92	1,00	R\$ 69,60	BPS	BR0448982
Hemograma	100%	3	R\$ 4,11	2,80	R\$ 34,52	SIGTAP 04/2021	02.02.02.038-0
Tempo de protrombina ativada (TAP)	100%	10	R\$ 2,73	2,80	R\$ 76,44	SIGTAP 04/2021	02.02.02.014-2
Tempo de tromboplastina parcial (PTT)	100%	10	R\$ 5,77	2,80	R\$ 161,56	SIGTAP 04/2021	02.02.02.013-4
Plaquetas	100%	10	R\$ 2,73	2,80	R\$ 76,44	SIGTAP 04/2021	02.02.02.002-9
Radiografia de tórax	100%	1	R\$ 9,50	2,80	R\$ 26,60	SIGTAP 04/2021	02.04.03.015-3
Doppler	100%	1	R\$ 39,60	2,80	R\$ 110,88	SIGTAP 04/2021	02.05.01.004-0
ECG	100%	1	R\$ 5,15	2,80	R\$ 14,42	SIGTAP 04/2021	02.11.02.003-6
Eocardiograma	100%	1	R\$ 39,94	2,80	R\$ 111,83	SIGTAP 04/2021	02.05.01.003-2
TOTAL					R\$ 2.870,47		

I.f.2. Acidente vascular encefálico							
	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Fator de correção	Custo total	Fonte	Código
Hospitalização	100%	1	R\$ 1.400,16	1,00	R\$ 1.400,16	Tabnet, 2019	03.03.04.014-9
Angioplastia	20%	1	R\$ 7.431,48	1,00	R\$ 1.486,30	Tabnet, 2019	04.06.04.009-5
Stent	20%	2	R\$ 2.034,50	2,80	R\$ 2.278,64	SIGTAP 04/2021	07.02.04.051-7
TOTAL							
Acompanhamento							
Consulta	60%	1	R\$ 10,00	2,80	R\$ 16,80	SIGTAP 04/2021	03.01.01.007-2
Fisioterapia	50%	10	R\$ 4,67	2,80	R\$ 65,38	SIGTAP 04/2021	03.02.05.002-7
Fonoaudiologia	30%	10	R\$ 10,90	2,80	R\$ 91,56	SIGTAP 04/2021	03.01.07.011-3
Hemograma	60%	1	R\$ 4,11	2,80	R\$ 6,90	SIGTAP 04/2021	02.02.02.038-0
TAP	60%	1	R\$ 2,73	2,80	R\$ 4,59	SIGTAP 04/2021	02.02.02.014-2
PTT	60%	1	R\$ 5,77	2,80	R\$ 9,69	SIGTAP 04/2021	02.02.02.013-4
Plaquetas	60%	1	R\$ 2,73	2,80	R\$ 4,59	SIGTAP 04/2021	02.02.02.002-9
Doppler de carótidas	30%	1	R\$ 39,60	2,80	R\$ 33,26	SIGTAP 04/2021	02.05.01.004-0
TC de crânio	30%	1	R\$ 97,44	2,80	R\$ 81,85	SIGTAP 04/2021	02.06.01.007-9
RNM de crânio	20%	1	R\$ 268,75	2,80	R\$ 150,50	SIGTAP 04/2021	02.07.01.006-4
ECG	30%	1	R\$ 5,15	2,80	R\$ 4,33	SIGTAP 04/2021	02.11.02.003-6
AAS	100%	30	R\$ 0,24	1,00	R\$ 7,13	BPS	BR0337678
Cadeira de rodas	10%	1	R\$ 571,90	2,80	R\$ 160,13	SIGTAP 04/2021	07.01.01.002-9
Cadeira higiênica	10%	1	R\$ 230,00	2,80	R\$ 64,40	SIGTAP 04/2021	07.01.01.003-7
TOTAL					R\$ 5.866,20		

II. Fraturas do terço distal do rádio (ou fraturas do punho)

	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Fator de correção	Custo total	Fonte	Código
Tratamento conservador							
TRATAMENTO CONSERVADOR DE FRATURA DE REDUÇÃO INCRUENTA DE FRATURA / LESÃO	100%	6	R\$ 40,68	2,80	R\$ 683,42	SIGTAP 04/2021	03.03.09.015-4
Consultas em ambulatório	100%	6	R\$ 10,00	2,80	R\$ 168,00	SIGTAP 04/2021	03.01.01.007-2
Fisioterapia motora	100%	30	R\$ 6,35	2,80	R\$ 533,40	SIGTAP 04/2021	03.02.05.001-9
Radiografia de punho	100%	6	R\$ 6,91	2,80	R\$ 116,09	SIGTAP 04/2021	02.04.04.012-4
Tomografia computadorizada de punho	50%	2	R\$ 86,75	2,80	R\$ 242,90	SIGTAP 04/2021	02.06.02.001-5
CUSTO TOTAL MÉDIO POR PACIENTE					R\$ 1.852,28		

	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Fator de correção	Custo total	Fonte	Código
Tratamento cirúrgico							
REDUÇÃO INCRUENTA DE FRATURA / LESÃO	100%	1	R\$ 176,60	2,80	R\$ 494,48	SIGTAP 04/2021	04.08.02.017-2
TRATAMENTO CIRÚRGICO DE FRATURA DA EXTREMIDADE SUPERIOR	100%	1	R\$ 483,55	1,00	R\$ 483,55	Tabnet, 2019	04.08.02.040-7
PLACA BLOQUEADA DE RÁDIO DISTAL (INCLUI	100%	1	R\$ 293,42	2,80	R\$ 821,58	SIGTAP 04/2021	07.02.03.139-9
Tomografia computadorizada de punho	50%	2	R\$ 86,75	2,80	R\$ 242,90	SIGTAP 04/2021	02.06.02.001-5
Acompanhamento							
Consultas em ambulatório	100%	6	R\$ 10,00	2,80	R\$ 168,00	SIGTAP 04/2021	03.01.01.007-2
Fisioterapia motora	100%	30	R\$ 6,35	2,80	R\$ 533,40	SIGTAP 04/2021	03.02.05.001-9
Radiografia de punho	100%	4	R\$ 6,91	2,80	R\$ 77,39	SIGTAP 04/2021	02.04.04.012-4
Tomografia computadorizada de punho	50%	2	R\$ 86,75	2,80	R\$ 242,90	SIGTAP 04/2021	02.06.02.001-5
CUSTO TOTAL MÉDIO POR PACIENTE					R\$ 3.064,20		

III. Fraturas vertebrais

	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Fator de correção	Custo total	Fonte	Código
Tratamento ambulatorial							
TRATAMENTO CONSERVADOR DE LESÃO DE C	100%	8	R\$ 47,58	2,80	R\$ 1.065,79	SIGTAP 04/2021	03.03.09.025-1
Consultas em ambulatório	100%	8	R\$ 10,00	2,80	R\$ 224,00	SIGTAP 04/2021	03.01.01.007-2
Fisioterapia motora	100%	30	R\$ 6,35	2,80	R\$ 533,40	SIGTAP 04/2021	03.02.05.001-9
Radiografia de coluna	100%	4	R\$ 10,96	2,80	R\$ 122,75	SIGTAP 04/2021	02.04.02.006-9
Tomografia computadorizada	100%	2	R\$ 101,10	2,80	R\$ 566,16	SIGTAP 04/2021	02.07.01.004-8
Ressonância magnética	100%	1	R\$ 268,75	2,80	R\$ 752,50	SIGTAP 04/2021	02.06.01.002-8
CUSTO TOTAL MÉDIO POR PACIENTE					R\$ 3.264,60		

	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Fator de correção	Custo total	Fonte	Código
Tratamento hospitalar							
VERTEBROPLASTIA POR DISPOSITIVO GUIADO	25%	1	R\$ 1.628,49	1,00	R\$ 407,12	Tabnet, 2019	04.08.03.078-0
SISTEMA DE GUIAS E INIECAO DE MATERIAL I	25%	2	R\$ 445,00	2,80	R\$ 623,00	SIGTAP 04/2021	07.02.03.127-5
VERTEBROPLASTIA POR DISPOSITIVO GUIADO	25%	1	R\$ 1.496,16	1,00	R\$ 374,04	Tabnet, 2019	04.08.03.079-8
SISTEMA DE GUIAS E INIECAO DE MATERIAL I	25%	3	R\$ 445,00	2,80	R\$ 934,50	SIGTAP 04/2021	07.02.03.127-5
Artroscopia intersomática via posterior /poste	50%	1	R\$ 8.530,70	1,00	R\$ 4.265,35	Tabnet, 2019	04.08.03.014-3
DISPOSITIVO INTERSOMÁTICO DE MANUTENÇ	50%	2	R\$ 1.356,35	2,80	R\$ 3.797,78	SIGTAP 04/2021	07.02.05.015-6
HASTE PARA ASSOCIAÇÃO COM PARAFUSOS I	50%	2	R\$ 461,36	2,80	R\$ 1.291,81	SIGTAP 04/2021	07.02.05.033-4
PARAFUSOS ASSOCIÁVEIS A PLACAS TÓRACO-	50%	6	R\$ 209,30	2,80	R\$ 1.758,12	SIGTAP 04/2021	07.02.05.041-5
Tomografia computadorizada	100%	2	R\$ 101,10	2,80	R\$ 566,16	SIGTAP 04/2021	02.07.01.004-8
Ressonância magnética	100%	1	R\$ 268,75	2,80	R\$ 752,50	SIGTAP 04/2021	02.06.01.002-8
Acompanhamento							
Consultas em ambulatório	100%	8	R\$ 10,00	2,80	R\$ 224,00	SIGTAP 04/2021	03.01.01.007-2
Fisioterapia motora	100%	30	R\$ 6,35	2,80	R\$ 533,40	SIGTAP 04/2021	03.02.05.001-9
Radiografia de coluna	100%	4	R\$ 10,96	2,80	R\$ 122,75	SIGTAP 04/2021	02.04.02.006-9
Tomografia computadorizada	100%	4	R\$ 101,10	2,80	R\$ 1.132,32	SIGTAP 04/2021	02.07.01.004-8
Ressonância magnética	100%	2	R\$ 268,75	2,80	R\$ 1.505,00	SIGTAP 04/2021	02.06.01.002-8
CUSTO TOTAL MÉDIO POR PACIENTE					R\$ 18.287,85		