

Romosozumabe no tratamento de mulheres na pós menopausa com osteoporose grave e falha terapêutica

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 (Evenity®) pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias em Saúde do SUS.

São Paulo, setembro 2023

PÚBLICO

Documento preparado exclusivamente para avaliação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC)

***Romosozumabe no tratamento de mulheres na pós menopausa
com osteoporose grave e falha terapêutica***

PTC elaborado por Origin Health Company em suporte ao formulário de pedido de ampliação de uso de Evenity® (romosozumabe) para a CONITEC, conforme solicitação da Amgen; Análises econômicas e Impacto Orçamentário elaboradas pela Amgen; Dossiê final submetido à Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (CONITEC) no Sistema Único de Saúde (SUS) em setembro de 2023

PÚBLICO

Documento preparado exclusivamente para avaliação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC)

Resumo executivo

Título/ Pergunta: Romosozumabe é eficaz e seguro no tratamento de mulheres na pós-menopausa com osteoporose grave e falha terapêutica?

Recomendação quanto ao uso de tecnologia: (x) A favor () Incerto () Contra

Breve justificativa para a recomendação:

Romosozumabe é um agente formador ósseo (ou anabólico ósseo) que encontra-se incorporado ao SUS desde dezembro de 2022 (Portaria SCTIE/MS Nº 166/2022) para um corte populacional de mulheres a partir dos 70 anos que coincidia, na altura, com a mesma população em que a teriparatida, seu comparador ativo nesse dossiê, vinha sendo avaliada pela CONITEC (dentro de um contexto de atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Osteoporose). A teriparatida é também um agente anabólico ósseo, incorporada ao SUS em julho de 2022 (Portaria SCTIE/MS Nº 61/2022), sendo sua indicação de uso ampliada pelo GT de PCDTs da CONITEC após dois processos de consulta pública (CONSULTA PÚBLICA SCTIE/MS Nº 63, DE 15 DE SETEMBRO DE 2022 E CONSULTA PÚBLICA SECTICS/MS Nº 6, DE 4 DE ABRIL DE 2023) com aprovação final dentro do novo PCDT de osteoporose em 04/05/2023 durante a 118ª Reunião Ordinária da CONITEC, sem nenhum corte etário ou número determinado de fraturas prévias.

Assim, a presente solicitação de ampliação de uso de romosozumabe se justifica por estar alinhada com a indicação de uso ampliada de seu comparador ativo, teriparatida, e com as avaliações clínicas e econômicas desenvolvidas no presente dossiê, que empregam dados clínicos de romosozumabe e teriparatida conforme Revisão Sistemática da Literatura constantes no Parecer Técnico Científico ora apresentado pela demandante, bem como dados e premissas aplicados durante as discussões da atualização do PCDT de osteoporose, incluindo as discussões sobre novas tecnologias em saúde, ao longo dos anos de 2022 (106ª, 109ª, 112ª reuniões ordinárias CONITEC e 11ª reunião extraordinária CONITEC) e 2023 (116ª e 118ª reuniões ordinárias CONITEC). Ficou entendido, desta forma, inclusive como ponto pacífico nos materiais de referência supracitados, que a terapia com romosozumabe, em comparação à teriparatida, possui segurança e eficácia equivalentes, porém com significativa economicidade, além de conforto posológico e potencial melhor adesão dos pacientes (romosozumabe é alternativa poupadora de recursos financeiros, evidenciada por análise de custo-minimização).

Sendo assim, resumidamente: a) Romosozumabe constitui-se como alternativa poupadora de recursos financeiros em relação à teriparatida, incorporada recentemente ao SUS em população análoga ao dossiê de ampliação de uso ora apresentado; b) Romosozumabe possui as mesmas indicações de bula para pacientes femininas do que seu comparador ativo teriparatida, sendo que promove economia de recursos financeiros; c) Romosozumabe traz benefícios terapêuticos adicionais em relação ao seu comparador teriparatida, o que facilita o acompanhamento das pacientes pela rede do SUS e aumenta a adesão dos pacientes ao tratamento,

PÚBLICO

Documento preparado exclusivamente para avaliação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC)

a saber, menor tempo de tratamento (12 meses fixos para romosozumabe vs 24 meses com teriparatida) e posologia mais conveniente (aplicação mensal de romosozumabe vs. diária de seu comparador ativo).

Sendo assim, a recomendação é favorável neste novo pleito da Amgen Biotecnologia do Brasil para ampliar o uso de romosozumabe para população de mulheres com osteoporose grave e falha terapêutica sem, no entanto, estabelecer corte etário ou número pré-determinado de fraturas prévias, tal como está sendo considerado atualmente para a teriparatida.

População alvo: mulheres com osteoporose grave e falha terapêutica

Tecnologia: romosozumabe

Comparadores: teriparatida

Local de uso da tecnologia: ambulatorial e / ou uso domiciliar

Processo de busca e análise de evidências científicas: Foi realizada uma revisão sistemática ampla 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, a fim de capturar as evidências clínicas sobre segurança e eficácia de romosozumabe em mulheres na pós menopausa com osteoporose grave. Buscou-se por revisões sistemáticas com ou sem meta-análise e ensaios clínicos randomizados (ECRs), que avaliassem o romosozumabe no tratamento de osteoporose grave e falha terapêutica. 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 realizadas até maio de 2023, complementadas por buscas manuais de referências bibliográficas e abstracts de publicações selecionadas. Não foram utilizados limites de idioma ou temporais. Não foram inseridos comparadores na estratégia original, para que esta fosse mais sensível e menos específica. Porém, foram incluídos na revisão principal apenas estudos na íntegra que atendessem às seguintes características: i) revisões sistemáticas com ou sem meta-análise e ECRs de fase III; ii) estudos envolvendo mulheres com osteoporose grave na pós-menopausa e em falha terapêutica ou intolerância aos bisfosfonatos em uso de romosozumabe; iii) estudos que considerassem braço comparador teriparatida. Como 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).

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. Ainda, a extração também foi realizada por dois revisores, sendo as divergências solucionadas após consulta a um terceiro revisor.

Adicionalmente, estudos originalmente excluídos da etapa de revisão sistemática exclusivamente por considerarem outros comparadores que não teriparatida foram compilados em seção suplementar, de forma

PÚBLICO

Documento preparado exclusivamente para avaliação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC)

a compor o conjunto de evidências de romosozumabe e atestar sua segurança e eficácia de forma ampla versus outros comparadores ativos atualmente disponíveis no SUS para outras linhas terapêuticas.

Resumo dos resultados dos estudos selecionados: Após a realização da estratégia de busca nas bases de dados, 566 citações (incluindo duplicatas) foram localizadas. Aplicados os critérios de elegibilidade, dois revisores selecionaram 22 citações para leitura na íntegra. Destas, 8 citações foram selecionadas e incluídas na revisão principal com evidências versus o comparador de interesse, sendo 6 revisões sistemáticas com metanálise em rede e 2 ensaios randomizados controlados (ECR), sendo um deles análise pos-hoc do mesmo ECR inicial (estudo STRUCTURE). Entre as seis revisões sistemáticas com meta-análise incluídos na revisão principal *versus* o comparador teriparatida, romosozumabe mostrou resultados estatisticamente similares frente ao desfecho principal de redução de risco de fraturas e desfechos de segurança. No ECR de comparação direta entre romosozumabe e teriparatida e na análise post-hoc desse mesmo estudo, romosozumabe mostrou-se superior a teriparatida em relação a desfechos substitutos como densidade mineral óssea (DMO) e resistência óssea no quadril. Não se observou diferença estatística entre os desfechos de segurança incluídos no ECR de comparação direta entre as duas tecnologias.

Outros 12 estudos foram incluídos como *evidências adicionais*, sendo 2 ECRs e outros 10 estudos de extensão desses mesmos ECRs, entre subanálises ou análises pos-hocs. Os resultados evidenciam que romosozumabe reduz de forma significativa o risco de fraturas *versus* alendronato de sódio e *versus* placebo, sem diferença estatística do ponto de vista de desfechos de segurança.

Qualidade da evidência: De acordo com as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde, os estudos incluídos na revisão principal foram analisados por 2 metodologias: risco de viés e GRADE. A avaliação do risco de viés e o GRADE foram realizados por dois revisores, sendo as divergências solucionadas após consulta a um terceiro revisor.

A análise de risco de viés de ECRs utilizou a ferramenta RoB 2.0. O ECR STRUCTURE apesar de se tratar de um estudo aberto, apresentou um *risco de viés baixo*, pois os avaliadores dos desfechos estavam cegos para as alocações do tratamento, o que não inferiu potencial viés na análise. Quanto às revisões sistemáticas com meta-análise, avaliadas através do AMSTAR-2, o artigo de Handel et al., 2023 foi considerado com confiança baixa por apresentar uma falha crítica acompanhada de fraquezas não críticas. Já os demais estudos apresentaram confiança muito baixa por apresentarem mais de uma falha crítica, acompanhadas de fraquezas não críticas.

Quanto ao GRADE:

Fratura clínica	() Alta () Moderada (x) Baixa () Muito baixa
Fratura vertebral	() Alta () Moderada (x) Baixa () Muito baixa
Fraturas não vertebrais	() Alta () Moderada (x) Baixa () Muito baixa

PÚBLICO

Documento preparado exclusivamente para avaliação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC)

DMO	(x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Aceitabilidade	() Alta (X) Moderada () Baixa () Muito baixa
Eventos adversos gerais	(x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Segurança	() Alta () Moderada (x) Baixa () Muito baixa
<p>Resumo das informações econômicas:</p> <p>O objetivo da análise econômica foi avaliar, por custo-minimização, a ampliação de uso de romosozumabe no tratamento de mulheres com osteoporose grave e em falha terapêutica, como alternativa a teriparatida. A análise de custo-minimização se justifica pelo fato de ambas as tecnologias possuírem equivalência terapêutica em relação ao desfecho clínico principal, redução de risco de fraturas por fragilidade óssea.</p> <p>A análise desenvolvida, em horizonte temporal de 2 anos, evidencia que o uso de romosozumabe apresenta potencial poupador de recursos financeiros <i>versus</i> teriparatida, na magnitude de R\$ 6,6 mil por paciente, direcionado principalmente pela duração mais curta de tratamento do que seu comparador (12 meses com romosozumabe <i>versus</i> até 24 meses com teriparatida).</p> <p>Para a análise de impacto orçamentário, considerando-se os mesmos parâmetros utilizados pela CONITEC quando da avaliação de teriparatida em 2022, para população elegível feminina que se beneficiaria da tecnologia, a ampliação de uso de romosozumabe gera uma economia proporcional ao aumento da taxa de difusão da tecnologia. Se considerada taxa de difusão padrão de romosozumabe frente à teriparatida, para pacientes femininas, ou seja, adoção gradual da tecnologia, com 30% de taxa de difusão no primeiro ano subsequente à incorporação até atingir 80% de penetração de mercado após 5 anos, a economia chega ao valor acumulado de R\$ 27,7 milhões em 5 anos. Se considerado, para fins ilustrativos, em cenário alternativo, a troca total de teriparatida por romosozumabe, a economia ultrapassaria R\$ 82 milhões de reais acumulados em 5 anos, evidenciando de forma mais exuberante a economia de 25% em custo total de tratamento por paciente apresentada por romosozumabe na avaliação econômica em saúde apresentada pela demandante (análise de custo-minimização).</p>	
<p>Conclusão: De forma geral, pode-se concluir que o conjunto de evidências apresentado justifica a apresentação de uma análise de custo-minimização frente a teriparatida, pois ambas as tecnologias se destinam à mesma população feminina elegível e apresentam resultados de desfechos estatisticamente semelhantes tanto para desfecho clínico principal de eficácia (redução de risco de fraturas) como para desfechos de segurança.</p> <p>Por apresentar <u>custo de tratamento</u> significativamente inferior ao seu comparador teriparatida, a <u>análise econômica</u> conduzida em cenário de custo-minimização evidencia que romosozumabe trata-se de uma estratégia poupadora de recursos financeiros na magnitude de 25% de redução de custos por paciente. Adicionalmente, destaca-se que a <i>terapia mais curta</i> (12 meses com romosozumabe <i>versus</i> 24 meses com teriparatida) e a <i>posologia mais espaçada</i> (doses mensais por 1 ano em terapia finita com romosozumabe <i>versus</i> doses diárias com teriparatida por 2 anos de tratamento) também agregam valor ao pleito de</p>	

PÚBLICO

Documento preparado exclusivamente para avaliação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC)

ampliação de uso, já que esses dois critérios podem potencializar *melhor adesão* ao tratamento por parte dos pacientes e suscitar acompanhamento mais fácil por parte das assistências farmacêuticas do país.

Em termos de impacto orçamentário, a economia proporcionada por romosozumabe é diretamente proporcional ao aumento da taxa de difusão da tecnologia. Se considerada, por exemplo, uma taxa de difusão padrão de romosozumabe frente à teriparatida, a economia chega ao patamar de R\$ 27,7 milhões em 5 anos.

PÚBLICO

Documento preparado exclusivamente para avaliação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC)

Sumário

Lista de tabelas.....	11
Lista de figuras	14
Lista de siglas e abreviações.....	16
CONTEXTO.....	18
1.1 Objetivo do parecer	18
1.2 Motivação para a elaboração do parecer técnico-científico	18
DESCRIÇÃO DA DOENÇA RELACIONADA À UTILIZAÇÃO DA TECNOLOGIA.....	21
2.1 Visão geral da osteoporose, epidemiologia e fatores de risco	21
2.2 Impacto da doença.....	22
2.3 Diagnóstico e classificação	26
2.4 Tratamento.....	28
2.5 Necessidades médicas não atendidas.....	31
DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA PROPOSTA.....	33
3.1 Posologia e modo de administração	33
3.2 Mecanismo de ação	33
3.3 Precauções, advertências e limitações de uso.....	35
3.4 Preço do medicamento	36
3.5 Posicionamento do medicamento no mercado atual.....	36
DESCRIÇÃO DAS TECNOLOGIAS ALTERNATIVAS	37
EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS.....	38
5.1 Questão do Estudo	38
5.2 Intervenção	38
5.2.1 População	39
5.2.2 Comparação	39
5.3 Estratégia de busca	39

PÚBLICO

Documento preparado exclusivamente para avaliação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC)

5.3.1	Fontes de dados	39
5.3.2	Vocabulário controlado.....	40
5.3.3	Critérios de seleção e exclusão dos artigos.....	43
5.3.4	Revisores	43
5.3.5	Avaliação do risco de viés.....	44
5.3.6	Avaliação da qualidade da evidência	44
5.4	Resultados da busca realizada (eficácia e segurança).....	45
5.4.1	Descrição dos estudos selecionados.....	47
5.4.2	Evidências adicionais.....	67
5.4.3	Análise da qualidade da evidência	109
5.4.4	Resumo das principais características dos estudos incluídos	110
5.4.5	Conclusão domínio clínico.....	115
	PAINEL MCDA COMO AUXILIAR PARA TOMADA DE DECISÃO EM OSTEOPOROSE.....	117
	AVALIAÇÃO ECONÔMICA	119
7.1	Objetivo	119
7.2	População alvo	119
7.3	Desenho do estudo	119
7.4	Horizonte de Tempo.....	120
7.5	Perspectiva	120
7.6	Comparadores	120
7.7	Taxa de desconto	121
7.8	Efetividade.....	121
7.9	Parâmetros do modelo.....	121
7.10	Custos	121

PÚBLICO

Documento preparado exclusivamente para avaliação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC)

7.11	Análise complementar	122
7.12	Análise de sensibilidade	122
7.13	Resultados	122
7.13.1	Análise complementar	123
7.13.2	Análise de sensibilidade	123
7.14	Discussão e conclusão	124
IMPACTO ORÇAMENTÁRIO		124
8.1	Estrutura do modelo	124
8.2	População elegível.....	125
8.3	Curva de adoção/taxa de difusão da tecnologia	129
8.4	Uso de recursos e custos.....	130
8.5	Análise de sensibilidade	131
8.6	Resultados	131
8.6.1	Análise de impacto orçamentário	131
8.6.2	Análise de sensibilidade univariada	133
8.6.3	Conclusão da análise de impacto orçamentário	134
RECOMENDAÇÃO DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS E NACIONAIS		135
CONSIDERAÇÕES FINAIS.....		136
REFERÊNCIAS.....		138
ANEXO 1. DIÁRIO OFICIAL DA UNIÃO - PUBLICAÇÃO REGISTRO EVENITY®		150
ANEXO 2. PREÇO CMED – EVENITY®		151
ANEXO 3. BASES DE DADOS PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS		152
ANEXO 4. ESTUDOS EXCLUÍDOS		153
ANEXO 5. FICHAS DE AVALIAÇÃO DOS ESTUDOS ANALISADOS		154
ANEXO 6. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA – GRADE		179

PÚBLICO

Documento preparado exclusivamente para avaliação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC)

Lista de tabelas

Tabela 1. Principais fatores de risco para fraturas osteoporóticas.....	21
Tabela 2. Classificação da OMS de acordo com a DMO.....	26
Tabela 3. Características das tecnologias formadoras ósseas. (93, 126).....	37
Tabela 4. Questão estruturada no formato PICO.	38
Tabela 5. Termos utilizados nas estratégias de busca.	40
Tabela 6. Estratégias de busca.	41
Tabela 7. Instrumentos de avaliação de risco de viés por desenho de estudo.	44
Tabela 8. Estudos incluídos para análise.....	46
Tabela 9. Meta-análise em rede para os desfechos de fratura.	47
Tabela 10. Meta-análise em rede para os desfechos de segurança.	48
Tabela 11. Comparação indireta para fraturas.	48
Tabela 12. Comparação indireta para os meses 12, 24 e 36.....	50
Tabela 13. Comparação indireta para DMO.....	50
Tabela 14. Meta-análise de rede. Ding, 2020. (137)	53
Tabela 15. Meta-análise em rede para os desfechos na prevenção secundária.	55
Tabela 16. Meta-análise de rede para os desfechos avaliados. Tan, 2019. (139)	56
Tabela 17. Desfechos de segurança.	63
Tabela 18. EAs.	72
Tabela 19. Variações médias percentuais a partir do <i>baseline</i> até o mês 12 da DMO e do score T no quadril total, colo femoral e coluna lombar.	75
Tabela 20. Risco de fratura em 12 e 24 meses.....	84
Tabela 21. Desfechos de segurança.	87

PÚBLICO

Documento preparado exclusivamente para avaliação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC)

Tabela 22. Incidência de fraturas em pacientes que receberam placebo ou romosozumabe seguido de denosumabe.	91
Tabela 23. Efeito de romosozumabe nos subgrupos regionais.	93
Tabela 24. Risco de fraturas até o 36º mês de tratamento.	95
Tabela 25. Efeito de romosozumabe <i>versus</i> placebo nos escore T s de > -2,5, > -2,0 e > -1,5 nos meses 12, 24 e 36.....	97
Tabela 26. Incidência de EAs até o 36º mês.....	98
Tabela 27. Características de <i>baseline</i> das pacientes com nova dor nas costas sugestiva de possível fratura vertebral clínica.	103
Tabela 28. Gravidade das fraturas vertebrais clínicas.	104
Tabela 29. Probabilidades de alcançar escore T >-2,5.	107
Tabela 30. Classificação da qualidade das evidências.....	110
Tabela 31. Resumo das revisões sistemáticas com meta-análise incluídas.....	110
Tabela 32. Resumo das revisões sistemáticas com meta-análise incluídas.....	112
Tabela 33. Resumo dos ECRs incluídos.	113
Tabela 34. Custo com os tratamentos.	121
Tabela 35 - Resultados da análise de custo-minimização	122
Tabela 36 - Resultados da análise complementar de custo-minimização	123
Tabela 37 - População elegível estimada nos mesmos parâmetros estabelecidos pela Conitec quando da avaliação de teriparatida.	128
Tabela 38 - Difusão padrão e população tratada.....	129
Tabela 39 - Cenário de difusão lenta.....	130
Tabela 40 - Cenário de troca total de tecnologias	130
Tabela 41 - Parâmetros variados na análise de sensibilidade.....	131
Tabela 42 - Resultados da análise de impacto orçamentário – difusão padrão	132

PÚBLICO

Tabela 43 - Resultados da análise de impacto orçamentário – difusão lenta	132
Tabela 44 - Resultados da análise de impacto orçamentário – troca total de tecnologias	132
Tabela 45. Avaliações de agências de ATS.	135

PÚBLICO

Documento preparado exclusivamente para avaliação da Comissão Nacional de Incorporação de
Tecnologias no SUS (CONITEC)

Lista de figuras

Figura 1. Custos anuais da osteoporose no Brasil. Aziziyeh, 2019. (62)	25
Figura 2. Estratificação de risco de fraturas de pacientes com osteoporose pós menopausa. ...	28
Figura 3. Mecanismo de ação de Evenity® (romosozumabe).	35
Figura 4. Fluxograma de seleção de estudos de eficácia e segurança.	46
Figura 5. Alteração percentual a partir do <i>baseline</i> na DMO da área estudada no quadril total, colo femoral e vértebra lombar avaliado pela absorciometria por raios-X com dupla energia. 59	
Figura 6. Alteração percentual a partir do <i>baseline</i> na DMO volumétrica do quadril total, cortical e trabecular avaliado por tomografia computadorizada quantitativa.	60
Figura 7. Alteração percentual a partir do <i>baseline</i> no P1NP e CTX.	62
Figura 8. 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.....	66
Figura 9. 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.....	67
Figura 10. Incidência de nova fratura vertebral, fratura clínica e fratura não vertebral.	70
Figura 11. Alteração percentual a partir do <i>baseline</i> na DMO na coluna lombar (A) e quadril total (B).	71
Figura 12. Alteração percentual a partir do <i>baseline</i> nos níveis de marcadores de remodelação óssea: P1NP (A) e β -CTX (B).....	71
Figura 13. Porcentagem de pacientes com escore T s alcançados $>-2,5$ e $>-2,0$ no quadril total (A), colo femoral (B) e coluna lombar (C) no décimo segundo mês.	76
Figura 14. Incidência de fratura durante o período de rótulo aberto.	77
Figura 15. Variação da média dos mínimos quadrados de DMO da área estudada ao longo do tempo.	78

PÚBLICO

Documento preparado exclusivamente para avaliação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC)

Figura 16. Variação da média dos mínimos quadrados de DMO volumétrica ao longo do tempo.	79
Figura 17. Variação da média dos mínimos quadrados da força óssea ao longo do tempo.	80
Figura 18. Incidência de nova fratura vertebral.....	83
Figura 19. Primeira fratura clínica em análise de tempo para evento.....	83
Figura 20. Primeira fratura não vertebral em análise de tempo para evento.	83
Figura 21. Variação a partir do <i>baseline</i> da DMO e de marcadores de <i>turnover</i> ósseo.	86
Figura 22. Variação a partir do <i>baseline</i> da DMO na coluna lombar (A) e no quadril total (B). .	89
Figura 23. Incidência de nova fratura vertebral na população total até 12º, 24º e 36º meses..	96
Figura 24. 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.	103
Figura 25. Proporção de pacientes com nova fratura vertebral de acordo com os níveis de gravidade em 12 e 24 meses.....	109
Figura 26 - Resultados da análise de desempenho de romosozumabe x teriparatida	118
Figura 27. Resultados da análise de sensibilidade do custo minimização	123
Figura 28 - Análise de sensibilidade univariada do impacto orçamentário	133
Figura 29. Avaliação do risco de viés segundo <i>Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials</i>	155

PÚBLICO

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	Telopeptídeo 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
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 osteoclástica
OMS	Organização Mundial da Saúde
OR	<i>Odds ratio</i>
OS/BS	Superfície osteóide
OV/BV	Volume osteóide
P1NP	Propeptídeo amino-terminal do procólágeno tipo 1
PCDT	Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas

PÚBLICO

Documento preparado exclusivamente para avaliação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC)

Ps	Tecido ósseo perióstico
SERM	Modulador seletivo do receptor estrogênio
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
TEV	Tromboembolismo venoso
TH	Terapia hormonal
UI	Unidade internacional
W.Th	Espessura da parede óssea

PÚBLICO

Documento preparado exclusivamente para avaliação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC)

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 de mulheres com osteoporose grave e falha terapêutica.

Este parecer tem como objetivo avaliar a eficácia, segurança e economicidade de Evenity® (romosozumabe) para tratamento de mulheres com osteoporose grave e falha terapêutica ao padrão de tratamento do SUS, sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS), em contexto de ampliação de uso. Para as pacientes que falham a terapia padrão no SUS, foi recentemente incorporado o agente anabólico teriparatida, que será o comparador escolhido neste dossiê.

1.2 Motivação para a elaboração do parecer técnico-científico

Romosozumabe encontra-se incorporado ao SUS desde dezembro de 2022 (Portaria SCTIE/MS Nº 166/2022) para um corte populacional de mulheres a partir dos 70 anos que coincidia, na altura, com a mesma população em que a teriparatida, seu comparador ativo, vinha sendo avaliada por esta comissão (dentro de um contexto de atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de Osteoporose).

A teriparatida foi incorporada ao SUS em julho de 2022 (Portaria SCTIE/MS Nº 61/2022), sendo sua indicação de uso ampliada pelo GT de PCDTs da Conitec após dois processos de consulta pública (CONSULTA PÚBLICA SCTIE/MS Nº 63, DE 15 DE SETEMBRO DE 2022 E CONSULTA PÚBLICA SECTICS/MS Nº 6, DE 4 DE ABRIL DE 2023) com aprovação final dentro do novo PCDT de osteoporose em 04/05/2023 durante a 118ª Reunião Ordinária da Conitec, sem nenhum corte etário ou de número determinado de fraturas prévias.

Assim, a presente solicitação de ampliação de uso de romosozumabe se justifica por estar alinhada com a indicação de uso ampliada de seu comparador ativo teriparatida, e as avaliações clínicas e econômicas desenvolvidas no presente dossiê empregam dados clínicos de romosozumabe e teriparatida conforme Revisão Sistemática da Literatura constantes no

PÚBLICO

Documento preparado exclusivamente para avaliação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC)

Parecer Técnico Científico ora apresentado pela demandante, bem como dados e premissas aplicados durante as discussões da atualização do PCDT de osteoporose, incluindo as discussões sobre novas tecnologias em saúde, ao longo dos anos de 2022 (106ª, 109ª, 112ª reuniões ordinárias CONITEC e 11ª reunião extraordinária CONITEC) e 2023 (116ª e 118ª reuniões ordinárias CONITEC).

Ficou entendido, desta forma, inclusive como ponto pacífico nos materiais de referência supracitados, que a terapia com romosozumabe, em comparação à teriparatida, possui segurança e eficácia equivalentes, porém com significativa economicidade, além de conforto posológico e potencial melhor adesão dos pacientes (romosozumabe é alternativa poupadora de recursos financeiros, evidenciada por análise de custo-minimização).

Sendo assim, considerando-se que:

- Ambas as tecnologias são **agentes formadores ósseos** com evidências clínicas equivalentes do ponto de vista estatístico para o desfecho principal de eficácia (redução de risco de fraturas) e para os desfechos de segurança;
- Ambas as tecnologias **possuem as mesmas indicações de bula** aprovadas pela ANVISA para população feminina (tratamento da osteoporose em mulheres na pós-menopausa com alto risco de fratura);
- Romosozumabe constitui-se como **alternativa poupadora de recursos financeiros** em relação à teriparatida, incorporada recentemente ao SUS em população análoga ao dossiê de ampliação de uso ora apresentado;
- Romosozumabe **traz benefícios terapêuticos adicionais** em relação ao seu comparador teriparatida, o que facilita o acompanhamento das pacientes pela rede do SUS e aumenta a adesão dos pacientes ao tratamento, a saber, menor tempo de tratamento (12 meses fixos para romosozumabe vs 24 meses com teriparatida) e posologia mais conveniente (aplicação mensal de romosozumabe vs. diária de seu comparador ativo).

PÚBLICO

Este novo pleito da Amgen Biotecnologia do Brasil objetiva ampliar o uso de romosozumabe para população de mulheres com osteoporose grave¹ e falha terapêutica*² sem, no entanto, estabelecer corte etário ou número pré-determinado de fraturas prévias, tal como está sendo considerado atualmente para a teriparatida.

¹ São consideradas pacientes graves aquelas com um ou mais dos seguintes fatores: fratura nos últimos 12 meses, múltiplas fraturas, fraturas durante tratamento, fraturas em uso de medicamento que altera o metabolismo ósseo, escore T <-3,0 e alto risco de fratura do FRAX. O termo seria equivalente a “pacientes muito alto risco de fratura”, de acordo com entendimento do próprio plenário da CONITEC, durante reuniões de discussão da proposta de atualização de PCDT de Osteoporose, ao longo de 2022 e 2023.

² Falha ao tratamento: a definição da “não resposta” ao tratamento medicamentoso da osteoporose é bastante complexa, uma vez que a proporção de pacientes que não respondem varia de acordo com o agente farmacológico utilizado. Para a maioria dos especialistas, a falha do tratamento pode ser definida por uma diminuição significativa na DMO ou fraturas recorrentes em um paciente em uso regular da terapia. É importante destacar, para o propósito da definição de falha terapêutica, que as fraturas da mão, crânio, dedos, pés e tornozelo não são consideradas fraturas por fragilidade. (ABRASSO, 2022)

Critérios clínicos para falha terapêutica em osteoporose: (ABRASSO, 2022)

1. Presença de duas ou mais fraturas incidentes por fragilidade (trauma com energia menor ou igual à queda da própria altura)
2. Presença de uma fratura incidente com perda significativa de DMO e/ou ausência de redução significativa do CTX ou PINP séricos com uso de agente antirreabsortivo
3. Perda significativa de DMO associada a ausência de redução significativa do CTX sérico ou PINP com agente antirreabsortivo

PÚBLICO

DESCRIÇÃO DA DOENÇA RELACIONADA À UTILIZAÇÃO DA TECNOLOGIA

2.1 Visão geral da osteoporose, epidemiologia e fatores de risco

A osteoporose é uma doença cuja principal característica é a baixa massa óssea acompanhada de deterioração da arquitetura óssea, (1, 2) o que aumenta o risco de fraturas, que são o principal desfecho clínico da doença.(3, 4) Estima-se que a prevalência de fraturas osteoporóticas em mulheres no Brasil seja aproximadamente 11,5%,(5) sendo tais fraturas associadas a um significativo impacto negativo em qualidade de vida e no aumento de morbimortalidade de pacientes, além de elevada carga financeira aos sistemas de saúde. (6)

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

No Brasil, a prevalência da osteoporose pode variar de 6% a 33%, de acordo com a população e variáveis avaliadas.(9) 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).(9) Em mulheres na pós-menopausa, a prevalência atinge 10% das mulheres com 60 anos, 20% das mulheres com 70 anos, 40% das mulheres com 80 anos, e 66% das mulheres com 90 anos no mundo.(7, 10, 11) 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).(3, 5, 12-16)

A Tabela 1 resume os principais fatores de risco para fraturas osteoporóticas.

Tabela 1. Principais fatores de risco para fraturas osteoporóticas.

Baixa DMO (3, 5, 7, 12, 17-19)	<ul style="list-style-type: none">• 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.(7, 17)
Avançar da idade (5, 12, 20-22)	<ul style="list-style-type: none">• Independente da DMO, o risco médio em dez anos de sofrer uma fratura osteoporótica aumenta consideravelmente com a idade de 6,0% em mulheres

PÚBLICO

Documento preparado exclusivamente para avaliação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC)

	com 50 anos para 18,9% em mulheres com 70 anos, até 27,0% em mulheres com 85 anos.(23)
Fratura prévia em qualquer região(17, 18, 20, 21, 24-34)	<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes com fratura prévia tem um risco duas vezes maior de apresentar outra fratura. Este risco é independente da DMO.(17, 19)
Múltiplos fatores de risco para osteoporose versus único fator de risco para osteoporose (35-37)	<ul style="list-style-type: none"> • 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).(35)

Fonte: elaboração própria.

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

2.2 Impacto da doença

Qualidade de vida

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. (19, 38-45) Além disso, estão associadas a morbidade significativa, o que inclui dor e limitações funcionais, levando a redução da qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS). (41, 42) 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.(46, 47)

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.(48, 49) 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. (11, 50)

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. (46, 47)

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. (41, 51,

PÚBLICO

52) 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.(51) 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.(53)

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.(10)

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. (4, 9)

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. (54)

Um outro estudo conduzido por Junior *et al.*, 2018 (55), 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. (55) De fato, a tensão, preocupação e ansiedade são frequentes em pacientes diagnosticados com osteoporose que apresentam medo de quedas. (49)

Mortalidade

Indivíduos que sofreram fratura osteoporótica possuem maior risco de mortalidade que a população em geral. (31, 56-59) 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]). (56)

PÚBLICO

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.(31, 57, 60) 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. (11, 41, 60)

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.(9) Ainda, estima-se que a mortalidade durante a hospitalização por fraturas de quadril no país gire em torno de 7,5%. (61)

Carga econômica

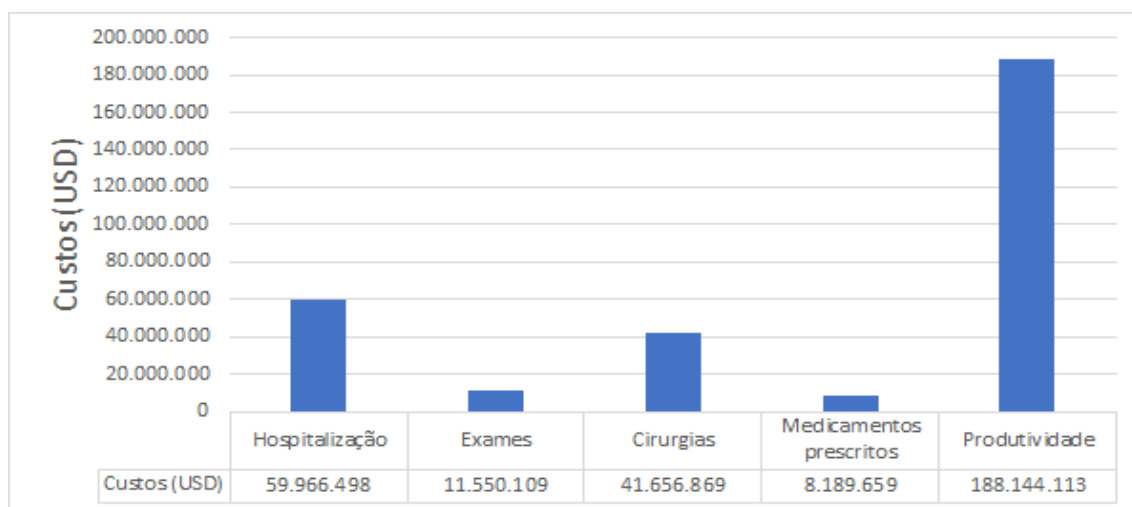
Pacientes com osteoporose pós-menopausa estão sob alto risco de fraturas incapacitantes, que são associadas a alta mortalidade, uso prolongado de cuidados médicos e altos custos. Em estudo transversal conduzido no Brasil baseado em dados do Ministério da Saúde, estimou-se que o custo direto com a osteoporose foi de aproximadamente R\$ 97 milhões em 2010. Neste estudo, os procedimentos cirúrgicos relacionados a fraturas foram os principais responsáveis pelos custos diretos, aproximadamente R\$ 73 milhões. Ainda, mulheres foram responsáveis por 74% dos custos diretos e homens por 26%. (43)

Um estudo conduzido por Aziziyeh et al., 2019 (62), 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. (62)

PÚBLICO

Figura 1. Custos anuais da osteoporose no Brasil. Aziziyeh, 2019. (62)



Adaptado de Aziziyeh et al. 2019. (62)

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) Quase todos os casos de fratura de quadril e entre 9% e 33% dos casos de fratura vertebral necessitam de hospitalização.(41, 48)

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 R\$ 3.064,76 (IC 95%: 2.817,63 a 3.463,98) em 2010. (63)

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.(64, 65)

Mais recentemente, uma análise por microcusteio foi publicada com os custos médicos diretos associados às fraturas por fragilidade no SUS. (66) Nesse estudo, o custo final foi em média de R\$ 5.612,13 por paciente para o tratamento cirúrgico da fratura de fêmur proximal no SUS. Já o custo final médio por paciente do tratamento cirúrgico de fratura do terço distal do rádio foi de R\$ 1.405,23, enquanto o tratamento conservador foi em média de R\$ 661,53 por paciente. Por fim, os custos finais médios para os tratamentos cirúrgico e conservador das fraturas vertebrais foram de R\$ 9.775,56 e R\$ 1.165,93 por paciente, respectivamente.

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

PÚBLICO

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.(67)

2.3 Diagnóstico e classificação

O diagnóstico da osteoporose pode ser realizado com base em evidência de fratura por fragilidade ou por avaliação da DMO, sendo esta última avaliada por meio de densitometria óssea de fêmur total, coluna lombar, colo do fêmur, ou terço médio do rádio.(68)

A densitometria óssea (expressa em g/cm²) do paciente é comparada à de indivíduos adultos jovens saudáveis do mesmo sexo, obtendo-se assim o escore T (Tabela 2). A diferença entre a DMO do paciente e a do indivíduo saudável é expressa por DPs acima ou abaixo do valor de comparação. No geral, um DP é o equivalente de 10% a 15% do valor da DMO em g/cm².(68, 69)

Tabela 2. Classificação da OMS de acordo com a DMO.

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	≤2,5 DP de uma mulher adulta jovem da população de referência	T-score em -2,5 ou abaixo
Osteoporose estabelecida ou grave	≤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

Cosman, 2014 e OMS, 2007. (1, 70) 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

PÚBLICO

Documento preparado exclusivamente para avaliação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC)

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. (68)

Classificação do risco de fraturas

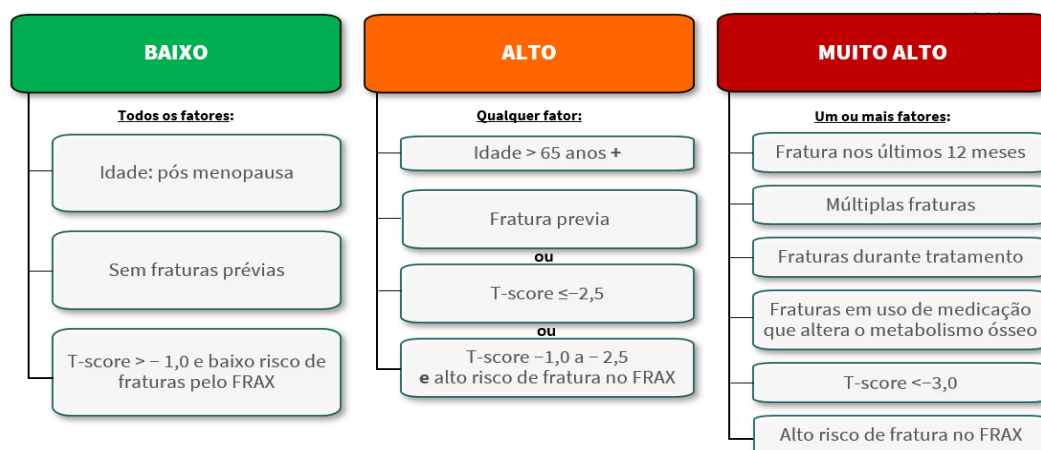
Dado que a fraturas são um importante desfecho clínico da osteoporose, a *University of Sheffield* desenvolveu uma ferramenta preditora do risco de fraturas osteoporóticas clínicas capaz de estimar a probabilidade de fraturas osteoporóticas maiores e no quadril em dez anos. Tal ferramenta se chama FRAX® e seu uso é recomendado pela *International Osteoporosis Foundation* e pela *European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis*. (71, 72) O FRAX® utiliza informações de DMO (não essencial), idade, sexo, histórico de fratura, uso de corticosteroides, índice de massa corporal, histórico de pais com fratura de quadril, tabagismo, ingestão de álcool, artrite reumatoide e outras condições secundárias atribuídas a perda óssea. (73)

Tal ferramenta divide as pacientes na pós-menopausa em baixo, alto e muito alto risco e é útil para definição de tratamento. (71) A ferramenta adaptada para o Brasil encontra-se disponível no site da Associação Brasileira de Avaliação Óssea e Osteometabolismo (ABRASSO). (74)

A classificação de risco de fraturas se dá de acordo com a Figura 2, proposta pelos principais *guidelines* da AACE (*American Association Clinical Endocrinologists*), IOF/ESCEO e *Endocrinology Society*. (24, 71, 75, 76)

PÚBLICO

Figura 2. Estratificação de risco de fraturas de pacientes com osteoporose pós menopausa.



Adaptado de Camacho, 2020; Shoback, 2020; Eastell, 2019; Kanis, 2020. (24, 71, 75, 76)

Adicionalmente, a versão mais recente do PCDT de osteoporose, (68) cuja discussão final pela CONITEC ocorreu em 4 de maio de 2023 (ainda aguardando publicação oficial em DOU), classifica os pacientes pelo risco de fratura da seguinte forma:

- Risco baixo - sem diagnóstico de osteoporose ou fatores de risco adicionais e, portanto, sem necessidade de tratamento farmacológico;
- Risco moderado - osteopenia, apesar de não possuir diagnóstico de osteoporose;
- Risco alto - diagnóstico de osteoporose, seja por escore FRAX de alto risco, seja por níveis densitométricos ou ainda pela presença de uma fratura maior por fragilidade óssea, porém esta última não podendo ser uma fratura recente (< 2 anos);
- Risco muito alto - diagnóstico de fratura recente (< 2 anos) ou ainda um risco iminente de fratura.

2.4 Tratamento

Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – 2023 (aguardando publicação final)³

O PCDT para osteoporose (68), do Ministério da Saúde, aprovado em maio de 2023, contempla as seguintes terapias para o tratamento farmacológico da osteoporose:

- Ácido zoledrônico: solução injetável de 5 mg/100mL;

³ As informações referentes ao novo PCDT de osteoporose foram retiradas do sítio eletrônico oficial da CONITEC, bem como os vídeos informativos das discussões do grupo técnico e documentos disponibilizados para consulta pública à sociedade.

- Alendronato sódico: comprimidos de 10 e 70 mg;
- Calcitonina: spray nasal com 200 UI/dose;
- Calcitriol: cápsula mole de 0,25 mcg;
- Carbonato de cálcio + colecalciferol: comprimidos de 1.250 mg (equivalente a 500 mg de cálcio elementar) + 200 UI ou 400 UI; comprimidos de 1.500 mg (equivalente a 600 mg de cálcio) + 400 UI;
- Cloridrato de raloxifeno: comprimidos de 60 mg;
- Estrogênios conjugados: comprimidos de 0,3 mg;
- Pamidronato dissódico: pó para solução injetável de 60 mg;
- Risedronato sódico: comprimidos de 35 mg;
- Romosozumabe: solução injetável de 90 mg/mL em seringas com 1,17 mL;
- Teriparatida: solução injetável de 20 mcg.

O paciente diagnosticado com osteoporose inicia seu tratamento com bisfosfonatos orais (alendronato ou risedronato) ou injetáveis (ácido zoledrônico ou pamidronato) associado a cálcio e colecalciferol. A escolha pela via de administração depende da tolerância gastrointestinal e da dificuldade de deglutição de cada paciente. Caso haja falha terapêutica ou intolerância aos bisfosfonatos, é necessário avaliar a situação clínica do paciente. A partir daí, a escolha do tratamento seguinte depende de diversos critérios. (26)

No caso de agentes formadores ou anabólicos ósseos (romosozumabe e teriparatida) sua indicação de uso ficou restrita a falha terapêutica, com condicionantes definidos pelo novo PCDT. (68)

- No caso de romosozumabe, a recomendação de uso no PCDT segue a recomendação de incorporação da CONITEC de 05/12/2022, especificamente para mulheres na pós-menopausa, com osteoporose grave, a partir dos 70 anos e duas ou mais fraturas;
- No caso de teriparatida, a recomendação de uso ficou mais abrangente, para pacientes de ambos os sexos com osteoporose grave e falha terapêutica, sem corte etário.

Sociedade Brasileira de Endocrino Metabolismo (SBEM) e da Associação Brasileira de Saúde Óssea e Osteometabolismo (ABRASSO) (77)

Grupo misto composto de integrantes das duas sociedades de especialistas em osteometabolismo que compuseram em 2022 um consenso nacional com base em diretrizes internacionais.

PÚBLICO

Documento preparado exclusivamente para avaliação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC)

Dispõem sobre definições e gestão de risco muito alto de fratura em mulheres na pós-menopausa previamente tratadas com bisfosfonatos, recomendando “switch” para agentes anabólicos (preferencialmente romosozumabe^{*4}) desde que tenham adesão adequada ao tratamento anterior, sem causas secundárias de osteoporose, mas que continuaram a perder massa óssea E sofrem fratura OU apresentam duas ou mais fraturas, por exemplo.

Adicionalmente, dispõem a respeito de pacientes com doença renal grave, indicando não haver contraindicações de uso de romosozumabe nestes pacientes.

American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology – 2020
(76)

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 muito alto risco de fraturas o Guideline recomenda o uso de formadores ósseos nos seguintes casos :

- Fraturas nos últimos 12 meses,
- Fraturas em vigência de tratamento;
- Múltiplas Fraturas,
- Fraturas no curso de tratamentos que levam a perda de massa óssea,
- T-Score menor ou igual a -3.0
- Muito alto risco de fratura no FRAX
- Alto risco de queda

Nestes casos, é recomendada terapia com formadores ósseos (dentre eles o romosozumabe por um ano - 12 meses), seguida de terapia sequencial oral ou injetável com agente antirreabsortivo.

⁴ Exceto pacientes com osteoporose induzida por glicocorticóides (GC)

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.

Para pacientes com osteoporose grave (T-score <-2,5 e fraturas) ou múltiplas fraturas vertebrais, esta diretriz considera o uso de drogas mais potentes como o romosozumabe (terapia por até 12 meses) e teriparatida (terapia por até 24 meses).

2.5 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.(6, 78, 79) Assim, há uma necessidade de aumento do conhecimento sobre a doença e intervenções utilizadas para o seu tratamento. (20, 80-82)

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. (26) 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.

Digno de nota, entretanto, é que medicamentos antirreabsortivos (tais como bisfosfonatos e raloxifeno, por exemplo) apresentam efeito limitado no ganho de DMO de ossos corticais. (83) Outra limitação refere-se à adesão no tratamento, uma vez que menos da metade dos pacientes em uso de bisfosfonatos orais se mantem persistentes a terapia após um ano, e com taxas ainda menores após dois anos de tratamento.(84-87) 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. (88) A baixa persistência reduz o efeito farmacológico dos medicamentos, reduzindo o ganho de DMO e aumentando o risco de fraturas. (89-91) Pacientes que não são persistentes ao tratamento da osteoporose tem um risco cerca de 40% maior de fratura de quadril que aqueles persistentes. (92)

Desta forma, considerando que:

PÚBLICO

- Romosozumabe já se encontra recomendado no novo PCDT de osteoporose para pacientes em falha terapêutica, mas com faixa etária restrita (>70 anos);
- A posologia de romosozumabe é mais espaçada em comparação a teriparatida (tratamento mensal por 12 meses versus diário por 24 meses, respectivamente), trazendo possibilidade de maior comodidade posológica;
- Apesar de romosozumabe e teriparatida possuírem mecanismos de ação diferentes, entregam resultados terapêuticos comparáveis, razão pela qual a primeira decisão de incorporação de romosozumabe, em dezembro de 2022, se perfez a partir de análise de custo-minimização.

A Amgen Biotecnologia do Brasil propõe ampliação do uso de Evenity® (romosozumabe), para tratamento da osteoporose grave em mulheres com osteoporose grave e falha terapêutica, expandindo sua indicação anteriormente aprovada por esta comissão, alternativamente à teriparatida, sem corte etário ou de número de fraturas prévias, já que seu uso traz benefício econômico-financeiro significativo para a administração pública, tendo como base sua característica custo-minimizadora *versus* teriparatida.

PÚBLICO

Documento preparado exclusivamente para avaliação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC)

DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA PROPOSTA

Evenity® (romosozumabe) é um imunobiológico anabólico ósseo, ou agente formador ósseo, que inibe a esclerostina e produz efeito duplo sobre os ossos: aumenta a ação dos osteoblastos, formando ossos, enquanto diminui a ação dos osteoclastos, reduzindo a reabsorção óssea.

Foi registrado na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) em 2020 e está 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. (93)

No cenário internacional, Evenity® (romosozumabe) também possui registro no *Food and Drug Administration* (FDA) e na *European Medicines Agency* (EMA) desde 2019. (94, 95)

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.(93)

3.2 Mecanismo de ação

O romosozumabe é um imunobiológico, ou seja, 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. (93)

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 limita o acréscimo à massa óssea. (96-101) 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

PÚBLICO

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. (101-103)

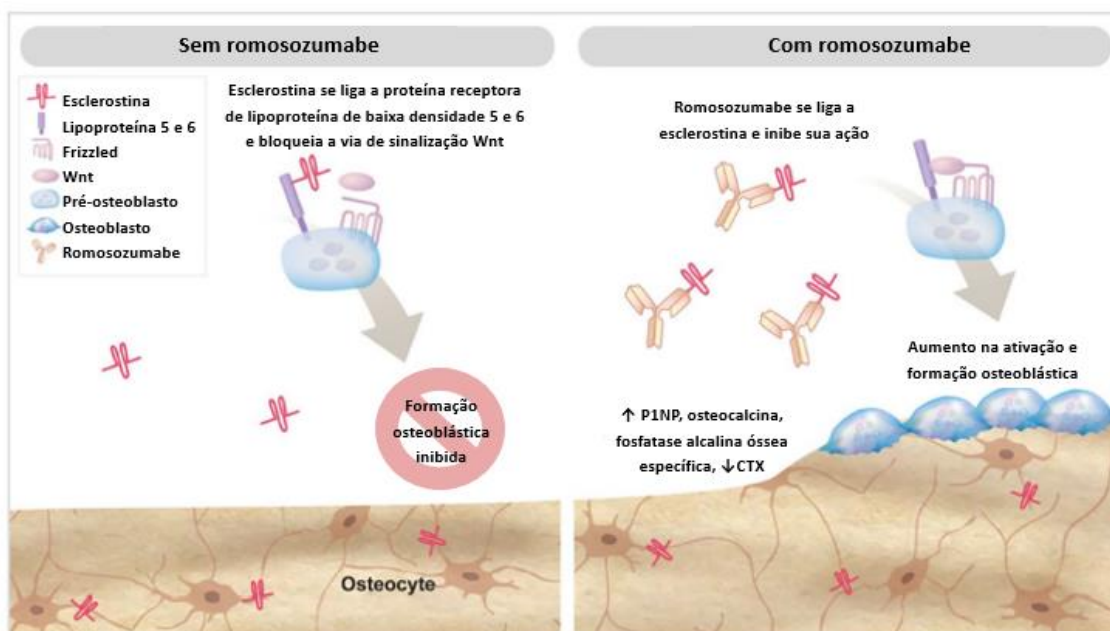
A esclerostina é produzida pelos osteócitos e é um regulador negativo da via de sinalização Wnt. Ela inibe o desenvolvimento e a atividade dos osteoblastos ao se ligar ao domínio extracelular de LRP5/6, que seria ocupado por Wnt. Esta ação provoca diminuição na sinalização Wnt e limita o acúmulo de massa óssea. (101)

Indivíduos com deficiências genéticas na expressão de esclerostina têm alta massa óssea e DMO em todo o esqueleto e são mais resistentes a fraturas. (104, 105) 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).(106-109) 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. (110, 111)

Evenity® (romosozumabe) aumenta a formação óssea (Figura 3), 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. (93, 108, 112, 113)

PÚBLICO

Figura 3. Mecanismo de ação de Evenity® (romosozumabe).



Adaptado de Padhi, 2014.(114) P1NP: propeptídeo amino-terminal do procólágeno tipo 1; CTX: telopeptídeo C-terminal do colágeno tipo I.

3.3 Precauções, advertências e limitações de uso

O maior aumento e a maior duração do aumento da P1NP acima da linha de base são observados no primeiro ano de tratamento com romosozumabe. Além disso, os maiores aumentos na DMO são observados no primeiro ano de tratamento com romosozumabe, com ganhos mais lentos observados a partir de então. (115). Portanto, recomenda-se que a duração do tratamento com Evenity® (romosozumabe) deve ser de 12 meses. Após esse período, deve-se seguir com a terapia continuada com um agente antirreabsortivo. (93)

Evenity® (romosozumabe) 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. (93)

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. (93) Tais informações são oriundas dos dados de segurança do estudo ARCH (116, 117), em que se observou maior incidência de MACE nos pacientes que receberam romosozumabe em comparação àqueles que receberam alendronato.

PÚBLICO

Documento preparado exclusivamente para avaliação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC)

Outros estudos que avaliaram o uso de romosozumabe, no entanto, não identificaram aumento de risco cardiovascular com o tratamento. (118-123) 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\$ 1.646,76 (mil seiscentos e quarenta e seis reais e setenta e seis centavos) por dose, que se perfaz com 01 (uma) caixa contendo duas seringas de 90mg/ml x 1,17ml, a serem administradas concomitantemente, ou seja, a apresentação contempla 1 (um) uso mensal. A proposta de preço corresponde ao mesmo preço ofertado anteriormente para a incorporação do romosozumabe em novembro de 2022, considerando-se incidência de 18% de ICMS (Lista Negativa).

3.5 Posicionamento do medicamento no mercado atual

Internacionalmente, Evenity® (romosozumabe) está recomendado pelo *guideline* da *American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology* pelo o *guideline* da *Endocrine Society* (76) e por recente consenso nacional, publicado em outubro de 2022 em simultâneo por duas sociedades de especialistas em osteometabolismo, a Sociedade Brasileira de Endocrino Metabolismo (SBEM) e da Associação Brasileira de Saúde Óssea e Osteometabolismo (ABRASSO) (77), tanto para mulheres previamente tratadas com drogas bisfosfonadas como para pacientes sem tratamento prévio.

O produto encontra-se recomendado para incorporação pela CONITEC desde dezembro de 2022 para mulheres a partir de 70 anos (124). É o único medicamento incorporado pela ANS como agente imunobiológico para osteoporose grave, presente no Rol da ANS (DUT 65.15) desde fevereiro de 2023 (125), para a mesma população.

PÚBLICO

DESCRIÇÃO DAS TECNOLOGIAS ALTERNATIVAS

Há oportunidade de ampliação de uso ou expansão de indicação de romosozumabe prevista no PCDT de osteoporose de 2023 tendo como base cenário de custo-minimização versus teriparatida, que está indicada para pacientes com alto risco de fratura, pós falha.

A Tabela 3 resume as principais características das duas tecnologias em saúde, ambos anabólicos ósseos.

Tabela 3. Características das tecnologias formadoras ósseas. (93, 126)

Classe	Fármaco	Apresentação	Indicações
Agentes formadores de osso	Romosozumabe	Solução injetável 90 mg/mL	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.
Agentes formadores de osso	Teriparatida	Solução injetável 250 mcg/mL	Tratamento da osteoporose com alto risco para fraturas tanto em mulheres na pós-menopausa como em homens. O alto risco para fraturas inclui uma história de fratura osteoporótica, ou a presença de múltiplos fatores de risco para fraturas, ou falha ao tratamento prévio para osteoporose conforme decisão médica. Também é indicado para o tratamento da osteoporose associada à terapia sistêmica com glicocorticoides, tanto em homens quanto em mulheres.

PÚBLICO

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 com as opções hoje disponíveis no SUS.

Tabela 4. Questão estruturada no formato PICO.

P - População	Mulheres na pós menopausa com osteoporose grave e falha terapêutica ao padrão de tratamento do SUS (exceto teriparatida)
I - Intervenção	Romosozumabe
C – Comparação	Teriparatida
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 mulheres na pós menopausa com osteoporose grave⁵ e em falha terapêutica, como alternativa à teriparatida?

5.2 Intervenção

Romosozumabe.

⁵ A revisão foi conduzida considerando-se como pacientes graves as pacientes em alto risco e muito alto risco. Destaca-se que encontramos entre os critérios descritos na busca ora realizada os mesmos critérios aplicados pela CONITEC para a análise de teriparatida: “pacientes de ambos os sexos que apresentaram falha ao tratamento com bisfosfonatos, com alto risco de fratura calculado pelo FRAX, com T-escore menor ou igual a -3,0 DP e/ou com fraturas vertebral ou não vertebral por fragilidade óssea”. Dessa forma, a utilização da nomenclatura “osteoporose grave” ou “paciente em risco alto ou risco muito alto”, neste contexto, resulta na mesma população e atenderia a necessidade de levantamento de evidências para o presente pleito de ampliação de uso.

PÚBLICO

5.2.1 População

Mulheres com osteoporose grave⁶ e falha terapêutica. (24, 71, 75, 76)

5.2.2 Comparação

Foi selecionado como comparador de interesse a teriparatida, recentemente incorporada ao SUS em julho de 2022 (PORTARIA SCTIE/MS Nº 62/ 2022) para tratamento de pacientes com osteoporose grave e falha terapêutica, sem restrição etária ou de gênero.

O foco deste pleito é a ampliação de uso de romosozumabe em cenário atualmente atendido pela teriparatida. Porém, de forma a apresentar o programa clínico completo de romosozumabe, evidências encontradas por esta busca com outros comparadores serão descritas na seção de “Evidências Adicionais”.

5.3 Estratégia de busca

5.3.1 Fontes de dados

Buscou-se por revisões sistemáticas com ou sem meta-análise e ensaios clínicos randomizados (ECRs), que avaliaram o romosozumabe no tratamento de osteoporose grave e falha terapêutica ao padrão de tratamento do SUS (exceto teriparatida, que foi considerada na revisão como comparador direto para a mesma população de interesse). As buscas eletrônicas foram realizadas até maio de 2023 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

⁶ Foram consideradas *pacientes graves* aquelas com um ou mais dos seguintes fatores: fratura nos últimos 12 meses, múltiplas fraturas, fraturas durante tratamento, fraturas em uso de medicamento que altera o metabolismo ósseo, escore T <-3,0 e alto risco de fratura do FRAX.

complementadas por buscas manuais de referências bibliográficas e *abstracts* de publicações selecionadas.

5.3.2 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 o comparador selecionado (teriparatida) seria feita após leitura das publicações. As estratégias de buscas encontram-se descritas na Tabela 6.

Tabela 5. Termos utilizados nas estratégias de busca.

Base	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 "Post-menopausal Period" OR "Post menopausal Period"	
	#3 #1 OR #2	#8 "romosozumab" OR "AMG 785" OR "AMG785" OR "AMG-785" OR "evenity" OR "romosozumab-aqqg" OR "CDP7851"
	#4 MeSH descriptor: [Osteoporosis, Postmenopausal] explode all trees	#9 #7 AND #8
	#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	
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")	

PÚBLICO

LILACS	(“Osteoporosis, Postmenopausal”	OR
	“Perimenopausal Bone Loss”	OR
	“Perimenopausal Bone Losses”	OR
	“Post-Menopausal Osteoporoses”	OR
	“Post-Menopausal Osteoporosis”	OR
	“Postmenopausal Bone Loss”	OR
	“Postmenopausal Bone Losses”	OR
	“Postmenopausal Osteoporoses”	OR
	“Postmenopausal Osteoporosis”	OR
	“Postmenopause”	OR
	“Post menopausal”	OR
	“romosozumab-aqqg”	OR
	“CDP7851”)
	Period”	OR
	“Post Menopause”	OR

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

EMBASE	'postmenopause'/exp	OR	'post menopause'
	OR	'postmenopausal female'	OR
	'postmenopausal	period'	OR
	'postmenopausal	women'	OR
	'postmenopause'	OR	'postmenopause
	osteoporosis'/exp	OR	'osteoporosis, 'romosozumab'/exp
	OR	'amg 785'	OR
	postmenopausal'	OR	'post-menopausal bone 'amg785'
	OR	'cdp 7851'	OR
	'cdp7851'	OR	loss'
	OR	'post-menopausal osteoporosis'	OR
	'evenity'	OR	'romosozumab'
	OR	'post-menopause bone loss'	OR
	'post-'romosozumab aqqg'	OR	'romosozumab-

Fonte: elaboração própria. 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”))

PÚBLICO

Documento preparado exclusivamente para avaliação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC)

AND ("romosozumab" [Supplementary Concept] OR "AMG 785" OR "AMG785" OR "AMG-785" OR "evenity" OR "romosozumab-aqqg" OR "CDP7851"))

Resultados: 104 títulos.

LILACS

- BUSCA SIMPLES**

("Osteoporosis, Postmenopausal" OR "Perimenopausal Bone Loss" OR "Perimenopausal Bone Losses" OR "Post-Menopausal Osteoporosis" OR "Post-Menopausal Osteoporosis" OR "Postmenopausal Bone Loss" OR "Postmenopausal Bone Losses" OR "Postmenopausal Osteoporosis" OR "Postmenopausal Osteoporosis" OR "Postmenopause" OR "Post menopausal Period" OR "Post Menopause" OR "Postmenopausal 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 Osteoporosis" 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

PÚBLICO

Documento preparado exclusivamente para avaliação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC)

'cdp 7851' OR 'cdp7851' OR 'evenity' OR 'romosozumab' OR 'romosozumab aqgg' OR 'romosozumab-aqgg' OR 'sclerostin ab')

Resultados: 461 títulos.

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

5.3.3 Critérios de seleção e exclusão dos artigos

Critérios de Inclusão

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 em muito alto risco de fratura por fragilidade, e em falha terapêutica ou intolerância aos bisfosfonatos em uso de romosozumabe.
- Braço comparador teriparatida.

Critérios de exclusão

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).

5.3.4 Revisores

Dois revisores realizaram a busca nas bases de dados utilizando a estratégia previamente definida e selecionaram os estudos para inclusão na revisão. Foram realizadas duas etapas de seleção, sendo em uma considerados títulos e resumos e a segunda o texto completo. 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.

Ainda, a extração também foi realizada por dois revisores, sendo as divergências solucionadas após consulta a um terceiro revisor. Os dados coletados nessa etapa envolveram as seguintes variáveis: autor, ano, países em que o estudo foi conduzido (não aplicável para revisões sistemáticas), desenho do estudo, população, intervenção, comparações, desfechos

PÚBLICO

Documento preparado exclusivamente para avaliação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC)

principais, resultados e limitações. A síntese dos dados extraídos foi realizada de forma narrativa.

A seleção e a extração foram realizadas no programa Microsoft® Excel®.

5.3.5 Avaliação do risco de viés

De acordo com as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde (127), os estudos incluídos na revisão foram analisados de acordo com cada questionário recomendado por tipo de estudo, permitindo a avaliação sistemática na identificação de potenciais vieses e seus impactos na conclusão do estudo. (Tabela 7).

A avaliação do risco de viés foi realizada por dois revisores, sendo as divergências solucionadas após consulta a um terceiro revisor. As fichas de avaliação do risco de viés encontram-se no Anexo 5 deste documento.

Tabela 7. Instrumentos de avaliação de risco de viés por desenho de estudo.

Desenho de estudo	Ferramenta
Revisão sistemática	AMSTAR-2 (128)
ECRs	<i>Cochrane Risk of Bias Tool for Randomized Controlled Trials – versão 2.0 (RoB 2.0)</i> (129)
Estudos observacionais - coorte com grupo comparador	Newcastle-Ottawa para coorte (130)
	<i>Risk Of Bias In Non-randomised Studies - of Interventions (ROBINS-1)</i> (131)
Estudos quasi-experimentais	<i>Joanna Briggs Institute (JBI) Critical Appraisal Checklist for quasi-experimental studies</i> (132)
Estudos observacionais – coorte sem comparador	<i>Joanna Briggs Institute (JBI) Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies</i> (133)

Fonte: elaboração própria. ECR: ensaio clínico randomizado.

5.3.6 Avaliação da qualidade da evidência

Ainda segundo as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde (127), sugere-se a ponderação de outros aspectos que podem

PÚBLICO

Documento preparado exclusivamente para avaliação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC)

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). A avaliação da qualidade ou “força” da evidência” foi realizada por dois revisores, sendo as divergências solucionadas após consulta a um terceiro revisor.

5.4 Resultados da busca realizada (eficácia e segurança)

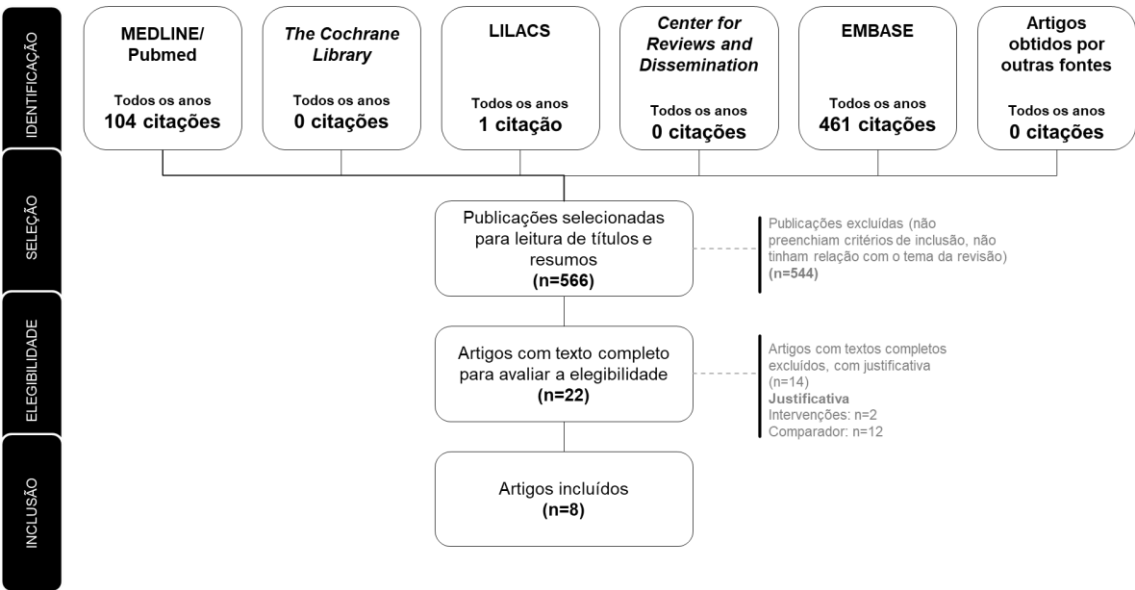
Após a realização da estratégia de busca nas bases de dados, 566 citações (incluindo duplicatas) foram localizadas. Aplicados os critérios de elegibilidade, dois revisores selecionaram 22 citações para leitura na íntegra. Destas, 8 citações foram selecionadas e incluídas na revisão, sendo 6 revisões sistemáticas com metanálise, 1 ECR e 1 análise post-hoc do ECR incluído. (Figura 4;Tabela 8)

Os resultados encontram-se descritos ao longo do texto. Os resumos dos estudos estão apresentados na Tabela 31, na Tabela 32 e na Tabela 33.

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

Evidências adicionais originalmente excluídas por motivos de comparador foram organizadas e descritas em seção específica para evidenciar o programa de desenvolvimento científico de romosozumabe frente a outros comparadores que atualmente se encontram também no SUS.

Figura 4. Fluxograma de seleção de estudos de eficácia e segurança.



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

Tabela 8. Estudos incluídos para análise.

Autor	Tipo de estudo	Publicação	Ano	Referência
Handel <i>et al.</i>	RS	<i>BMJ</i>	2023	(134)
Albert <i>et al.</i>	RS	<i>Endocrine Practice</i>	2021	(135)
Willems <i>et al.</i>	RS	<i>Clinical Therapeutics</i>	2022	(136)
Ding <i>et al.</i>	RS	<i>Osteoporosis International</i>	2020	(137)
Takada <i>et al.</i>	ECR	<i>Journal of Bone and Mineral Metabolism</i>	2020	(138)
Tan <i>et al.</i>	RS	<i>Menopause</i>	2019	(139)
Wen	RS	<i>PLoS One</i>	2020	(140)
Langdahl <i>et al.</i>	ECR	<i>Lancet</i>	2017	(141)

Fonte: elaboração própria.

PÚBLICO

Documento preparado exclusivamente para avaliação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC)

5.4.1 Descrição dos estudos selecionados

REVISÕES SISTEMÁTICAS COM META-ANÁLISE

Handel, 2023 (134)

Handel *et al.*, 2023, conduziram uma revisão sistemática com meta-análise em rede com o objetivo de avaliar os efeitos de medicamentos antiosteoporose no risco de fraturas.

Para isso, uma busca foi conduzida nas bases Medline, Embase via Ovid, e *Cochrane Central Register of Controlled Trials*, até novembro de 2021, Foram incluídos ECRs que avaliaram mulheres na pós-menopausa, e que avaliaram intervenções direcionadas para DMO e fraturas. As intervenções avaliadas foram os bisfosfonatos (risedronato, alendronato, ibandronato, zolendronato), denosumabe, moduladores seletivos dos receptores de estrogênio (raloxifeno, bazedoxifeno, bazedoxifeno conjugado com estrogênio), agonistas do receptor do hormônio paratireoideano (teriparatida, abaloparatida⁷) e romosozumabe. Os desfechos primários foram as fraturas clínicas e os secundários as fraturas vertebrais, fraturas não-vertebrais, fraturas de quadril e fraturas osteoporóticas maiores. Ainda, também foram avaliados desfechos de mortalidade por todas as causas, e segurança.

Assim, foram incluídos 161 artigos que reportaram 69 ECRs. A avaliação de qualidade pelo GRADE indicou qualidade moderada a baixa para todos os desfechos individuais. Isso se justificou principalmente pelo alto risco de viés e pela imprecisão.

A comparação de romosozumabe e teriparatida não resultou em diferenças estatísticas dentro dos desfechos avaliados. (Tabela 9;Tabela 10)

Tabela 9. Meta-análise em rede para os desfechos de fratura.

Tratamentos – OR (IC 95%)	Fraturas clínicas	Fraturas vertebrais	Fraturas de quadril	Fraturas osteoporóticas maiores
Agonistas do receptor do hormônio paratireoideano vs. romosozumabe	0,84 (0,59 a 1,21)	0,82 (0,50 a 1,35)	1,00 (0,45 a 2,22)	1,00 (0,50 a 1,98)

⁷ Não disponível no Brasil

Fonte: Handel, 2023. (134) OR: *odds ratio*; IC: intervalo de confiança. Valores em negrito apresentaram significância estatística. Valores maiores que 1,0 favorecem o segundo tratamento.

Tabela 10. Meta-análise em rede para os desfechos de segurança.

Tratamentos – OR (IC 95%)	EAs	EAs graves	cardiovasculares	Mortalidade por todas as causas
Agonistas do receptor do hormônio paratireoideano vs. romosozumabe	0,92 (0,73 a 1,16)	0,67 (0,34 a 1,33)		1,13 (0,64 a 1,98)

Fonte: Handel, 2023. (134) OR: *odds ratio*; IC: intervalo de confiança; EA: evento adverso. Valores em negrito apresentaram significância estatística. Valores maiores que 1,0 favorecem o segundo tratamento.

Albert, 2021 (135)

Albert *et al.*, 2021, conduziram uma revisão sistemática com meta-análise com o objetivo de avaliar o uso de fármacos antiosteoporose frente aos controles na redução do risco de fraturas de quadril e vertebrais.

Para tal, foi conduzida uma busca no PubMed até janeiro de 2018. Foram incluídos ECRs que avaliaram mulheres com osteoporose na pós-menopausa em tratamento com antiosteoporóticos aprovados. Além disso, os estudos deveriam apresentar dados de taxas de fraturas vertebrais e de quadril.

Foram incluídos 24 ECRs. Nas comparações indiretas frente a teriparatida, os resultados foram apresentados apenas como p-valor, sendo possível observar que não houve diferença estatística entre os dois comparadores, podendo concluir que não houve superioridade de um medicamento *versus* o outro. (Tabela 11). Os autores justificaram essa ausência de significância, que ocorreu para todas as comparações avaliadas no estudo, como provavelmente devido à falta de poder estatística para a análise.

Tabela 11. Comparação indireta para fraturas.

Tratamentos	Fraturas vertebrais		Fraturas de quadril	
	RR (IC 95%)	p-valor	RR (IC 95%)	p-valor
Romsozumabe <i>versus</i> teriparatida	-	0,973	-	0,593

PÚBLICO

Romosozumabe <i>versus</i> abaloparatida*	-	0,378	-	0,361
---	---	-------	---	-------

Fonte: Albert, 2021. (135) RR: risco relativo; IC: intervalo de confiança. Valores em negrito apresentaram significância estatística. * Não disponível no Brasil

Willems, 2022 (136)

Willems, 2022 *et al.* conduziram uma revisão sistemática com meta-análise em rede com o objetivo de comparar a eficácia dos tratamentos para osteoporose disponíveis.

Foram conduzidas buscas nas bases Medline, Medline In-Process Citations, *Epubs Ahead of Print & Daily Update*, EMBASE, e *Cochrane Central Register of Controlled Trials* até setembro de 2020. Foram incluídos ECRs conduzidos em mulheres na pós-menopausa com osteoporose. Os tratamentos de interesse foram: romosozumabe, teriparatida, abaloparatida, alendronato, risedronato, ibandronato, zolendronato, denosumabe e raloxifeno. Todos os ECRs que compararam ≥ 2 dos tratamentos de interesse ou compararam um deles *versus* placebo foram incluídos. Os estudos ainda deveriam reportar dados de pelo menos uma fratura ou DMO para serem incluídos.

Foram incluídas 259 publicações que reportaram 100 ECRs. A maioria dos estudos apresentou risco de viés baixo ou incerto, segundo ferramenta da Cochrane utilizada na avaliação.

A comparação de romosozumabe e teriparatida não resultou em diferenças estatísticas dentro dos desfechos avaliados. Os autores concluem que os formadores ósseos, como romosozumabe e teriparatida, foram os tratamentos mais eficazes na redução do risco de fratura na maioria dos locais e momentos de fratura. (Tabela 12)

Em termos de DMO da coluna lombar e do quadril total, romosozumabe foi significativamente superior a teriparatida e ibandronato. (Tabela 13)

PÚBLICO

Documento preparado exclusivamente para avaliação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC)

Tabela 12. Comparação indireta para os meses 12, 24 e 36.

Tratamentos	Fraturas vertebrais - RR (ICrC 95%)			Fraturas de quadril - RR (ICr 95%)			Fraturas não vertebrais - RR (ICr 95%)		
	12 meses	24 meses	24 meses	12 meses	24 meses	24 meses	12 meses	24 meses	24 meses
Romosozumabe <i>versus</i> teriparatida	1,75 (0,68 a 3,75)	0,78 (0,43 a 1,29)	-	-	1,59 (0,18 a 6,74)	-	0,91 (0,5 a 1,54)	0,71 (0,33 a 1,29)	-
Romosozumabe <i>versus</i> abaloparatida*	-	1,18 (0,48 a 4,99)	-	-	0,84 (0,13 a 1420,25)	-	-	0,76 (0,36 a 1,85)	-

Fonte: Willems, 2022. (136) RR: risco relativo; ICr: intervalo de credibilidade. Valores em negrito apresentaram significância estatística. Nos intervalos de 24 e 36 meses, romosozumabe foi seguido de alendronato. * não disponível no Brasil

Tabela 13. Comparação indireta para DMO.

Tratamentos - diferenças médias (ICr 95%)	Coluna lombar	Quadril total	Colo do fêmur
Romosozumabe <i>versus</i> teriparatida	4,64 (0,68 a 8,64)	3 (0,88 a 5,11)	2,96 (1,51 a 4,41)
Romosozumabe <i>versus</i> abaloparatida*	3,83 (-3,46 a 11,19)	2,36 (-1,48 a 6,21)	2,3 (-0,27 a 4,86)

Fonte: Willems, 2022. (136) DMO: densidade mineral óssea; ICr: intervalo de credibilidade. Valores em negrito apresentaram significância estatística. Os desfechos de DMO não foram especificados por tempo. *Não disponível no Brasil

Ding, 2020 (137)

Ding *et al.*, 2020 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.

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. A comparação de romosozumabe e teriparatida não resultou em diferenças estatísticas dentro dos desfechos avaliados. (Tabela 14)

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

PÚBLICO

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.

PÚBLICO

Documento preparado exclusivamente para avaliação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC)

Tabela 14. Meta-análise de rede. Ding, 2020. (137)

Tratamentos	Fratura clínica		Fratura vertebral		
	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%)	Segurança – razão de risco (ICr 95%)
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> hormônio paratireoideano	0,57 (0,29 a 1,0)	0,78 (0,47 a 1,3)	0,63 (0,21 a 1,9)	0,93 (0,28 a 3,3)	0,49 (0,32 a 0,74)
Romosozumabe <i>versus</i> abaloparatida*	-	1,2 (0,65 a 2,3)	-	1,6 (0,45 a 6,5)	0,57 (0,37 a 0,87)

HR: *hazard ratio*; ICr: intervalo de credibilidade. Valores em negrito apresentaram significância estatística. * Não disponível no Brasil

PÚBLICO

Documento preparado exclusivamente para avaliação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC)

Wen, 2020 (140)

Wen *et al.*, 2019 conduziram uma revisão sistemática com meta-análise em rede com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança de 15 agentes anti-osteoporóticos⁸ 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 escore T entre -1 e -2,5 e sem presença de fratura osteoporótica prévia. Os estudos em prevenção secundária foram aqueles com escore T <-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).

Foram incluídos 57 artigos, dos quais três avaliaram romosozumabe. Com base na definição adotada na meta-análise, os estudos de romosozumabe foram considerados de prevenção secundária (pós fratura). O uso de romosozumabe não diferiu significativamente de teriparatida (Tabela 15). 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%

⁸ abaloparatida, alendronato, bazedoxifeno, denosumabe, ibandronato, lasofoxifeno, hormônio da paratireoide, raloxifeno, risedronato, romosozumabe, ranelato de estrôncio, teriparatida, ácido zoledrônico e placebo

PÚBLICO

para tolerabilidade e de 0% a 55,8% para aceitabilidade, indicando heterogeneidade substancial (>50%) apenas para aceitabilidade.

Tabela 15. Meta-análise em rede para os desfechos na prevenção secundária.

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%)
Teriparatida <i>versus</i> 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 <i>versus</i> abaloparatida*	1,8 (0,73 a 6,4)	1,3 (0,69 a 2,3)	0,57 (0,37 a 0,87)	0,85 (0,68 a 1,1)
Romosozumabe <i>versus</i> hormônio paratireoideano	0,69 (0,31 a 1,6)	0,81 (0,18 a 3,8)	0,48 (0,32 a 0,76)	0,87 (0,72 a 1,0)

Fonte: Wen, 2019. (140) – Suplemento 9, 10, 11 e 12, HR: *hazard ratio*; ICr: intervalo de credibilidade. Valores em negrito apresentaram significância estatística. * Não disponível no Brasil. ** Não disponível no SUS

Tan, 2019 (139)

Tan *et al.*, 2019 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 pesquisas publicadas anteriormente e análise de subgrupo; e dados válidos que não se encontravam disponíveis para a meta-análise de rede.

PÚBLICO

Documento preparado exclusivamente para avaliação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC)

Os desfechos de interesse foram a novas fraturas vertebrais, não vertebrais, fraturas clínicas e a segurança (EAs e EAs graves).

Foram incluídos 21 artigos, dos quais três avaliaram romosozumabe. Não foram observadas diferenças significativas entre romosozumabe e teriparatida nos desfechos avaliados (Tabela 16).

Tabela 16. Meta-análise de rede para os desfechos avaliados. Tan, 2019. (139)

Razão de risco (IC 95%)	Fraturas vertebrais	Fraturas não-vertebrais	Fraturas clínicas	EAs	EAs graves
Teriparatida <i>versus</i> 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 <i>versus</i> abalaparitada*	2,29 (0,83 a 6,31)	1,32 (0,76 a 2,28)	0,96 (0,65 a 1,41)	0,98 (0,95 a 1,01)	1,01 (0,80 a 1,27)

IC: intervalo de confiança; EA: evento adverso. Valores em negrito apresentaram significância estatística. * Não disponível no Brasil

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 não diferiu de teriparatida para os desfechos avaliados.

ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS

Langdahl, 2017 (141) - ESTUDO STRUCTURE

Langdahl *et al.*, 2017 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 orais na dose aprovada para a indicação por pelo menos três anos antes da triagem e

PÚBLICO

Documento preparado exclusivamente para avaliação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC)

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 escore T na DMO de -2,5 DP 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 µg, 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 aDMO 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 aDMO 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 elementos finitos 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. A características

PÚBLICO

de *baseline* foram similares entre os grupos. Das pacientes incluídas, apenas uma no grupo teriparatida não apresentava fratura prévia.

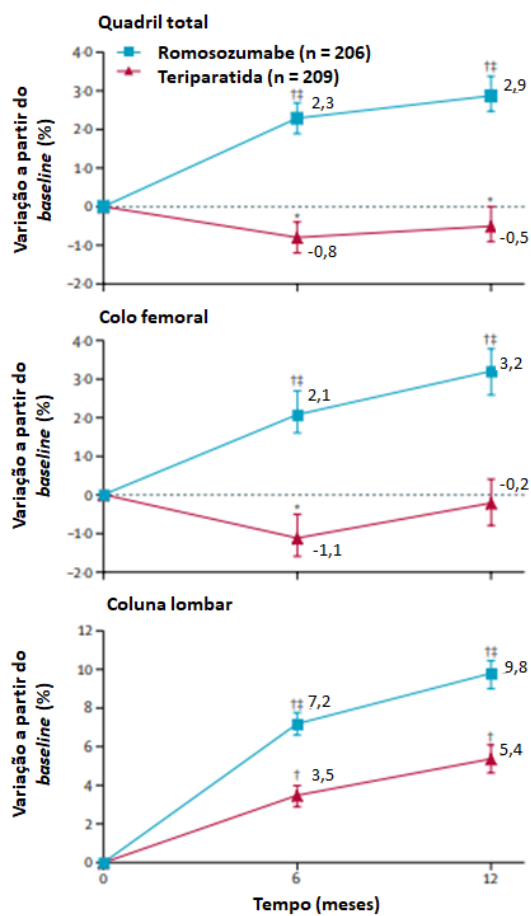
A variação percentual média a partir do *baseline* na aDMO do quadril total até o décimo segundo mês foi de 2,6% (IC 95%: 2,2 a 3,0) no grupo romosozumabe e de -0,6% (IC 95%: -1,0 a -0,2) no grupo teriparatida (diferença média entre os grupos: 3,2% [IC 95%: 2,7 a 3,8]; p-valor <0,0001). Resultados semelhantes 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 meses. (Figura 5)

PÚBLICO

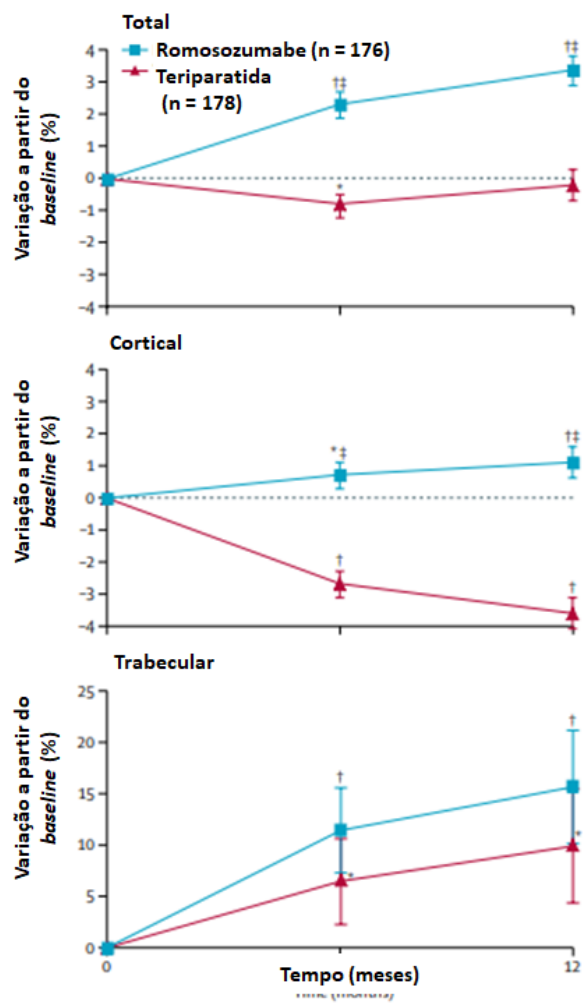
Figura 5. Alteração percentual a partir do *baseline* na DMO da área estudada no quadril total, colo femoral e vértebra lombar avaliado pela absorciometria por raios-X com dupla energia.



Fonte: Langdahl, 2017. (141) 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*.

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 6) A DMO volumétrica trabecular aumentou significativamente a partir do *baseline* em ambos os grupos de tratamento. (Figura 6)

Figura 6. Alteração percentual a partir do *baseline* na DMO volumétrica do quadril total, cortical e trabecular avaliado por tomografia computadorizada quantitativa.



Fonte: Langdahl, 2017. (141) 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*.

Foram observadas maiores variações percentuais na força do quadril a partir do *baseline* (estimada por análise de elementos finitos) 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).(142)

PÚBLICO

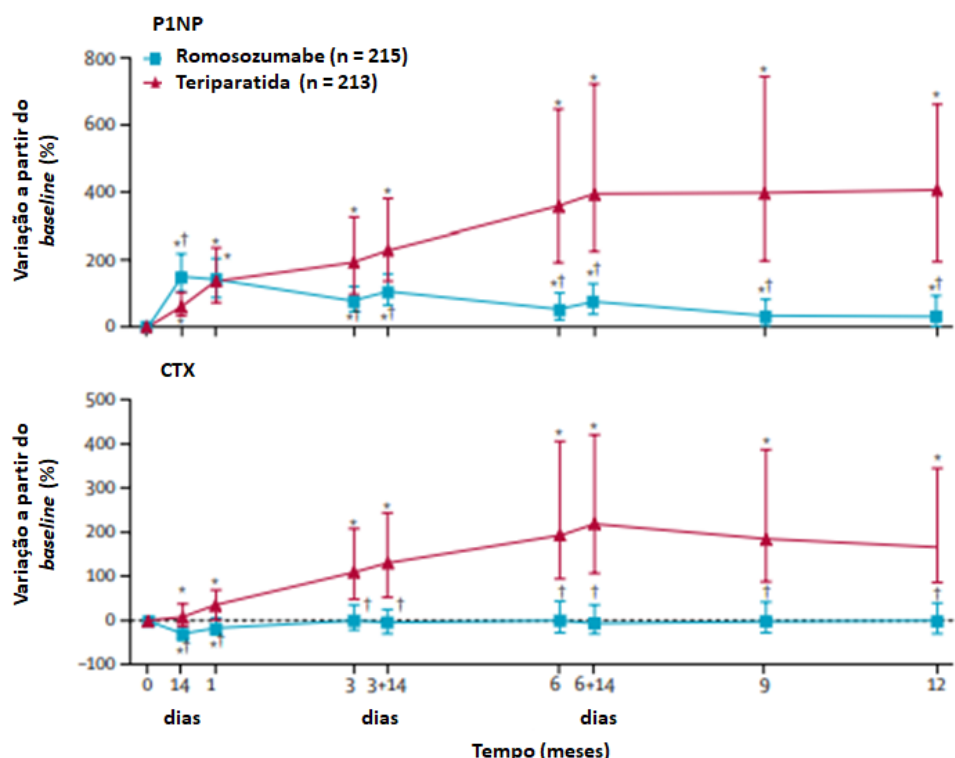
As concentrações do marcador P1NP aumentaram significativamente após primeira dose de romosozumabe em comparação com o grupo teriparatida. (Figura 7)

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 7)

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 P1NP 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.

PÚBLICO

Figura 7. Alteração percentual a partir do *baseline* no P1NP e CTX.



Fonte: Langdahl, 2017. (141) P1NP: propeptídeo amino-terminal do procólágeno 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*.

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 17).

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.

PÚBLICO

Tabela 17. Desfechos de segurança.

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%)

Fonte: Langdahl, 2017. (141)

* 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

PÚBLICO

Documento preparado exclusivamente para avaliação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC)

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.

Todos 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 (138) – análise post hoc ESTUDO STRUCTURE

Takada *et al.*, 2020 realizaram uma análise *post-hoc* do ensaio STRUCTURE (141) 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

PÚBLICO

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).

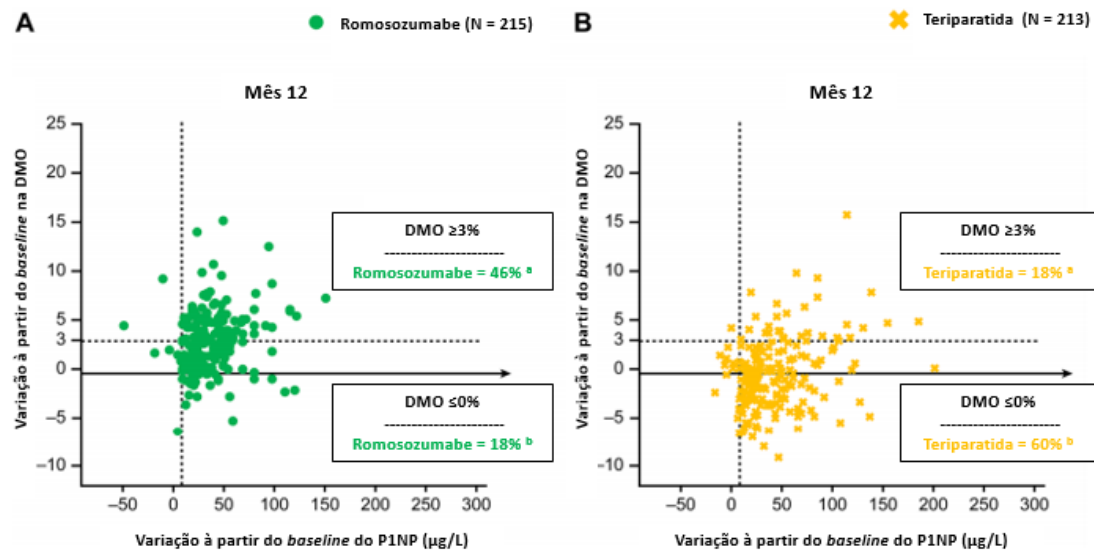
Entre os pacientes que apresentaram mudança no P1NP >10 µg/L a partir do *baseline* no primeiro mês; 46% no grupo romosozumabe mostrou um aumento na DMO ≥3% no quadril total, no décimo segundo mês, (38% no sexto mês) *versus* 18% dos pacientes tratados com teriparatida no décimo segundo mês (10% no sexto mês Figura 8).

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 9).

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 8 e Figura 9). Resultados semelhantes foram observados quando a resposta do P1NP foi avaliada como um indicador de resposta para a DMO no terceiro mês.

PÚBLICO

Figura 8. Quadril total: aumento na DMO $\geq 3\%$ no décimo segundo mês em pacientes com aumento no P1NP a partir do *baseline* $>10 \mu\text{g/L}$ no primeiro mês com (A) romosozumabe e (B) teriparatida.



Fonte: Takada, 2020. (138) ^a Pacientes com aumento do P1NP a partir do *baseline* que foi $>10 \mu\text{g/L}$ no primeiro mês e que tiveram um aumento subsequente na DMO $\geq 3\%$ a partir do *baseline*.

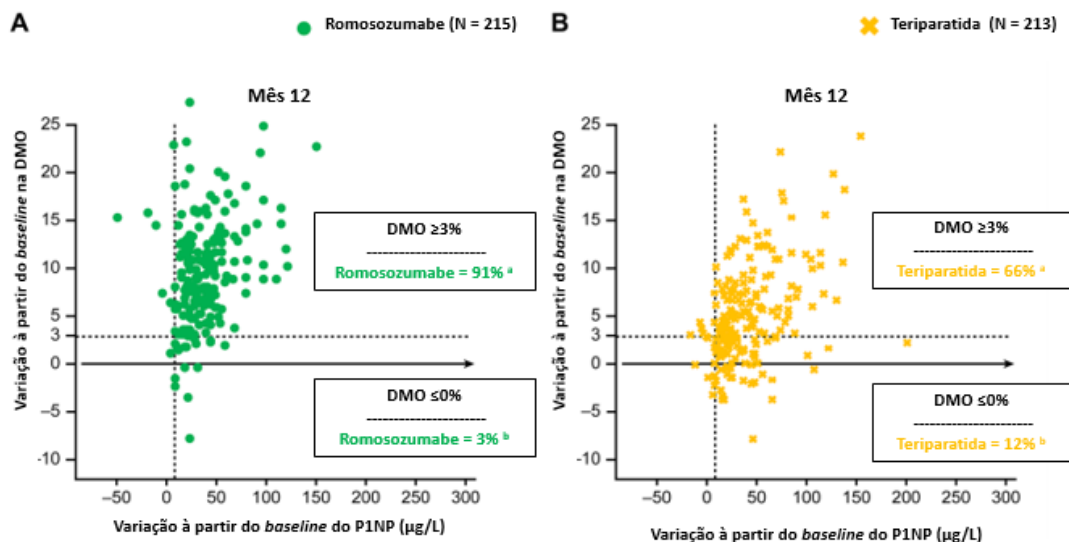
^b Pacientes com aumento do P1NP a partir do *baseline* que foi $>10 \mu\text{g/L}$ no primeiro mês e que tiveram uma diminuição subsequente ou nenhuma alteração na DMO $\geq 3\%$ a partir do *baseline*.

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 procolágeno Tipo 1.

PÚBLICO

Figura 9. Coluna lombar: aumento na DMO $\geq 3\%$ no décimo segundo mês em pacientes com aumento no P1NP a partir do *baseline* $>10 \mu\text{g/L}$ no primeiro mês com (A) romosozumabe e (B) teriparatida.



Fonte: Takada, 2020. (138) ^a Pacientes com aumento do P1NP a partir do *baseline* que foi $>10 \mu\text{g/L}$ no primeiro mês e que tiveram um aumento subsequente na DMO $\geq 3\%$ a partir do *baseline*.

^b Pacientes com aumento do P1NP a partir do *baseline* que foi $>10 \mu\text{g/L}$ no primeiro mês e que tiveram uma diminuição subsequente ou nenhuma alteração na DMO $\geq 3\%$ 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.

5.4.2 Evidências adicionais

Estudos originalmente excluídos da etapa de revisão sistemática por, exclusivamente, incluírem outros comparadores que não teriparatida foram compilados nesta seção, de forma a compor o conjunto de evidências de romosozumabe e atestar sua segurança e eficácia de forma ampla versus os demais comparadores ativos atualmente disponíveis no SUS.

Saag, 2017 (117) - ESTUDO ARCH

Saag *et al.*, 2017 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.

PÚBLICO

Documento preparado exclusivamente para avaliação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC)

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 escore T da DMO $\leq -2,5$ 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 escore T da DMO $\leq -2,0$ 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 (118) 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 as 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 avaliadas 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

PÚBLICO

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 10A) 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 10B). 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.

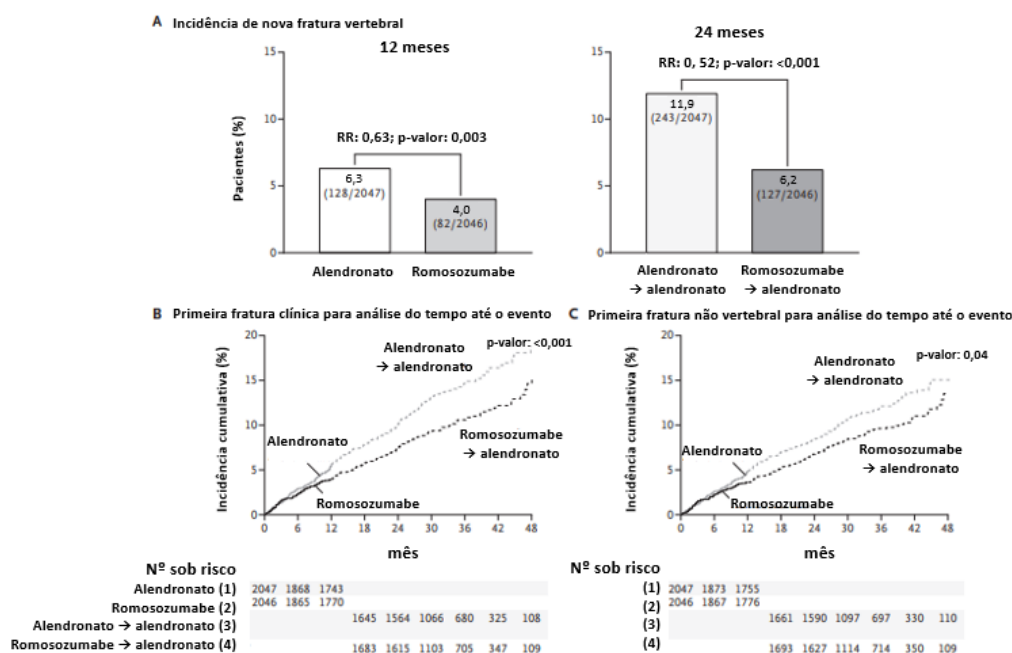
No momento da análise primária, o grupo romosozumabe seguido de alendronato também resultou em um risco 19% menor para fratura não vertebral *versus* alendronato isoladamente (HR: 0,81 [IC 95%: 0,66 a 0,99]; p-valor=0,04) (Figura 10C) com fraturas ocorrendo em 8,7% das pacientes do grupo romosozumabe 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).

PÚBLICO

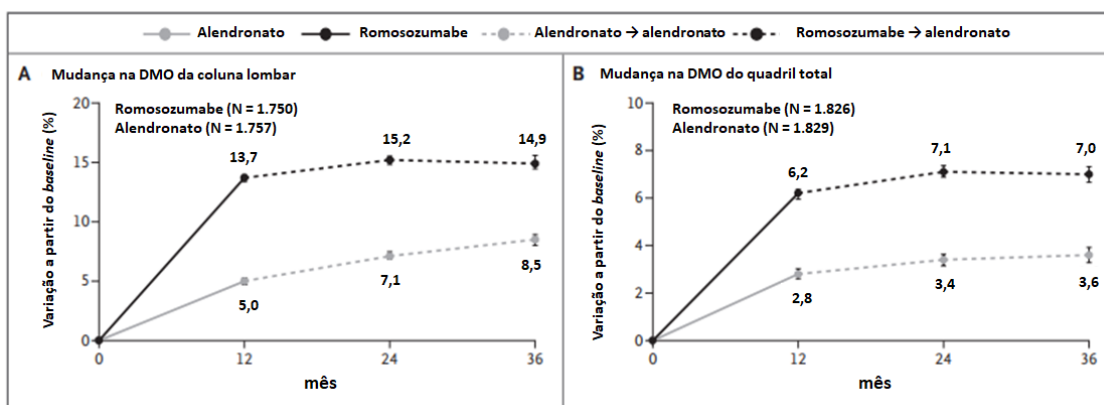
Figura 10. Incidência de nova fratura vertebral, fratura clínica e fratura não vertebral.



Fonte: Saag, 2017. (117) 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-valores 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.

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 11A e Figura 11B).

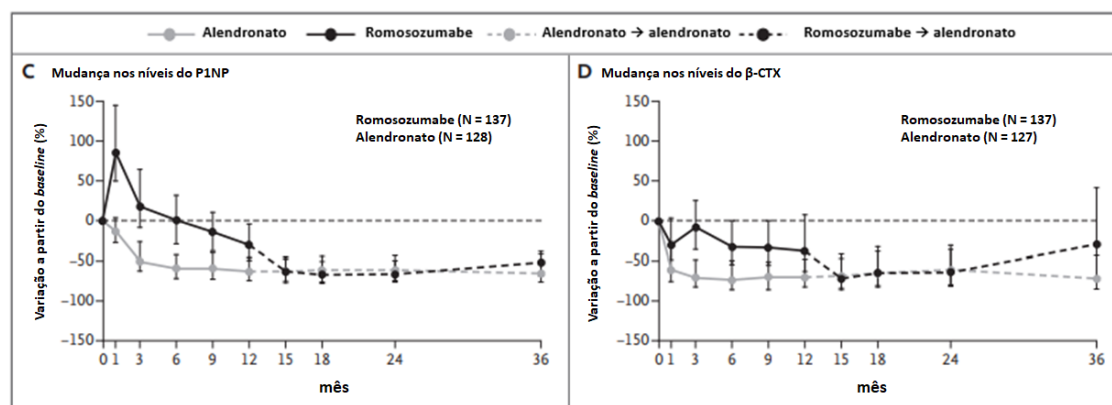
Figura 11. Alteração percentual a partir do *baseline* na DMO na coluna lombar (A) e quadril total (B).



Fonte: Saag, 2017. (117) 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.

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 12C e Figura 12D). 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.

Figura 12. Alteração percentual a partir do *baseline* nos níveis de marcadores de remodelação óssea: P1NP (A) e β -CTX (B).



Fonte: Saag, 2017. (117) 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

PÚBLICO

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.

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 18). 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 18).

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 18. EAs.

	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)

PÚBLICO

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)

Fonte: Saag, 2017. (117) * 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.

PÚBLICO

Documento preparado exclusivamente para avaliação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC)

II 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 calcânhar), estenose do canal vertebral lombar, estenose do canal vertebral, estenose cervical, enostose, ossificação extraesquelética e estenose foraminal.

EAs: eventos adversos.

Cosman, 2020 (116) – análise post hoc

Cosman *et al.*, 2020 realizaram uma análise *post hoc* do estudo ARCH (143), com o objetivo de correlacionar o escore T 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 escore T 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 escore T 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 subsequente de fratura. Para isso, foram imputados, para a população, os valores de escore T, 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 escore T de seis meses estava associado com o risco subsequente 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 19). As mudanças na média do escore T foram significativamente maiores nos três locais do esqueleto a favor do grupo romosozumabe (p-valor <0,001 para todas as comparações) (Tabela 19). As mudanças percentuais na média da DMO basal, alterações no escore T e os escore T alcançados 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.

PÚBLICO

Tabela 19. Variações médias percentuais a partir do *baseline* até o mês 12 da DMO e do escore T no quadril total, colo femoral e coluna lombar.

Parâmetro	Romosozumabe			Alendronato		
	Variação percentual média da DMO	Variação média do escore T	Média do escore T alcançado	Variação percentual média da DMO	Variação média do escore T	Média do escore T 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)

Fonte: Cosman, 2020. (116) Para a variação percentual da DMO, os dados foram apresentados como percentual da média (IC 95%). Para a alteração do escore T e o escore T 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 escore T, tipo de máquina e valor da DMO no *baseline* ou pela interação escore T por tipo de máquina.

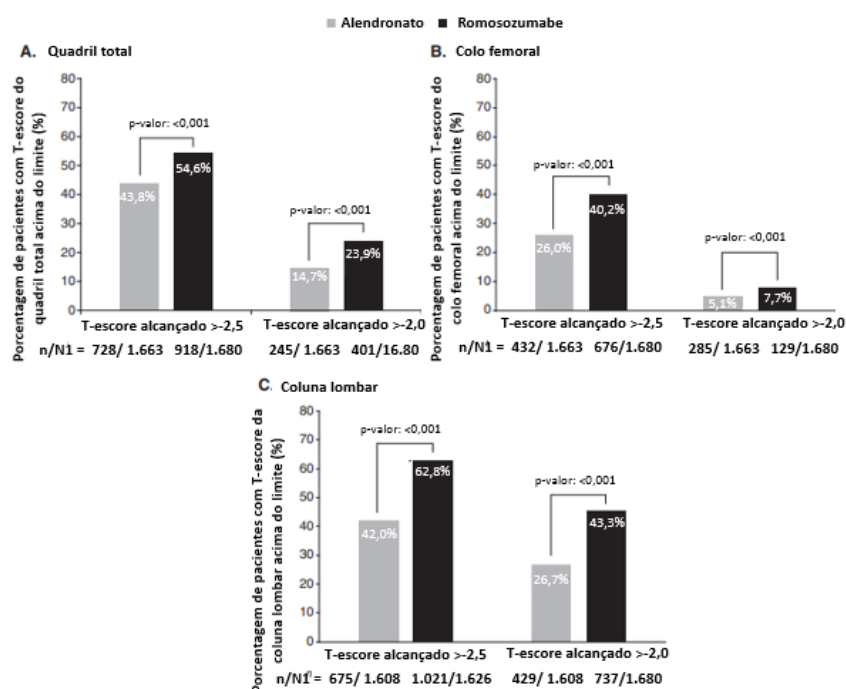
^a Os valores de “n” foram mostrados para o quadril total e o colo femoral; para coluna lombar o valor foi (n = 1665 para romosozumabe e n = 1647 para alendronato). Os valores ausentes foram imputados transportando o último valor pós-*baseline* não faltante antes do valor faltante e dentro do período 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 escore T >-2,5 e >-2,0 foi maior com romosozumabe do que com alendronato em todos os intervalos. A proporção de pacientes que alcançou escore T no quadril total de >-2,5 aumentou de 34% no início do estudo para 55% em um ano no grupo romosozumabe. (Figura 13A) Após um ano de alendronato, a proporção de pacientes com escore T no quadril total >-2,5 aumentou de 32% no *baseline* para 44%. Resultados semelhantes também foram observados para o colo femoral (Figura 13B) e coluna lombar (Figura 13C); com p-valor <0,001 para todas as comparações entre grupos nos três locais do esqueleto. A média dos escore T 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.

PÚBLICO

Figura 13. Porcentagem de pacientes com escore T s alcançados >-2,5 e >-2,0 no quadril total (A), colo femoral (B) e coluna lombar (C) no décimo segundo mês.



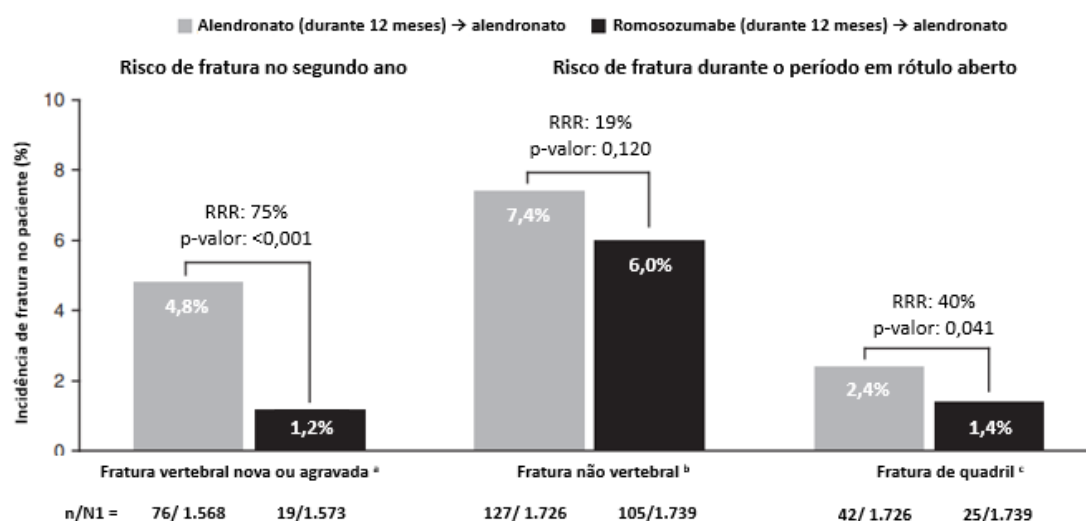
Fonte: Cosman, 2020. (116) A análise incluiu pacientes com valores de DMO no início e no pelo menos uma dose de alendronato em rótulo aberto. Os p-valores foram baseados em um modelo de regressão logística ajustados para o tratamento, estratos de idade (<75 versus ≥75 anos), presença de fratura vertebral grave no início do estudo e escore T 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 escore T acima do limite/número de pacientes com avaliação naquele momento.

O tratamento com romosozumabe durante um ano reduziu a incidência de fraturas subsequentes em comparação com alendronato. (Figura 14)

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.

Figura 14. Incidência de fratura durante o período de rótulo aberto.



Fonte: Cosman, 2020. (116)^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, escore T 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, escore T 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.

Brown, 2021 (144) – análise de subestudo imagem

Brown *et al.*, 2021 conduziram uma análise adicional do subestudo de imagem do ECR ARCH (117) com o objetivo de determinar o efeito de romosozumabe seguido de alendronato nas variações da DMO volumétrica, da DMO da área estudada e da força óssea da coluna lombar frente a alendronato em monoterapia.

O estudo ARCH contou com um subestudo especificado previamente em protocolo que avaliou o componente de imagem em um subgrupo de pacientes elegíveis que apresentavam avaliações de tomografias computadorizadas quantitativas da coluna lombar em intervalos específicos para avaliação de DMO volumétrica, da DMO da área estudada e da força óssea através da análise de elementos finitos.

Assim, foram incluídos 167 pacientes no subestudo de imagem, dos quais 90 participaram do componente de imagem de tomografias computadorizadas quantitativas, sendo 49 no grupo

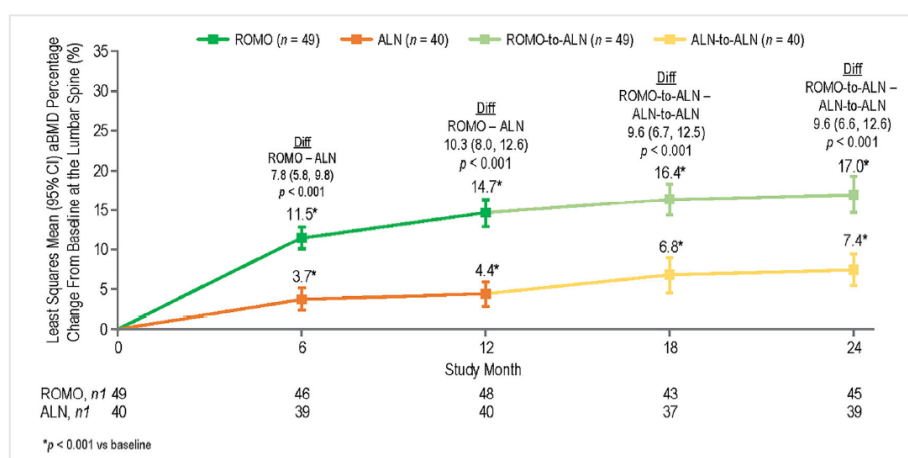
PÚBLICO

romosozumabe e 41 no grupo alendronato. As características de *baseline* entre os grupos não difeririam significativamente, inclusive quando comparadas à amostra total do estudo ARCH.

O uso de romosozumabe levou a ganhos significativos na DMO da área estudada quando comparado ao alendronato no período duplo-cego (diferença média dos mínimos quadrados de 7,8% e p-valor<0,001 no mês seis e de 10,3% e p-valor<0,001 no mês 12;

Figura 15). Essas diferenças foram mantidas no período aberto, sendo observadas diferenças médias dos mínimos quadrados de 9,6% (p-valor<0,001) e 9,6% (p-valor<0,001) nos meses 18 e 24, respectivamente, entre pacientes dos grupos romosozumabe/alendronato e alendronato/alendronato. Um resultado similar também foi observado para as medidas de DMO volumétrica (Figura 16) e força óssea (Figura 17), com ganhos significativamente superiores com uso de romosozumabe frente ao alendronato para mas medidas cortical, integral e trabecular.

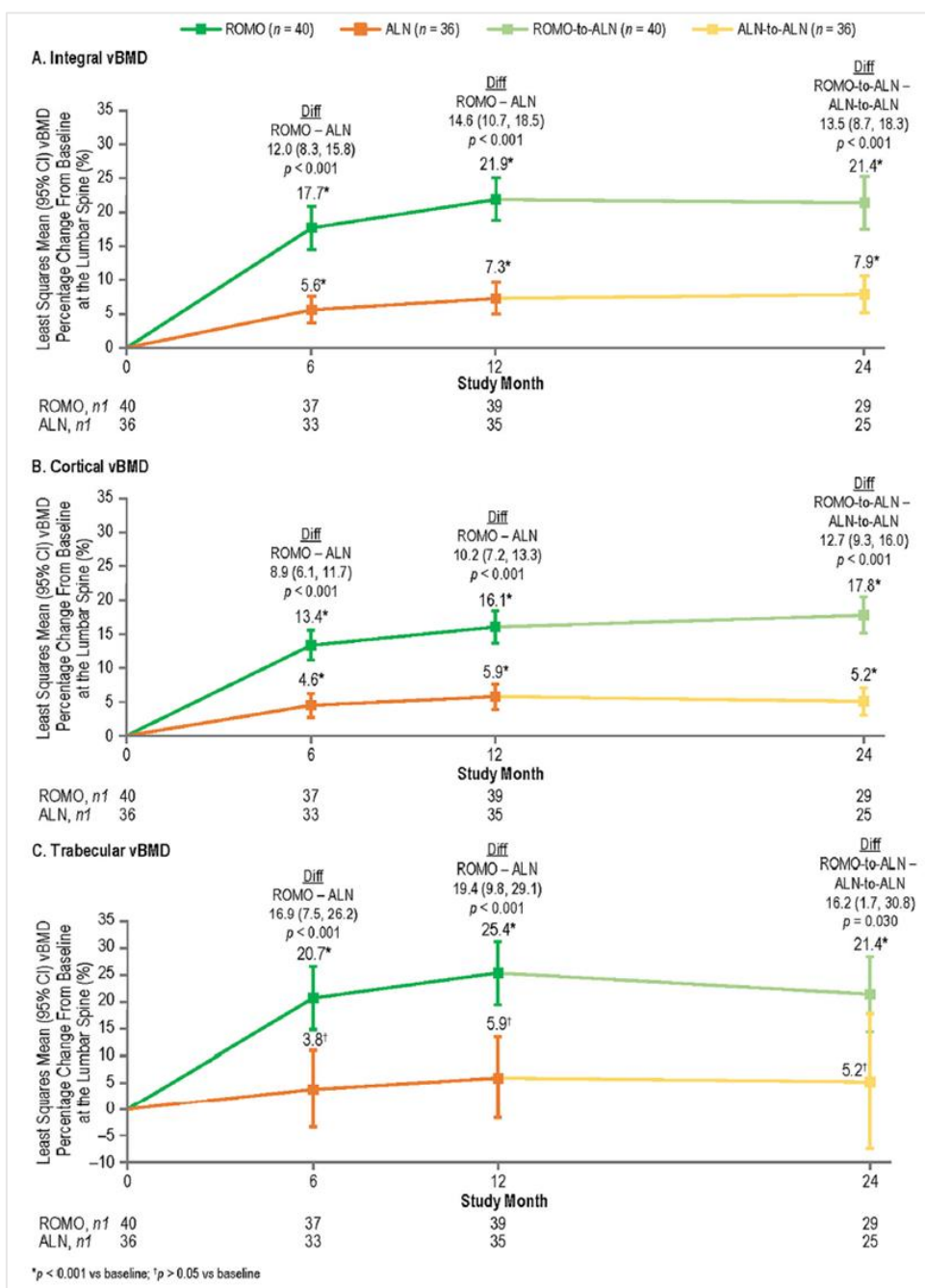
Figura 15. Variação da média dos mínimos quadrados de DMO da área estudada ao longo do tempo.



Fonte: Brown, 2021. (144) DMO: densidade mineral óssea; ROMO: romosozumabe; ALN: alendronato.

PÚBLICO

Figura 16. Variação da média dos mínimos quadrados de DMO volumétrica ao longo do tempo.

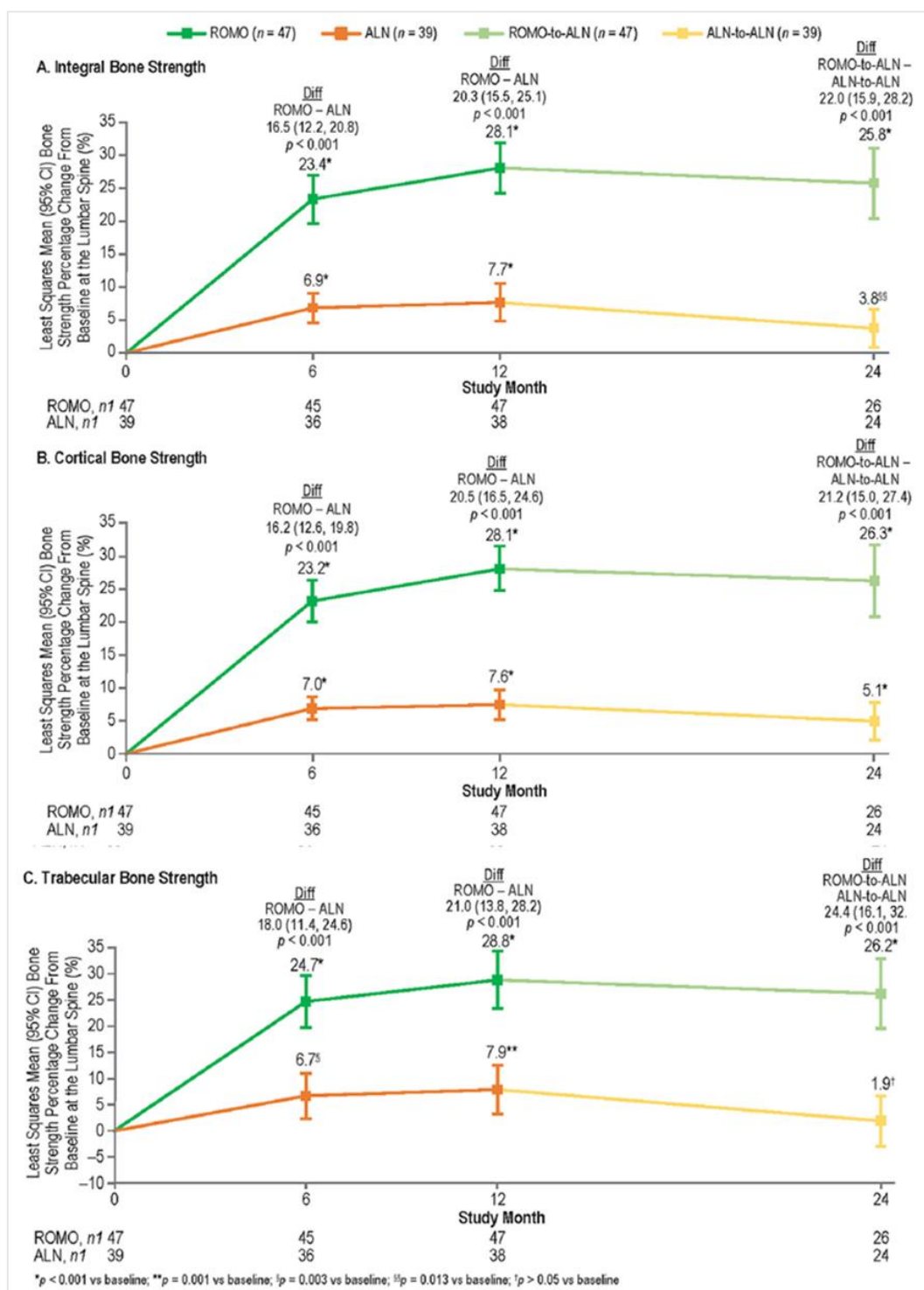


Fonte: Brown, 2021. (144) DMO: densidade mineral óssea; ROMO: romosozumabe; ALN: alendronato.

PÚBLICO

Documento preparado exclusivamente para avaliação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC)

Figura 17. Variação da média dos mínimos quadrados da força óssea ao longo do tempo.



Fonte: Brown, 2021. (144) DMO: densidade mineral óssea; ROMO: romosozumabe; ALN: alendronato.

PÚBLICO

Documento preparado exclusivamente para avaliação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC)

Cosman, 2016 (118) - ESTUDO FRAME

Cosman *et al.*, 2016 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 escore T 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 a 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 piores 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.

PÚBLICO

Documento preparado exclusivamente para avaliação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC)

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 18 e Tabela 20).

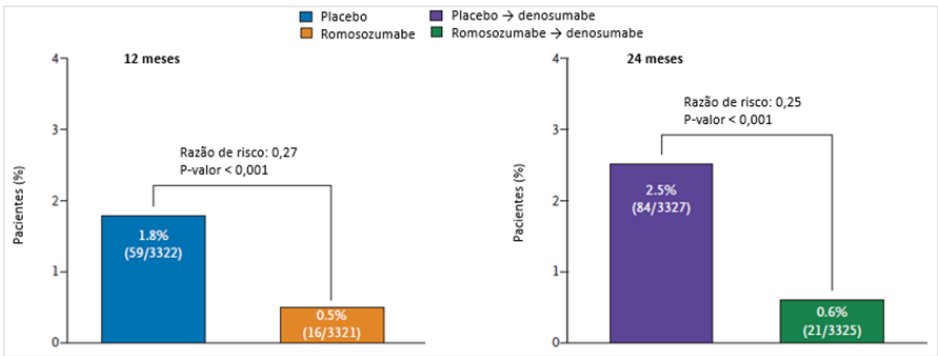
No sexto mês, nova fratura de coluna vertebral ocorreu em 14 pacientes no grupo romosozumabe e 26 pacientes no grupo placebo. Entre os meses seis e 12, fraturas ocorreram em apenas dois pacientes no grupo romosozumabe, em comparação com 33 pacientes do grupo placebo. Em 12 meses, a proporção de pacientes 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 19 e Tabela 20).

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 20 e Tabela 20). 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 20).

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 18). 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).

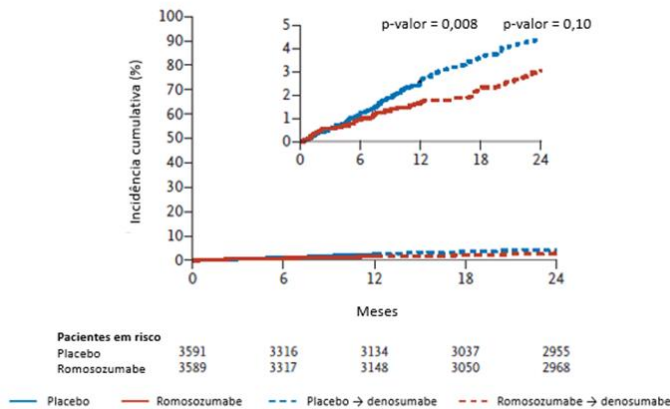
PÚBLICO

Figura 18. Incidência de nova fratura vertebral.



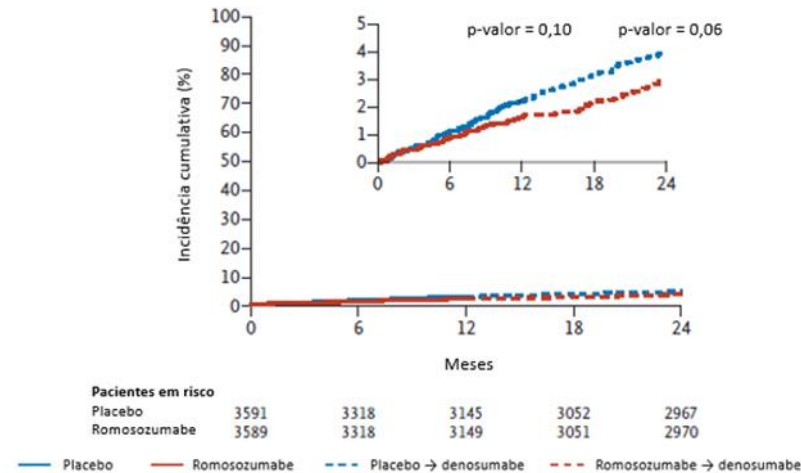
Fonte: Cosman, 2016. (118)

Figura 19. Primeira fratura clínica em análise de tempo para evento.



Fonte: Cosman, 2016. (118)

Figura 20. Primeira fratura não vertebral em análise de tempo para evento.



Fonte: Cosman, 2016. (118)

PÚBLICO

Tabela 20. Risco de fratura em 12 e 24 meses.

12 meses					
	Incidência, n/N1 (%)		Razão de risco ou HR (IC 95%)	P-valor nominal	P-valor ajustado
Desfecho	Placebo (N = 3591)	Romosozumabe (N = 3589)			
Desfecho co-primário					
Nova fratura vertebral ¹	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 vertebral ¹	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 pioras de fraturas vertebrais ¹	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)	Romosozumabe (N = 3589)			
Desfecho co-primário					
Nova fratura vertebral ¹	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

PÚBLICO

Documento preparado exclusivamente para avaliação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC)

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 vertebral ¹	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 pioras de fraturas vertebrais ¹	17/3327 (0,5)	1/3325 (< 0,1)	0,06 (0,01 a 0,44)	< 0,001	NA

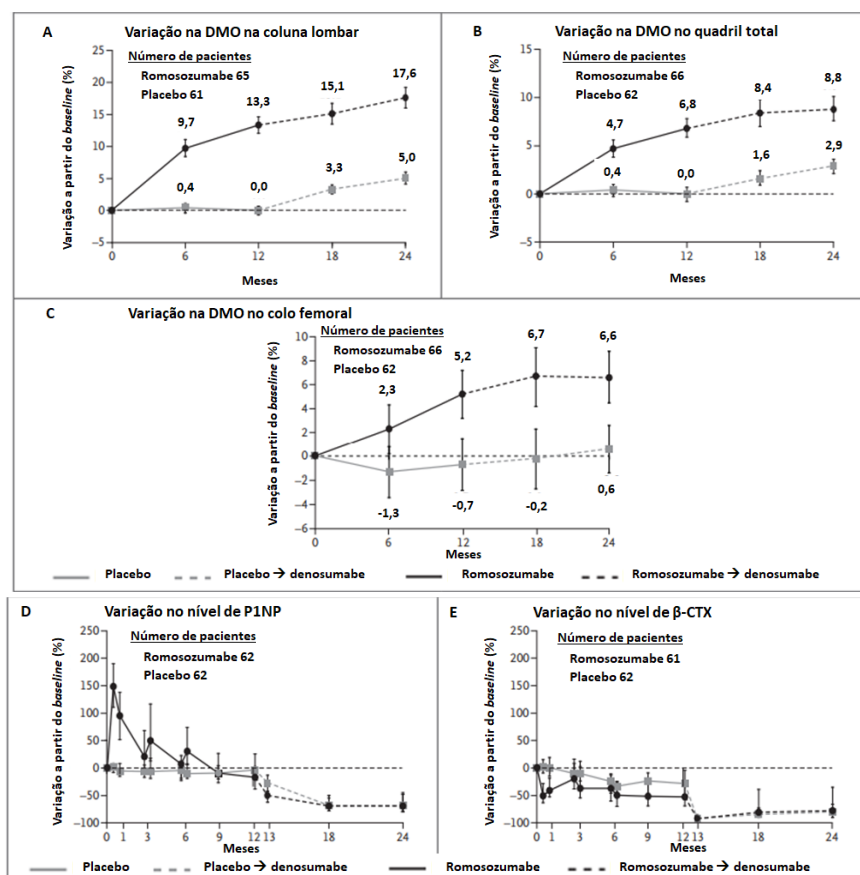
Fonte: Cosman, 2016. (118)IC: intervalo de confiança; HR: *hazard ratio*; n/N1: número de fraturas/número de pacientes analisadas. ¹ Razão de risco, os demais desfechos foram mensurados em HR.

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). Tal superioridade estatística também foi observada em 24 meses, após transição para denosumabe. (Figura 21)

PÚBLICO

Documento preparado exclusivamente para avaliação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC)

Figura 21. Variação a partir do *baseline* da DMO e de marcadores de *turnover* ósseo.



Fonte: Cosman, 2016. (118) DMO: densidade mineral óssea; P1NP: propeptídeo amino-terminal do procólágeno tipo 1; β-CTX: telopeptídeo C-terminal do colágeno tipo I.

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

PÚBLICO

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 21).

Tabela 21. Desfechos de segurança.

Evento	12 meses		24 meses	
	Placebo (N = 3576)	Romosozumabe (N = 3581)	Placebo para denosumabe (N = 3576)	Romosozumabe para denosumabe (N = 3581)
EA durante o tratamento ¹	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)
Hipersensibilidade ³	245 (6,9)	242 (6,8)	331 (9,3)	314 (8,8)
Reação no local da injeção ⁴	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 mandíbula ²	0	1 (< 0,1)	0	2 (< 0,1)

PÚBLICO

Documento preparado exclusivamente para avaliação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC)

Fratura de fêmur atípica ²	0	1 (< 0,1)	0	1 (< 0,1)
---------------------------------------	---	-----------	---	-----------

Fonte: Cosman, 2016. (118) EA: evento adverso. ¹Os eventos listados se referem aos eventos adversos mais frequentes no período duplo-cego, que ocorreram em $\geq 10\%$ 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 amis 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 (119) – análise *post hoc* do FRAME (118)

Cosman *et al.*, 2018 realizaram uma análise *post hoc* do estudo FRAME 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 *escore T*, comparada ao *baseline*, em dois anos de estudo após transição para denosumabe, e compararam tais dados com os resultados de estudos utilizando denosumabe exclusivamente.

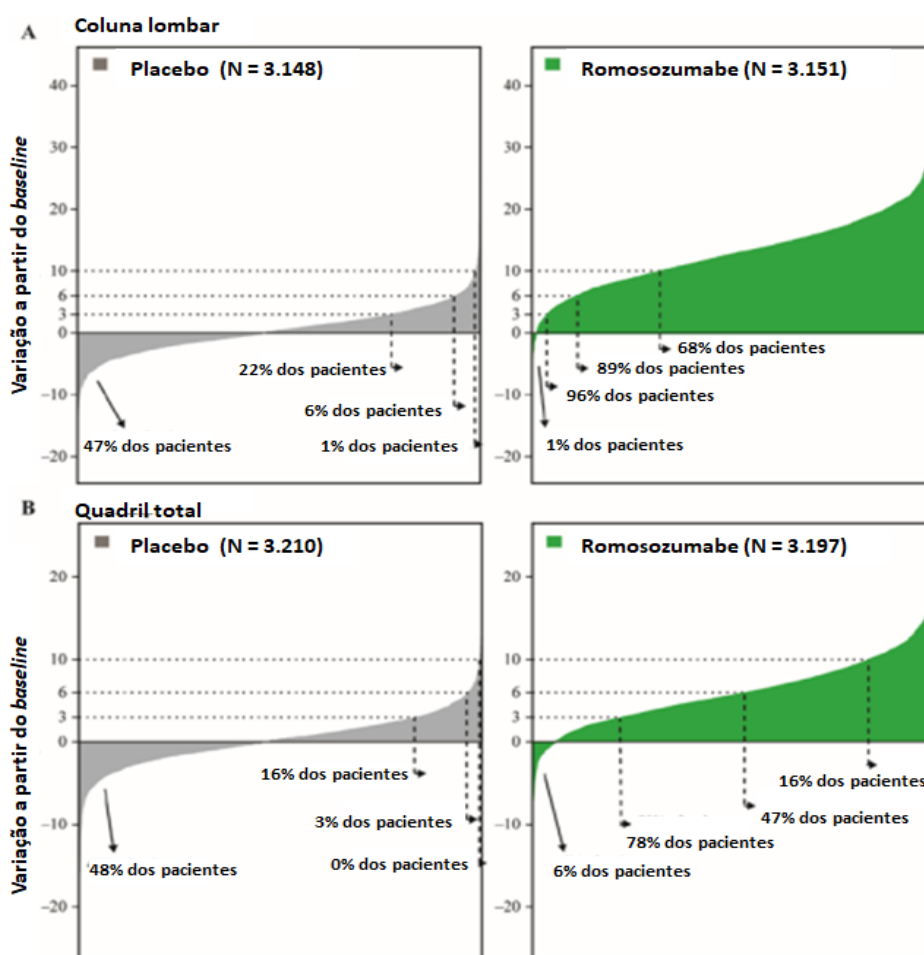
Os desfechos analisados nessa análise incluem a proporção de pacientes com variação da DMO a partir do *baseline*, na coluna lombar e quadril total no 12º mês em suas várias magnitudes ($\geq 3\%$, $\geq 6\%$ e $\geq 10\%$; sendo que 3% foi considerada a variação minimamente significativa); a proporção de pacientes que não apresentou aumento da DMO ($\leq 0\%$); a variação média absoluta partir do *baseline* do *escore T* na coluna lombar e quadril total nos dois anos do FRAME (118) ao longo dos dez anos do estudo FREEDOM (145) 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 (118).

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 22). 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).

PÚBLICO

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 22). 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).

Figura 22. Variação a partir do *baseline* da DMO na coluna lombar (A) e no quadril total (B).



Fonte: Cosman, 2018. (119) DMO: densidade mineral óssea.

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

PÚBLICO

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 *escore T* 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 *escore T* 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 *escore T* 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 *escore T* 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, observou-se 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 22).

PÚBLICO

Tabela 22. Incidência de fraturas em pacientes que receberam placebo ou romosozumabe seguido de denosumabe.

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)	

Fonte: Cosman, 2018. (119) RRR: redução de risco relativo; n/N1: número de fraturas/número de pacientes analisadas.

PÚBLICO

Documento preparado exclusivamente para avaliação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC)

Cosman, 2018 (120) – análise de subgrupo por região do FRAME (118)

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

A maior parte das pacientes (43%) que participaram do estudo FRAME 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 23).

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

PÚBLICO

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 23. Efeito de romosozumabe nos subgrupos regionais.

Subgrupos		América N=3084	Latina	- 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		
Fratura osteoporótica maior	HR (IC 95%)	1,28		0,42
	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		-

PÚBLICO

Documento preparado exclusivamente para avaliação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC)

Fonte: Cosman, 2018. (120) IC: intervalo de confiança; HR: *hazard ratio*.

Lewiecki, 2018 (121)– extensão do estudo FRAME (118)

Lewiecki *et al.*, 2018 publicaram os resultados da análise final de eficácia e segurança do estudo FRAME 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%) 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 ($p\text{-valor} < 0,05$). (Tabela 24)

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 24)

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 23).

PÚBLICO

Tabela 24. Risco de fraturas até o 36º mês de tratamento.

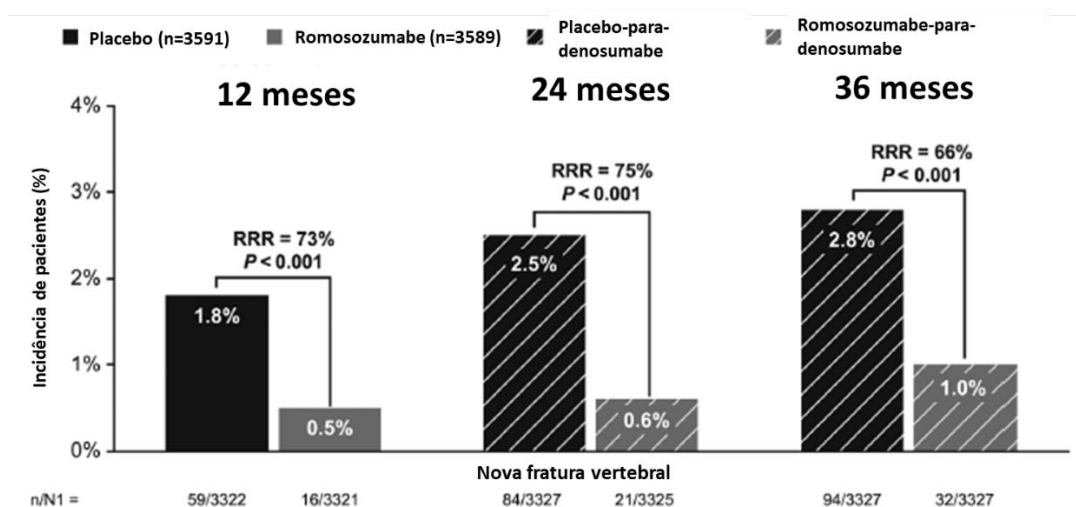
Desfecho	Incidência n/N1 (%)		Razão de risco		Redução de risco relativo (%)	P-valor
	Placebo/ Denosumabe N = 3591	Romosozumabe/ Denosumabe N = 3589	ou HR (IC 95%)			
Nova fratura vertebral ¹	94/3327 (2,8)	32/3327 (1,0)	0,34 (0,23 a 0,51)	66		<0,001
Fratura Clínica	196/3591 (5,5)	143/3589 (4,0)	0,73 (0,59 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 vertebral ¹	94/3327 (2,8)	33/3327 (1,0)	0,35 (0,24 a 0,52)	65		<0,001
Múltiplas novas ou piores de fraturas vertebrais ¹	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

Fonte: Lewiecki, 2018. (121) 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.

PÚBLICO

Documento preparado exclusivamente para avaliação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC)

Figura 23. Incidência de nova fratura vertebral na população total até 12º, 24º e 36º meses.



Fonte: Lewiecki, 2018. (121) n/N1: número de fraturas/número de pacientes analisadas

Adicionalmente, a variação a partir do *baseline* até o mês 36 na DMO da coluna lombar, quadril total e colo do fêmur 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 *score T* 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 *score T* 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 25).

PÚBLICO

Tabela 25. Efeito de romosozumabe *versus* placebo nos escore T s de > -2,5, > -2,0 e > -1,5 nos meses 12, 24 e 36.

	Placebo-para-denosumabe	Romosozumabe-para-denosumabe
	n/N1 (%)	n/N1 (%)
Coluna lombar		
escore T > -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)
escore T > -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)
escore T > -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		
escore T > -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)
escore T > -2,0		
<i>Baseline</i>	556/3256 (17,1)	495/3237 (15,3)

PÚBLICO

Documento preparado exclusivamente para avaliação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC)

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)
escore T >-1,5		
<i>Baseline</i>	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)

Fonte: Lewiecki, 2018. (121) n/N1: número de fraturas/número de pacientes analisadas. P-valor<0,001 para todos os limites de escore T .

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 26.

Tabela 26. Incidência de EAs até o 36º mês.

	Placebo-para-denosumabe <i>n</i> (%)	Romosozumabe-para-denosumabe <i>n</i> (%)
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)

PÚBLICO

Documento preparado exclusivamente para avaliação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC)

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)

Fonte: Lewiecki, 2018. (121) 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 (122) – subanálise do estudo FRAME (118) para avaliar o papel de romosozumabe no tecido ósseo

Chavassieux *et al.*, 2018 conduziram uma subanálise do estudo FRAME, 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],

PÚBLICO

Documento preparado exclusivamente para avaliação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC)

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

PÚBLICO

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). Isso 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 mm^3 (DP: 63) e variou de 14 a 311 mm^3 . 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

PÚBLICO

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 (123) – subanálise de tempo até evento de fratura vertebral no estudo FRAME (118)

Geusens *et al.*, 2019 conduziram uma subanálise do estudo FRAME, 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.

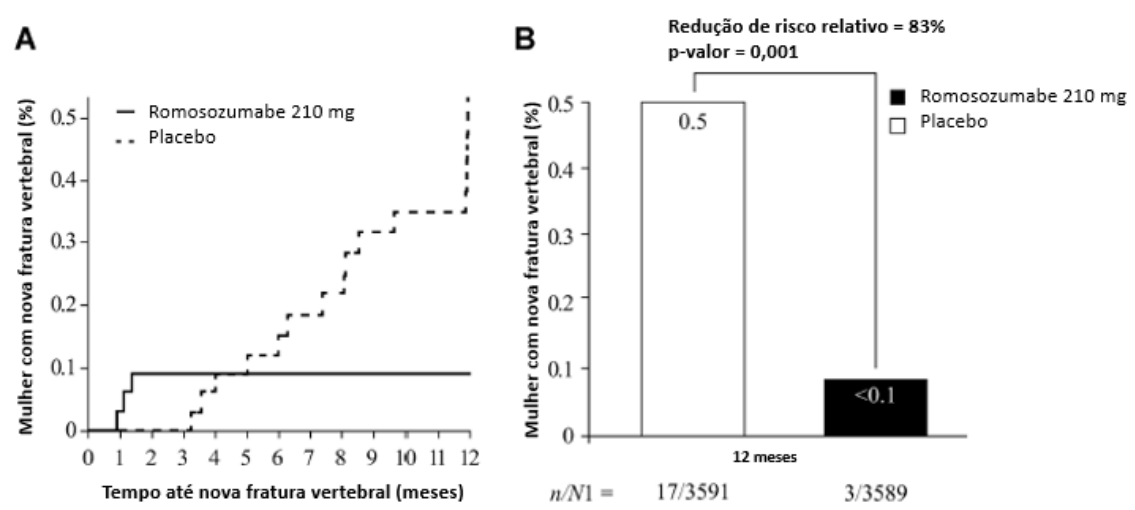
O desfecho de interesse na presente subanálise foi a incidência de fratura vertebral clínica.

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 24A)

Dezessete 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 24 B)

PÚBLICO

Figura 24. 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.



Fonte: Geusens, 2019. (123) n/N1: número de fraturas/número de pacientes analisadas

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 27. Observou-se que as pacientes com fratura vertebral clínica apresentaram menor *escore T* 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 27).

Tabela 27. Características de *baseline* das pacientes com nova dor nas costas sugestiva de possível fratura vertebral clínica.

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)
escore T de DMO da coluna lombar - média (DP)	-2,84 (1,0)	-2,86 (1,0)	-3,25 (0,6)	-3,17 (1,1)

PÚBLICO

escore T de DMO do quadril total - média (DP)	-2,62 (0,4)	-2,59 (0,4)	-1,75 (0,6)	-2,58 (0,5)
escore T 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)

Fonte: Geusens, 2019. (123) 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 28).

Tabela 28. Gravidade das fraturas vertebrais clínicas.

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)

Fonte: Geusens, 2019. (123)

PÚBLICO

Documento preparado exclusivamente para avaliação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC)

Eriksen, 2022 (146) – análise de subestudo de biópsias ósseas

Eriksen *et al.*, 2021 reportaram uma análise do subestudo de biópsias ósseas do ECR FRAME (118), com o objetivo de determinar se a formação óssea precoce aumentada em resposta ao romosozumabe em mulheres na pós menopausa é amplamente baseado em modelamento, conforme sugere estudos não clínicos. Para isso, foram utilizadas biópsias obtidas no mês dois do estudo FRAME e avaliou-se a extensão da formação óssea por modelamento e por remodelamento nas superfícies endocorticais, periostais e esponjosas.

Nesse subestudo, foram avaliadas biópsias de 18 pacientes do grupo placebo e 18 do grupo romosozumabe. Assim, após dois meses de tratamento, a mediana percentual de formação óssea baseada em modelamento foi significativamente maior no grupo romosozumabe (18,0% que no grupo placebo (3,8%; p-valor=0,005) para superfície esponjosa. Um resultado similar foi observado para superfície endocortical (romosozumabe: 36,7%; placebo: 3,0%; p-valor=0,001). Porém, apesar de mediana percentual numericamente maior no grupo romosozumabe (5,0%) que no grupo placebo (2,0%; p-valor=0,37), não foram observadas diferenças significativas entre os grupos.

Quando se avaliou o valor referente a toda a superfície óssea, observou-se um aumento significativo da formação óssea baseada em modelamento, levando a uma proporção inversa na mediana percentual de formação óssea baseada em modelamento/ formação óssea baseada em remodelamento de romosozumabe *versus* placebo nos envelopes endocorticais (71,4%/28,6% *versus* 12,2%/87,8%) e esponjosos (63,2%/36,8% *versus* 23,5%/76,5%).

ANÁLISES COMBINADAS

Cosman, 2021 (147) – análise *post hoc* dos estudos FRAME (118) e ARCH (117)

Cosman *et al.*, 2021 conduziram uma análise *post hoc* dos estudos FRAME e ARCH com o objetivo de comparar as probabilidades de alcançar escore T no quadril ou nas vértebras lombares ao longo de três anos de uso de alendronato em monoterapia *versus* sequências de 12 meses de romosozumabe seguido de dois anos de alendronato ou 12 meses de romosozumabe seguido de dois anos de denosumabe. Outro objetivo da análise foi comparar as probabilidades de alcançar escore T com DMO não osteoporótica em um ano de tratamento com romosozumabe frente ao alendronato.

Nessa análise foram incluídas 3.234 mulheres do braço romosozumabe/denosumabe do estudo FRAME, 1.814 do grupo romosozumabe/alendronato e 1.825 do grupo alendronato do

PÚBLICO

estudo ARCH. Considerando os critérios de inclusão de cada estudo, as características de *baseline* das pacientes variaram de forma leve entre os grupos de tratamento.

Em pacientes com escore T de quadril no *baseline* de -2,7, as probabilidades de alcançar escore T de quadril $>-2,5$ foram de 77,6% e 70,7% com romosozumabe nas pacientes dos estudos FRAME e ARCH, respectivamente, frente a 38,4% no grupo alendronato. Já para pacientes com escore T de vértebra lombar no *baseline* de -2,7, as probabilidades de alcançar escore T $>-2,5$ foram de 96,5% e 95,3% para pacientes que receberam romosozumabe nos estudos FRAME e ARCH, respectivamente, comparado a 63,9% no grupo alendronato. Adicionalmente, observou-se que quanto menor o escore T no *baseline*, mais baixa a probabilidade de alcançar escore T $>-2,5$, com alendronato, apresentando as piores probabilidades frente aos dois cenários com romosozumabe. Em três anos, os resultados foram similares (Tabela 29).

A probabilidade de alcançar escore T DMO $\geq -2,0$ em três anos para pacientes com T escore de quadril total no *baseline* de -2,7 foram de 28% e 12% com romosozumabe/denosumabe e com romosozumabe/alendronato, respectivamente, frente a 2% no grupo alendronato. Já para pacientes com T escore de vértebra lombar no *baseline* de -2,7, tais probabilidades foram de 89%, 68% e 39%, respectivamente (Tabela 29).

PÚBLICO

Tabela 29. Probabilidades de alcançar escore T >-2,5.

Tratamento	Escore T no	Local da medida de DMO	Probabilidade de escore T >-2,5 em três	Local da medida de DMO	Probabilidade de escore T >-2,5 em um
	<i>baseline</i>	no ano três	anos - % (IC 95%)	no ano um	ano - % (IC 95%)
Alendronato (n=1.825)	-2,7	Quadril total (n=735)	53,3 (46,8 a 59,7)	Quadril total (n=1.778)	38,4 (34,1 a 42,8)
	-3,0		9,3 (6,2 a 13,8)		3,5 (2,4 a 5,1)
	-3,5		0,2 (0,1 a 0,5)		0,0 (0,0 a 0,1)
	-2,7	Coluna lombar (n=719)	82,6 (76,2 a 87,5)	Coluna lombar (n=1.714)	63,9 (58,8 a 68,7)
	-3,0		54,8 (47,6 a 61,7)		25,1 (21,0 a 29,6)
	-3,5		11,0 (7,5 a 15,9)		2,0 (1,3 a 3,3)
Romosozumabe/alendronato (N=1.814)	-2,7	Quadril total (n=748)	72,8 (67,7 a 77,4)	Quadril total (n=1.714)	70,7 (66,8 a 74,4)
	-3,0		38,0 (32,6 a 43,8)		21,5 (18,0 a 25,5)
	-3,5		5,0 (3,1 a 8,0)		0,7 (0,4 a 1,2)
	-2,7	Coluna lombar (n=730)	91,5 (87,8 a 94,2)	Coluna lombar (n=1.715)	95,3 (93,5 a 96,7)
	-3,0		80,6 (75,5 a 84,9)		85,0 (81,6 a 87,8)
	-3,5		45,9 (40,0 a 51,8)		39,9 (35,5 a 44,4)
Romosozumabe/denosumabe (N=3.234)	-2,7	Quadril total (n=2.837)	90,0 (88,3 a 91,5)	Quadril total (n=3.186)	77,6 (75,2 a 79,8)
	-3,0		61,0 (57,5 a 64,5)		23,8 (20,6 a 27,3)
	-3,5		7,8 (5,6 a 10,9)		0,6 (0,4 a 0,9)
	-2,7	Coluna lombar (n=2.791)	97,3 (96,4 a 98,0)	Coluna lombar (n=3.140)	96,5 (95,5 a 97,4)
	-3,0		92,5 (90,9 a 93,8)		85,8 (83,5 a 87,9)
	-3,5		67,2 (64,2 a 70,1)		32,3 (28,9 a 35,8)

Fonte: Cosman, 2021. (147) DMO: densidade mineral óssea; IC: intervalo de confiança.

PÚBLICO

Documento preparado exclusivamente para avaliação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC)

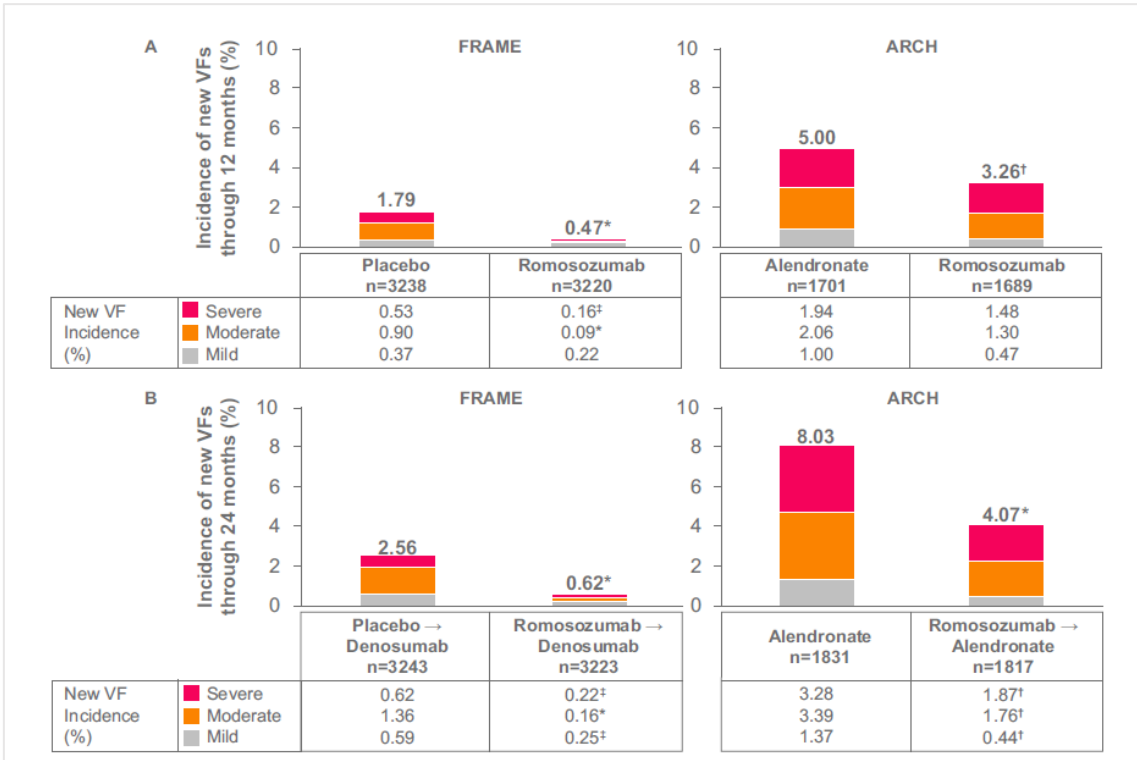
Geusens, 2022 (148) – análise *post hoc* dos estudos FRAME (118) e ARCH (117) – incidência de novas fraturas vertebrais

Geusens *et al.*, 2022 reportaram uma análise *post hoc* dos estudos FRAME e ARCH com o objetivo de avaliar o efeito do tratamento com romosozumabe na incidência de novas fraturas vertebrais de acordo com o grau de gravidade Genant e avaliar o efeito do tratamento na incidência de novas fraturas vertebrais leves, moderadas, graves ou moderadas a graves em pacientes com fraturas vertebrais prevalentes ou graves no *baseline*.

Assim, a proporção de pacientes com nova fratura vertebral foi significativamente menor com romosozumabe que com placebo (0,47% *versus* 1,79%) e que com alendronato (3,26% *versus* 5,00%) em 12 meses (Figura 25). De fato, a chance de nova fratura vertebral foi significativamente menor para as suas comparações (*versus* placebo – OR: 0,26 [IC 95%: 0,14 a 0,45]; p-valor<0,001; *versus* alendronato – OR: 0,63 [IC 95%: 0,44 a 0,89]; p-valor=0,009). Quando avaliado de acordo com a gravidade das fraturas, romosozumabe manteve sua superioridade estatística, exceto para novas fraturas vertebrais leves, mas ainda mantendo superioridade numérica. A chance de novas fraturas vertebrais moderadas a graves também foi significativamente menor com o uso de romosozumabe que com placebo (0,25% *versus* 1,42%; OR: 0,17 [IC 95%: 0,08 a 0,36]; p-valor<0,001) e *versus* alendronato (2,78% *versus* 4,00% [OR: 0,67 [IC 95%: 0,46 a 0,99]; p-valor=0,042).

A proporção de pacientes com nova fratura vertebral foi significativamente menor com romosozumabe/denosumabe que com placebo/denosumabe (0,62% *versus* 2,56%) e com romosozumabe/alendronato *versus* alendronato (4,07% *versus* 8,03%) em 24 meses (Figura 25). De fato, a chance de nova fratura vertebral foi significativamente menor para as suas comparações (*versus* placebo/denosumabe – OR: 0,23 [IC 95%: 0,14 a 0,38]; p-valor<0,001; romosozumabe/alendronato *versus* alendronato – OR: 0,48 [IC 95%: 0,36 a 0,64]; p-valor<0,001). Quando avaliado de acordo com a gravidade das fraturas, romosozumabe manteve sua superioridade estatística. A chance de novas fraturas vertebrais moderadas a graves também foi significativamente menor com o uso de romosozumabe/denosumabe que com placebo (0,25% *versus* 1,42%; OR: 0,17 [IC 95%: 0,08 a 0,36]; p-valor<0,001), assim como para o uso de romosozumabe/alendronato *versus* alendronato (2,78% *versus* 4,00% [OR: 0,67 [IC 95%: 0,46 a 0,99]; p-valor=0,042).

Figura 25. Proporção de pacientes com nova fratura vertebral de acordo com os níveis de gravidade em 12 e 24 meses.



Fonte: Geusens, 2022. (148)*p-valor < 0,001; †p-valor < 0,01; ‡p-valor < 0,05.

Não foram observadas interações significativas entre o efeito do tratamento de romosozumabe e a prevalência de fraturas vertebrais no *baseline*, o que indica que a redução das novas fraturas pelo tratamento é independente da presença de fraturas anteriores.

5.4.3 Análise da qualidade da evidência

A classificação da qualidade da evidência foi feita por desfecho conforme apresentado na Tabela 30. A tabela completa conforme a metodologia GRADE encontra-se no Anexo 6.

Tabela 30. Classificação da qualidade das evidências.

Desfecho	Classificação
Fratura clínica	() Alta () Moderada (x) Baixa () Muito baixa
Fratura vertebral	() Alta () Moderada (x) Baixa () Muito baixa
Fraturas não vertebrais	() Alta () Moderada (x) Baixa () Muito baixa
DMO	(x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Aceitabilidade	() Alta (X) Moderada () Baixa () Muito baixa
Eventos adversos gerais	(x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Segurança	() Alta () Moderada (x) Baixa () Muito baixa

Fonte: elaboração própria. DMO: densidade mineral óssea.

5.4.4 Resumo das principais características dos estudos incluídos

Nas tabelas abaixo serão descritos os resultados apenas da comparação de romosozumabe com teriparatida, respeitando o objetivo deste dossiê. Os resultados versus outros comparadores podem ser consultados nos artigos enviados na íntegra a este pleito.

Tabela 31. Resumo das revisões sistemáticas com meta-análise incluídas.

Autor, data	Handel, 2023 (134)	Albert, 2021 (135)	Willems 2022 (136)
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	Romsozumabe, agonistas do receptor do hormônio paratireoideano (teriparatida, abaloparatida), bisfosfonatos (risedronato, alendronato, ibandronato, zolendronato), denosumabe, moduladores seletivos dos receptores de estrogênio (raloxifeno, bazedoxifeno,	Romsozumabe, placebo, teriparatida, abaloparatida, risedronato, alendronato, ibandronato, zolendronato, denosumabe, e raloxifeno	Romsozumabe, placebo, risedronato, alendronato, ibandronato, zolendronato, denosumabe, teriparatida, abaloparatida e raloxifeno

Autor, data	Handel, 2023 (134)	Albert, 2021 (135)	Willems 2022 (136)
	bazedoxifeno conjugado com estrogênio).		
Desfechos principais	Fraturas clínicas e os secundários as fraturas vertebrais, fraturas não-vertebrais, fraturas de quadril e fraturas osteoporóticas maiores e EAs	Fraturas vertebrais e fraturas de quadril	Fraturas vertebrais
Resultados	<p><u>FRATURA CLÍNICA – OR (IC 95%)</u></p> <p>Agonistas do receptor do hormônio paratireoideano <i>versus</i> romosozumabe: 0,84 (0,59 a 1,21)</p> <p><u>FRATURAS VERTEBRAIS – OR (IC 95%)</u></p> <p>Agonistas do receptor do hormônio paratireoideano <i>versus</i> romosozumabe: 0,82 (0,50 a 1,35)</p> <p><u>FRATURAS DE QUADRIL – OR (IC 95%)</u></p> <p>Agonistas do receptor do hormônio paratireoideano <i>versus</i> romosozumabe: 1,00 (0,45 a 2,22)</p> <p><u>FRATURAS OSTEOPORÓTICAS MAIORES – OR (IC 95%)</u></p> <p>Agonistas do receptor do hormônio paratireoideano <i>versus</i> romosozumabe: 1,00 (0,50 a 1,98)</p> <p><u>EAs – OR (IC 95%)</u></p> <p>Agonistas do receptor do hormônio paratireoideano <i>versus</i> romosozumabe: 0,92 (0,73 a 1,16)</p>	<p><u>FRATURAS VERTEBRAIS – RR (IC 95%)</u></p> <p>Exceto para a comparação entre romosozumabe e risedronato (p-valor<0,036), as demais não apresentaram significância estatística.</p> <p><u>FRATURAS DE QUADRIL – OR (IC 95%)</u></p> <p>Nenhuma comparação entre ativos apresentou significância estatística</p>	<p><u>FRATURAS VERTEBRAIS em 12 meses – RR (IC 95%)</u></p> <p>Romosozumabe <i>versus</i> teriparatida: 1,75 (0,68 a 3,75)</p> <p>Romosozumabe <i>versus</i> abaloparatida: -</p> <p><u>FRATURAS VERTEBRAIS em 24 meses – RR (IC 95%)</u></p> <p>Romosozumabe <i>versus</i> teriparatida: 0,78 (0,43 a 1,29)</p> <p>Romosozumabe <i>versus</i> abaloparatida: 1,18 (0,48 a 4,99)</p> <p><u>FRATURAS VERTEBRAIS em 36 meses – RR (IC 95%)</u></p> <p>Romosozumabe <i>versus</i> teriparatida: -</p>

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

Tabela 32. Resumo das revisões sistemáticas com meta-análise incluídas.

Autor, data	Ding, 2020 (137)	Wen, 2020 (140)	Tan, 2019 (139)
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 ($\geq 50\%$ 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>Fratura vertebral – razão de risco (IC 95%)</i>
	<i>Proporção de pacientes com fratura vertebral prevalente $\geq 50\%$ - HR (ICr 95%)</i>	<i>Fratura vertebral – razão de risco (ICr 95%)</i>	
	Teriparatida versus romosozumabe: 0,79 (0,49 a 1,4)	Teriparatida versus romosozumabe: 0,86 (0,56 a 1,3)	Teriparatida versus romosozumabe: 0,84 (0,41 a 1,72)
	<i>Proporção de pacientes com fratura vertebral prevalente $< 50\%$ - HR (ICr 95%)</i>	<i>Fratura não vertebral- HR (ICr 95%)</i>	<i>Fratura não vertebral – razão de risco (IC 95%)</i>
	Teriparatida versus romosozumabe: 0,98 (0,56 a 1,7)	Teriparatida versus romosozumabe: 0,91 (0,67 a 1,3)	Teriparatida versus romosozumabe: 0,79 (0,50 a 1,24)
	<u>FRATURA VERTEBRAL</u>	<i>Tolerabilidade – razão de risco (ICr 95%)</i>	<i>Fratura clínica – razão de risco (IC 95%)</i>
	<i>Proporção de pacientes com fratura vertebral prevalente $\geq 50\%$ - razão de risco (ICr 95%)</i>	Teriparatida versus romosozumabe: 1,2 (0,86 a 1,7)	Teriparatida versus romosozumabe: 1,15 (0,73 a 1,80)
	Teriparatida versus romosozumabe: 1,1 (0,47 a 2,5)	<i>Aceitabilidade – razão de risco (ICr 95%)</i>	<i>EAs - razão de risco (IC 95%)</i>
		Teriparatida versus romosozumabe: 0,90 (0,75 a 1,1)	Teriparatida versus romosozumabe: 1,01 (0,97 a 1,04)

Autor, data	Ding, 2020 (137)	Wen, 2020 (140)	Tan, 2019 (139)
	<p>Proporção de pacientes com fratura vertebral prevalente <50% - razão de risco (ICr 95%)</p> <p>Teriparatida versus romosozumabe: 0,76 (0,23 a 2,3)</p>		<p>EAs graves – razão de risco (IC 95%)</p> <p>Teriparatida versus romosozumabe: 1,07 (0,87 a 1,32)</p>
	<p><u>SEGURANÇA</u></p> <p>Teriparatida versus romosozumabe: 1,2 (0,88 a 1,7)</p>		

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

Tabela 33. Resumo dos ECRs incluídos.

Autor, data	Langdahl, 2017 (141)	Takada, 2020 (138)
Países	Estados Unidos, Argentina, Bélgica, Canadá, Colômbia, República Tcheca, Dinamarca, Hungria, Polônia e Reino Unido.	Idem à Langdahl, 2017 (141)
Desenho	ECR, aberto de fase III	Análise <i>post hoc</i> de Langdahl, 2017 (141)
População	Mulheres com osteoporose na pós-menopausa em transição da terapia com bisfosfonatos	Idem à Langdahl, 2017 (141)
Intervenção e comparadores	Romosozumabe e teriparatida	Idem à Langdahl, 2017 (141)
Desfechos principais	DMO, força estimada do quadril e segurança	Marcador de formação óssea (P1NP) e DMO do quadril total e da coluna lombar
Resultados	<p>DMO de quadril (12 meses) – análise pela intenção de tratar</p> <p>Romosozumabe: 2,6% (IC 95%: 2,2 a 3,0)</p> <p>Teriparatida: -0,6% (IC 95%: -1,0 a -0,2)</p>	<p>Aumento na DMO do quadril (12 meses)</p> <p>Romosozumabe: 82%</p> <p>Teriparatida: 42%; p-valor <0,0001</p>

Autor, data	Langdahl, 2017 (141)	Takada, 2020 (138)
	Diferença média: 3,2% (IC 95%: 2,7 a 3,8); p-valor <0,0001	Aumento na DMO da coluna lombar (12 meses) Romosozumabe: 97%
	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	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%
	Força do quadril (mês seis) Romosozumabe: 2,1% Teriparatida: -1,0% (p-valor <0,0001)	Percentual de pacientes que apresentou mudanças concomitantes entre P1NP e DMO no quadril total (12 meses) Romosozumabe: 46% Teriparatida: 18%
	Força do quadril (mês 12) Romosozumabe: 2,5% Teriparatida: -0,7% (p-valor <0,0001)	Percentual de pacientes que apresentou mudanças concomitantes entre P1NP e DMO na coluna lombar (6 meses) Romosozumabe: 82% Teriparatida: 52%
	Segurança (Todos os EAs) Romosozumabe: 75% Teriparatida: 69%	
	(EAs graves) Romosozumabe: 3% Teriparatida: 6%	Percentual de pacientes que apresentou mudanças concomitantes entre P1NP e DMO na coluna lombar (12 meses) Romosozumabe: 91% Teriparatida: 66%
	(EAs que levaram à descontinuação do tratamento) Romosozumabe: <1% Teriparatida: <1%	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

Autor, data	Langdahl, 2017 (141)	Takada, 2020 (138)
		<i>aumento na DMO (ou seja, $\leq 0\%$) na coluna lombar (12 meses)</i>
		Romosozumabe: 12%
		Teriparatida: 3%

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.

5.4.5 Conclusão domínio clínico

Entre as seis revisões sistemáticas com meta-análise (134-137, 139, 140) incluídas neste documento, romosozumabe mostrou resultados estatisticamente similares nos desfechos clínicos de segurança e eficácia avaliados, *versus* teriparatida.

A qualidade da evidência foi avaliada pelo GRADE e variou de baixa a moderada de acordo com o desfecho. Os principais motivos para rebaixamento da qualidade foram evidência indireta, uma vez que foram incluídos estudos que não avaliavam especificamente pacientes pré-tratados e imprecisão, pela amplitude do IC que incluiu medidas de risco e benefício. Apesar das limitações em termos de confiança das revisões sistemáticas incluídas, como elas consideraram os ECRs descritos na íntegra e os mesmos apresentaram risco de viés baixo quando avaliados isoladamente, não se optou por rebaixar a qualidade da evidência por risco de viés.

De uma forma geral, pode-se afirmar que o conjunto de evidências apresentados nesse dossiê mostra favorabilidade em termos da eficácia de romosozumabe na redução do risco de fraturas (desfecho primário) de forma análoga à teriparatida, o outro agente formador ósseo incorporado ao SUS em 2022 para perfil de paciente com osteoporose grave, com perfil de segurança também similar, sem diferença estatística entre ambos os comparadores. Especificamente no que se refere a outros desfechos substitutos de eficácia, como DMO, 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 em termos de DMO. (138, 141) Apesar deste resultado superior, haja vista DMO ser um desfecho substituto,

este dossiê opta por apresentar romosozumabe e teriparatida como tecnologias alternativas de eficácia equivalente, considerando-se o desfecho primário de redução de risco de fraturas ser estatisticamente sem diferença nas 6 revisões sistemáticas com metanálise disponíveis em literatura científica indexada.

Neste cenário e de posse dos achados completos da revisão sistemática da literatura, conclui-se que Evenity® (romosozumabe) é uma alternativa terapêutica eficaz e segura no tratamento da osteoporose grave em mulheres na pós menopausa e em falha terapêutica, tal como seu comparador direto atualmente disponível no SUS.

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*). (149)

O objetivo primário 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. Para tal, 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).

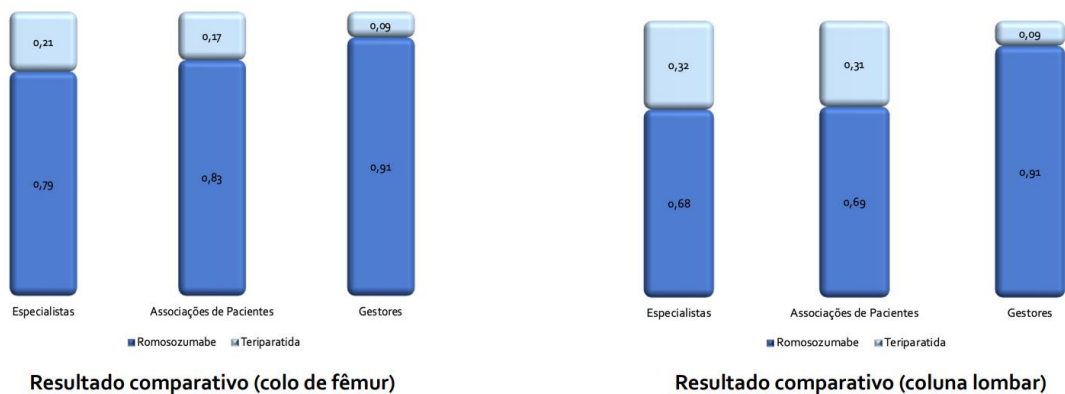
Este painel foi objeto de um poster apresentado na ISPOR (*The International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*) em maio 2022 e seus dados completos publicados no Jornal Brasileiro de Economia da Saúde em 2023. (149)

A partir do painel MCDA, foi realizada uma análise complementar de desempenho de tecnologias anabólicas ósseas, com a finalidade de comparar romosozumabe e teriparatida, à luz do conjunto de critérios considerados por diferentes grupos de *stakeholders*. 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 bem como a ordenação dos critérios, estabelecida pelos pesos que foram gerados, foram aplicados a um modelo de desempenho de tecnologias. Neste estudo foi aplicado o método MCDA TOPSIS que tem como objetivo ordenar os tratamentos para identificar a melhor opção segundo as preferências de cada um desses grupos.

Para ordenar os tratamentos estudados de acordo com as preferências dos grupos de *stakeholders* participantes do painel, foram definidos cenários para alimentar a matriz de desempenho incluindo os critérios de fratura e 12 meses para os desfechos de segurança. Para o critério de eventos adversos clinicamente importantes considerou-se a ocorrência de osteonecrose de mandíbula e fratura femoral atípica.

Os resultados dessa análise foram apresentados na ISPOR (*The International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*) em maio 2023 e evidenciam a superioridade de romosozumabe em relação a teriparatida, quando incluídos critérios mais ampliados para além das tradicionais segurança e eficácia clínica. (150)

Figura 26 - Resultados da análise de desempenho de romosozumabe x teriparatida



Adaptado de Mensor et al. 2023 (150)

AVALIAÇÃO ECONÔMICA

7.1 Objetivo

O objetivo desta análise foi avaliar a ampliação de uso de romosozumabe no tratamento de mulheres na pós menopausa com osteoporose grave e em falha terapêutica ao padrão de tratamento atualmente disponível no SUS, como alternativa a teriparatida, que assim como o romosozumabe é um medicamento utilizado como agente formador ósseo.

7.2 População alvo

Mulheres na pós-menopausa com osteoporose grave⁹ e falha ao tratamento¹⁰ disponível no SUS (exceto teriparatida).

7.3 Desenho do estudo

Considerando a avaliação clínica previamente descrita neste dossiê, na qual não foram observadas evidências científicas que comprovem superioridade de um tratamento frente a outro, romosozumabe ou teriparatida, tomando como base as análises de comparação indireta

⁹ São consideradas pacientes graves aquelas com um ou mais dos seguintes fatores: fratura nos últimos 12 meses, múltiplas fraturas, fraturas durante tratamento, fraturas em uso de medicamento que altera o metabolismo ósseo, escore T <-3,0 e alto risco de fratura do FRAX. O termo seria equivalente a “pacientes muito alto risco de fratura”, de acordo com entendimento do próprio plenário da CONITEC, durante reuniões de discussão da proposta de atualização de PCDT de Osteoporose, ao longo de 2022 e 2023.

¹⁰ Falha ao tratamento: a definição da “não resposta” ao tratamento medicamentoso da osteoporose é bastante complexa, uma vez que a proporção de pacientes que não respondem varia de acordo com o agente farmacológico utilizado. Para a maioria dos especialistas, a falha do tratamento pode ser definida por uma diminuição significativa na DMO ou fraturas recorrentes em um paciente em uso regular da terapia. É importante destacar, para o propósito da definição de falha terapêutica, que as fraturas da mão, crânio, dedos, pés e tornozelo não são consideradas fraturas por fragilidade. (ABRASSO, 2022)
Critérios clínicos para falha terapêutica em osteoporose: (ABRASSO, 2022)

1. Presença de duas ou mais fraturas incidentes por fragilidade (trauma com energia menor ou igual à queda da própria altura)
2. Presença de uma fratura incidente com perda significativa de DMO e/ou ausência de redução significativa do CTX ou PINP séricos com uso de agente antirreabsortivo
3. Perda significativa de DMO associada a ausência de redução significativa do CTX sérico ou PINP com agente antirreabsortivo

por meta-análise publicadas na literatura (134-137, 139, 140), o estudo econômico mais adequado para esta avaliação é análise de custo minimização.

Nesta análise, serão considerados apenas os custos de tratamento relacionados aos medicamentos em questão na mesma linha terapêutica: romosozumabe e teriparatida, em seus respectivos tempos de tratamento.

É importante esclarecer que, para fins de simplificação, não foram considerados os custos relacionados aos medicamentos utilizados em terapia sequencial após romosozumabe ou teriparatida, uma vez que se entende que se trata de uma continuação na linha de cuidado, independente da terapia anabólica inicialmente utilizada. De qualquer modo, ainda que fosse considerado o tratamento sequencial com agentes antirreabsortivos orais, como por exemplo alendronato de sódio, que está disponível no SUS a um custo anual inferior de R\$ 8,00, sua inclusão na análise tornar-se-ia imaterial, face aos custos de tratamento dos agentes anabólicos serem sobremaneira mais altos.

7.4 Horizonte de Tempo

Tratando-se de uma análise de custo minimização, em que a intervenção e comparadores possuem tempo de utilização finitos estabelecidos em bula (até 12 meses para romosozumabe e de 24 meses para teriparatida (93, 126)), estabeleceu-se um horizonte temporal de 2 anos para esta avaliação econômica, correspondendo ao tempo máximo de tratamento das terapias.

7.5 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.

7.6 Comparadores

Romosozumabe versus Teriparatida: cenário de comparação entre os dois agentes formadores ósseos registrados no país, considerando a recente incorporação da teriparatida no SUS para pacientes com osteoporose grave e com falha terapêutica.

7.7 Taxa de desconto

Considerando que o tempo de utilização dos medicamentos romosozumabe e teriparatida são de até 12 meses e 24 meses, respectivamente, não foi utilizada taxa de desconto nesta análise, uma vez que se trata de um horizonte temporal relativamente curto (2 anos) e estarem sendo considerados apenas custo dos medicamentos.

7.8 Efetividade

A análise de custo-minimização considera apenas custos imediatos do uso de um medicamento. Esta análise parte do pressuposto de que os resultados, também chamados de consequências ou desfechos, das intervenções alternativas em avaliação são equivalentes.

7.9 Parâmetros do modelo

Os custos relacionados aos dois medicamentos foram propostos, e as posologias foram definidas em bulas.

7.10 Custos

Para análise principal deste dossiê, optou-se por seguir a metodologia utilizada pela CONITEC, presente no relatório nº 742 (151), em que para o tratamento com a teriparatida seriam necessárias 24 canetas (1 ao mês). Os custos envolvidos no modelo são o custo unitário, custo anual e custo do tratamento completo tanto do romosozumabe como da teriparatida

Tabela 34. Custo com os tratamentos.

Medicamento	Posologia	Custo unitário	Fonte
Romosozumabe 210mg	210mg 1x ao mês, por 12 meses.	R\$1.646,76	Preço proposto*
Teriparatida 250mcg/ml x 2,4ml	20mcg 1x ao dia, por 24 meses	R\$1.097,89	Preço proposto Eli Lilly – Relatório nº 788 (124)

Mg: miligrama.

* Mesmo preço ofertado pela Amgen ao Ministério da Saúde quando da incorporação de romosozumabe em dezembro de 2022. Considera incidência de ICMS de 18% (Lista Negativa).

7.11 Análise complementar

De forma complementar, realizamos uma análise utilizando o custo por dose diária do medicamento, considerando que a apresentação atualmente comercializada de teriparatida é uma caneta para aplicação subcutânea de 28 doses, sendo recomendada a aplicação de 1 dose por dia em que seriam necessárias 730 doses para 2 anos de tratamento ou 26,07 canetas.

7.12 Análise de sensibilidade

Com o objetivo de avaliar as incertezas do modelo de custo minimização, uma análise de sensibilidade determinística univariada foi realizada variando os parâmetros individualmente. Nota-se que se trata de um modelo econômico razoavelmente simples, em que apenas 2 parâmetros foram utilizados para compor o modelo (custo dos medicamentos e tempo de tratamento).

O tempo de tratamento com romosozumabe não foi um parâmetro variado, uma vez que seu tempo de uso é fixo e estabelecido em bula.

7.13 Resultados

Os dados da comparação entre romosozumabe *versus* teriparatida para o horizonte de tempo de 2 anos segundo posologia descrita em bula, encontram-se apresentados na Tabela 35.

Tabela 35 - Resultados da análise de custo-minimização

Comparador	Custo 1º ano	Custo 2º ano	Custo total de tratamento*	Incremental
Romosozumabe	R\$ 19.761,12	R\$ 0	R\$ 19.761,12	-R\$ 6.588,24
Teriparatida	R\$ 13.174,68	R\$ 13.174,68	R\$ 26.349,36	

*Considerando 12 doses por ano para romosozumabe (1 ano de tratamento) e 24 canetas com 28 doses cada para teriparatida (2 anos de tratamento).

Por ser não apenas um medicamento de menor custo de tratamento, 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*, ou poupadora de recursos financeiros, sobre teriparatida.

7.13.1 Análise complementar

Considerando os custos por dose, assumindo-se que para o tratamento com a teriparatida são necessárias 2 canetas adicionais além das 24 consideradas na análise principal para perfazer as 730 doses em 2 anos de tratamento (1 dose de teriparatida por dia x 365 dias por ano x 2 anos), nesta análise complementar haveria a economia de R\$ 8.862,44 no cenário de comparação de romosozumabe versus teriparatida, isto é, R\$ 2.274,20 de economia adicional em relação a análise principal apresentada acima.

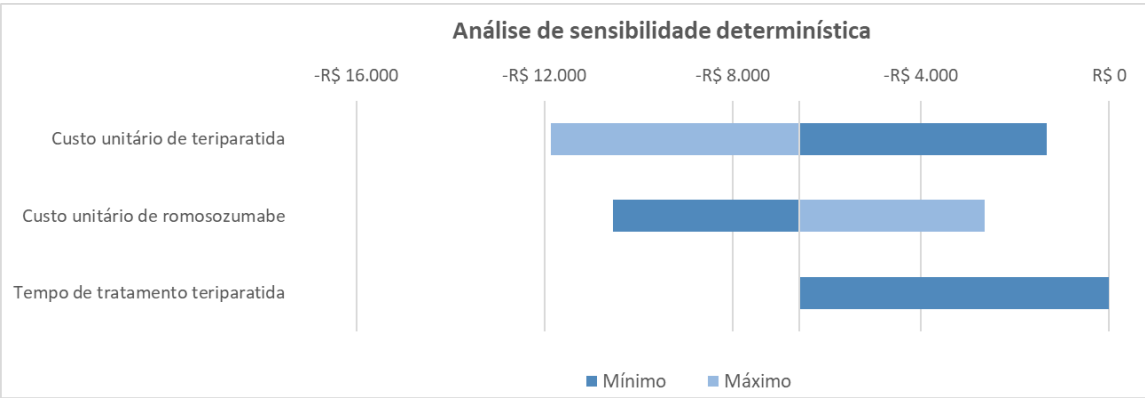
Tabela 36 - Resultados da análise complementar de custo-minimização

Comparador	Custo por dose	Número de doses durante tratamento	Custo total de tratamento	Incremental
Romosozumabe	R\$ 1.646,76	12	R\$ 19.761,12	-R\$ 8.862,44
Teriparatida	R\$ 39,21	730	R\$ 28.623,56	

7.13.2 Análise de sensibilidade

Os resultados da análise de sensibilidade estão apresentados na imagem a seguir:

Figura 27. Resultados da análise de sensibilidade do custo minimização



Os parâmetros de maior influência na análise econômica são, como esperado em análises de custo-minimização, os custos dos medicamentos, considerando uma variação de 20%.

7.14 Discussão e conclusão

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. Esta análise conclui que a ampliação de uso de romosozumabe na mesma população proposta para teriparatida resultaria nos mesmos benefícios clínicos que esta tecnologia, porém com potencial de economia de cerca de R\$ 6,6 mil por paciente em 2 anos.

A terapia menos onerosa com romosozumabe, que evidencia redução de 25% no custo de tratamento total, se traduzirá em impacto financeiro proporcional à adoção da nova tecnologia (ver seção subsequente de Impacto Orçamentário). A ampliação de uso de romosozumabe sem corte etário ou número pré-determinado de fraturas prévias se justifica por se tratar de medicamento com segurança e eficácia comparável à teriparatida.

É ainda digno de nota que romosozumabe apresenta benefícios terapêuticos significativos adicionais ao paciente, como terapia mais curta e mais espaçada, o que pode favorecer a adesão e persistência com o tratamento. Não obstante, há ainda que se considerar que o maior espaçamento entre doses e a terapia mais curta (12 meses) facilita o acompanhamento dos pacientes pelas assistências farmacêuticas dos Estados.

IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

O objetivo desta análise foi avaliar o impacto ao orçamento do SUS da ampliação de uso de romosozumabe para mulheres na pós menopausa com osteoporose grave e falha terapêutica, sem corte etário ou número pré-determinado de fraturas, em alternativa a teriparatida.

8.1 Estrutura do modelo

A população alvo desta análise reflete pacientes mulheres na pós-menopausa com osteoporose grave, após falha terapêutica, em alternativa a teriparatida.

No caso base, foi estimado o impacto orçamentário da ampliação de uso de romosozumabe, na mesma linha de tratamento atualmente preconizada para a teriparatida, sendo que ambas as tecnologias poderiam ser utilizadas para mesma a população alvo definida neste dossiê.

O cenário atual considera que 100% das pacientes com osteoporose grave e falha terapêutica elegíveis estariam em tratamento com teriparatida, já que o romosozumabe ainda não se encontra disponibilizado no SUS, apesar de sua recente incorporação.

No cenário proposto, propõe-se uma ampliação de uso para romosozumabe frente a teriparatida, com ganho de participação de mercado a partir de uma curva de adoção padrão.

Considerando que o parâmetro de participação de mercado é definido de forma arbitrária, de forma complementar, foram realizadas análises de cenários de difusão lenta e troca total das tecnologias, de forma a demonstrar num cenário extremo de substituição de uma terapia frente a outra.

8.2 População elegível

Para o cálculo da população elegível ao tratamento com romosozumabe no Sistema Único de Saúde, foram considerados os parâmetros da população elegível para a incorporação de teriparatida no SUS, descrita no Relatório de Recomendação nº 742, desenvolvida pela equipe técnica da CONITEC.(151)

Foram realizadas as seguintes adaptações, necessárias para refletir a população em questão neste dossiê:

- adaptação no horizonte de tempo aplicável a avaliação deste pleito de ampliação de uso – 2024 a 2028;
- ajuste de novos casos a partir do ano de 2025, uma vez que em 2024 foi calculada a população prevalente;
- ajuste na população elegível de mulheres na pós menopausa, uma vez que foram consideradas na avaliação inicial pela equipe técnica da Conitec uma população

idosa¹¹. Segundo Pompei, L. et al. 2022 (152) a mediana de idade de menopausa em mulheres brasileiras estaria num intervalo de confiança de 45 e 51 anos; portanto, para fins de cálculo e simplificação, assumiu-se que seriam elegíveis para este pleito mulheres a partir de 50 anos.

Será transcrito abaixo o racional por demanda aferida presente no referido relatório da Conitec para a tecnologia teriparatida.

“Foi identificado o número de usuários do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) com osteoporose através da Sala Aberta de Inteligência em Saúde (SABEIS)), sem restrição para medicamento. Considerando os números de quando o alendronato pertencia ao CEAF (2009 e 2010), bem como por estimativas da Base Nacional de Dados de Ações e Serviços da Assistência Farmacêutica no SUS (BNAFAR) (dados do Hórus) de dispensação do alendronato, foram estimados cenários em que a população do SABEIS foi somada à população que trata osteoporose apenas via Componente Básico da Assistência Farmacêutica (CBAF). Essa soma está sujeita à incerteza, uma vez que pacientes que utilizam o CEAF para osteoporose podem simultaneamente adquirir alendronato via CBAF. Nestes cenários foi identificado que em média 2,40% das mulheres idosas (população do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística [IBGE]) apresentavam osteoporose e utilizavam o SUS via CBAF ou CEAF.”

O percentual descrito foi aplicado as projeções populacionais do IBGE para os anos de 2024 a 2028, para identificação de mulheres com osteoporose. Esclarece-se que não foram utilizados dados do recente Censo de 2022, uma vez que os dados divulgados são preliminares.

“[...] Como esse percentual médio não abrange o potencial crescimento da prevalência de osteoporose, ele foi alvo de análise de sensibilidade. Para identificação da população com falha terapêutica foram considerados dois cenários: i) a literatura, que sugere que 25% dos pacientes com osteoporose

¹¹ Apesar de ter tido posteriormente sua indicação de uso ampliada para indivíduos sem corte etário, as análises populacionais inicialmente conduzidas pela Conitec refletiam mulheres > 70 anos.

apresentem fratura em vigência de tratamento; ii) dados públicos (SABEIS + BNAFAR), que sugerem que em média 7% dos usuários estão em segunda linha de tratamento, que inclui falha terapêutica e intolerância.”

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. (153)

Por fim, utilizou-se as premissas de difusão de teriparatida (*market share*) descritas no relatório de recomendação desta tecnologia para se chegar à população elegível a romosozumabe. (151) Os resultados encontram-se na tabela a seguir.

Tabela 37 - População elegível estimada nos mesmos parâmetros estabelecidos pela Conitec quando da avaliação de teriparatida.

Parâmetros	2024	2025	2026	2027	2028	Fonte
População de mulheres elegíveis na menopausa	32.714.712	33.582.988	34.475.002	35.389.523	36.322.777	IBGE
Crescimento populacional (incidência)		868.276	892.014	914.521	933.254	Cálculo
Percentual de tratamento de osteoporose grave	2,4%	2,4%	2,4%	2,4%	2,4%	Demanda aferida - Relatório de recomendação nº 742 (SABEIS + BN FAR)
Pacientes com osteoporose grave	785.153	20.839	21.408	21.949	22.398	
Percentual de falha terapêutica	7%	7%	7%	7%	7%	Demanda aferida - Relatório de recomendação nº 742 (SABEIS + BN FAR)
População com osteoporose grave e falha terapêutica	54.961	1.459	1.499	1.536	1.568	Cálculo
Taxa de difusão teriparatida	20%	40%	60%	60%	60%	Relatório de recomendação nº 742 (SABEIS + BN FAR)
População elegível	10.992	583	899	922	941	Cálculo

8.3 Curva de adoção/taxa de difusão da tecnologia

Considerando 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 3 cenários de curva de adoção (Tabela 38), levando-se em conta taxas de difusão mais baixas da tecnologia do que em outros cenários, a saber:

- **Cenário atual:** considera 100% dos pacientes elegíveis a teriparatida no relatório de recomendação nº 742 tratando exclusivamente com este medicamento e nesta população.
- **Cenário proposto:**
 - **Difusão padrão:** adoção gradual da tecnologia, com 30% de taxa de difusão no primeiro ano subsequente à incorporação, crescendo até atingir 80% de penetração de mercado após 5 anos. Foi considerado a partir do 4º ano uma manutenção de 80% de penetração de mercado assumindo-se que existem perfis de pacientes em que a teriparatida é a única terapia “label” para perfis de pacientes como, p.ex. indivíduos com osteoporose secundária.
 - **Cenário de difusão lenta:** adoção lenta da tecnologia, com 10% de taxa de difusão no primeiro ano, crescendo 10% ao ano, até atingir 50% de penetração de mercado após 5 anos, conforme proposto pelo parecerista da CONITEC na avaliação da demanda de romosozumabe, presente no relatório nº 788. (124)
 - **Cenário de troca total entre tecnologias:** este cenário visa estimar, para fins ilustrativos, o potencial máximo de economia com a tecnologia romosozumabe dentro da totalidade de pacientes com osteoporose grave e em falha terapêutica.

Tabela 38 - Difusão padrão e população tratada

	2024	2025	2026	2027	2028
Difusão romosozumabe	30%	50%	70%	80%	80%
Difusão teriparatida	70%	50%	30%	20%	20%
População romosozumabe	3.298	292	629	737	753
População teriparatida	7.695	292	270	184	188

*Nota: a partir de 2025 os percentuais de difusão das tecnologias foram aplicados entre as pacientes incidentes. Vale lembrar que as pacientes do grupo teriparatida são tratadas por 2 anos. Dessa forma, a população total em tratamento com teriparatida é a soma das pacientes do ano anterior e do ano atual de análise.

Tabela 39 - Cenário de difusão lenta

	2024	2025	2026	2027	2028
Difusão romosozumabe	10%	20%	30%	40%	50%
Difusão teriparatida	90%	80%	70%	60%	50%
População romosozumabe	1.099	117	270	369	470
População teriparatida	9.893	467	629	553	470

*Nota: a partir de 2025 os percentuais de difusão das tecnologias foram aplicados entre as pacientes incidentes. Vale lembrar que as pacientes do grupo teriparatida são tratadas por 2 anos. Dessa forma, a população total em tratamento com teriparatida é a soma das pacientes do ano anterior e do ano atual de análise.

Tabela 40 - Cenário de troca total de tecnologias

Medicamento	2024	2025	2026	2027	2028
Difusão romosozumabe	100%	100%	100%	100%	100%
Difusão teriparatida	0%	0%	0%	0%	0%
População romosozumabe	10.992	583	899	922	941
População teriparatida	0	0	0	0	0

*Nota: a partir de 2025 os percentuais de difusão das tecnologias foram aplicados entre as pacientes incidentes. Vale lembrar que as pacientes do grupo teriparatida são tratadas por 2 anos. Dessa forma, a população total em tratamento com teriparatida é a soma das pacientes do ano anterior e do ano atual de análise.

8.4 Uso de recursos e custos

Os recursos e seus custos utilizados nesse modelo de impacto orçamentário são os mesmos utilizados na análise de custo minimização (Seção 7.10 desse dossiê).

8.5 Análise de sensibilidade

Com o objetivo de avaliar as incertezas do modelo de impacto orçamentário, uma análise de sensibilidade determinística univariada foi realizada variando os parâmetros de custo, população tratada com osteoporose e taxa de falha terapêutica individualmente em 20%

Tabela 41 - Parâmetros variados na análise de sensibilidade

Parâmetro	Limite inferior	Referência	Limite superior	Fonte
Custo unitário de teriparatida	R\$ 878,31	R\$ 1.097,89	R\$ 1.317,47	Premissa – 20%
Custo unitário de romosozumabe	R\$ 1.317,41	R\$ 1.646,76	R\$ 1.976,11	Premissa – 20%
População tratada com osteoporose (demanda aferida)	1,9%	2,4%	2,88%	Premissa
Falha terapêutica (demanda aferida)	5,6%	7%	8,4%	Premissa

8.6 Resultados

8.6.1 Análise de impacto orçamentário

A partir do total de pacientes elegíveis, pode-se calcular o impacto orçamentário resultante da ampliação de uso de romosozumabe para pacientes com osteoporose grave e que falharam ao tratamento prévio, em alternativa a teriparatida. Os resultados são apresentados abaixo, tanto para a difusão padrão aplicada, quanto para a lenta e troca total de tecnologias.

Tabela 42 - Resultados da análise de impacto orçamentário – difusão padrão

Cenário	2024	2025	2026	2027	2028	Acumulado
Cenário atual	R\$144.817.969,60	R\$152.505.151,28	R\$19.533.196,68	R\$23.990.924,70	R\$24.538.595,09	R\$365.385.837,34
Cenário proposto	R\$166.537.697,16	R\$110.981.293,25	R\$19.835.144,62	R\$20.556.014,36	R\$19.779.464,17	R\$337.689.613,55
Total	R\$21.719.727,56	-R\$41.523.858,03	R\$301.947,94	-R\$3.434.910,34	-R\$4.759.130,92	-R\$27.696.223,78

Tabela 43 - Resultados da análise de impacto orçamentário – difusão lenta

Cenário	2024	2025	2026	2027	2028	Acumulado
Cenário atual	R\$144.817.969,60	R\$152.505.151,28	R\$19.533.196,68	R\$23.990.924,70	R\$24.538.595,09	R\$365.385.837,34
Cenário proposto	R\$152.057.878,78	R\$138.791.967,46	R\$19.772.419,82	R\$22.865.770,28	R\$22.778.629,24	R\$356.266.665,57
Total	R\$7.239.909,19	-R\$13.713.183,82	R\$239.223,14	-R\$1.125.154,42	-R\$1.759.965,86	-R\$9.119.171,77

Tabela 44 - Resultados da análise de impacto orçamentário – troca total de tecnologias

Cenário	2024	2025	2026	2027	2028	Acumulado
Cenário atual	R\$144.817.969,60	R\$152.505.151,28	R\$19.533.196,68	R\$23.990.924,70	R\$24.538.595,09	R\$365.385.837,34
Cenário proposto	R\$217.217.061,46	R\$11.530.247,39	R\$17.768.213,26	R\$18.216.534,90	R\$18.589.681,44	R\$283.321.738,45
Total	R\$72.399.091,87	-R\$140.974.903,89	-R\$1.764.983,42	-R\$5.774.389,80	-R\$5.948.913,65	-R\$82.064.098,89

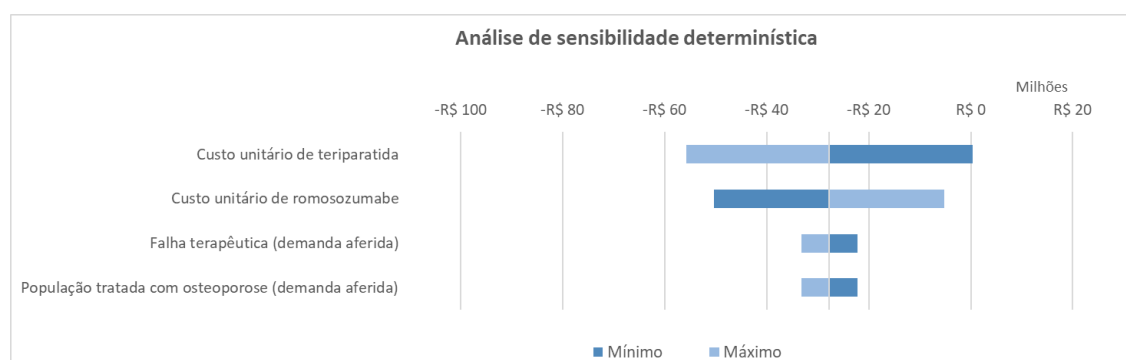
Os resultados mostram que com a ampliação de uso de romosozumabe haveria um incremento nos custos no primeiro ano de aproximadamente R\$ 21,7 milhões, porém a economia de recursos já se observa a partir do segundo ano da análise, com economia acumulada projetada para 5 anos de R\$ 27,7 milhões, justificada pela terapia mais curta e posologia mais espaçada levar a um custo de tratamento de romosozumabe significativamente inferior ao da teriparatida.

Mesmo para um cenário alternativo que considera difusão lenta com romosozumabe, observa-se uma potencial de economia projetada de recursos em 5 anos de R\$ 9,1 milhões. No cenário hipotético de troca total de tecnologias, a economia projetada em 5 anos é de R\$ 82,1 milhões. Ainda que este último cenário seja improvável, considerando que existem perfis de pacientes em que a teriparatida é a terapia mais adequada, optamos por trazer este exercício de forma a ilustrar que reduções mais exuberantes de impacto orçamentário se observam conforme aumenta a taxa de difusão da tecnologia a ser ampliada, o romosozumabe, já que a nova terapia possui custo de tratamento 25% inferior do que seu comparador ativo disponível no SUS.

8.6.2 Análise de sensibilidade univariada

Os resultados da análise de sensibilidade para o cenário base (difusão padrão) estão apresentados na Figura 28.

Figura 28 - Análise de sensibilidade univariada do impacto orçamentário



Os parâmetros de maior influência no impacto orçamentário são os custos dos medicamentos, considerando sua variação de 20%. Observa-se que mesmo dentro de um

cenário com incremento de 20% no preço proposto da tecnologia (romosozumabe), ainda haveria economia de recursos com romosozumabe.

8.6.3 Conclusão da análise de impacto orçamentário

As análises de impacto orçamentário da ampliação de uso de romosozumabe no SUS demonstram que em qualquer dos cenários, com difusão padrão, lenta ou troca total, por ser uma tecnologia poupadora de recursos, considerando seu tempo de tratamento menor, sempre haverá economia de recursos acumulados nos tempos de análise.

O impacto elevado no primeiro ano se deve pelo fato de ser uma tecnologia utilizada em apenas um ano, quando seu comparador (teriparatida) possui 2 anos de tempo de tratamento para trazer os mesmos benefícios clínicos.

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 e benefício terapêutico global.

Limitações do Cálculo de População Elegível para Impacto Orçamentário

Ressalta-se que os parâmetros utilizados na análise de impacto orçamentário para cálculo da população elegível basearam-se naqueles utilizados na análise realizada pela CONITEC na demanda de teriparatida, dentro de um contexto de incorporação para pacientes idosas com osteoporose grave e falha terapêutica. Neste pleito, ao optar-se por utilizar os mesmos parâmetros da demanda anterior e por se tratar de uma ampliação de uso, é possível que a análise esteja sujeita a incertezas. De qualquer maneira, para mitigar tais incertezas, estes mesmos parâmetros foram variados na análise de sensibilidade e observou-se um pequeno impacto no resultado final.

RECOMENDAÇÃO DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS E NACIONAIS

Evenity® (romosozumabe) está registrado na ANVISA desde 2020 sob o número de registro 102440018, 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. (94, 95)

Evenity® (romosozumabe) recebeu pareceres positivos para incorporação pelas agências da Austrália em 2020, do Canadá em 2021 e do Reino Unido em 2022.(154-156)

Tabela 45. Avaliações de agências de ATS.

País	Status	Indicação
Austrália (154)	Incorporado	Pacientes com osteoporose grave que vivenciaram fratura enquanto em terapia com antirreabsorptivos nos últimos 12 meses.
Canadá (155)	Incorporado	Mulheres na osteoporose na pós-menopausa em alto risco de fratura
Reino Unido (156)	Incorporado	Pacientes adultos com osteoporose grave com alto risco de fratura com fratura osteoporótica maior nos últimos 24 meses

Fonte: elaboração própria. ATS: avaliação de tecnologia em saúde.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Romosozumabe encontra-se incorporado ao SUS desde dezembro de 2022 (Portaria SCTIE/MS Nº 166/2022) para um corte populacional de mulheres a partir dos 70 anos que coincidia, na altura, com a mesma população em que a teriparatida, seu comparador ativo, vinha sendo avaliada por esta comissão (dentro de um contexto de atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de Osteoporose). No entanto, teriparatida teve sua indicação de uso ampliada pelo GT de PCDTs da Conitec com aprovação final dentro do novo PCDT de osteoporose em 04/05/2023 durante a 118ª Reunião Ordinária da Conitec, sem nenhum corte etário ou de número determinado de fraturas prévias.

Assim, a presente solicitação de ampliação de uso de romosozumabe se justifica por estar alinhada com a indicação de uso ampliada de seu comparador ativo teriparatida, e as avaliações clínicas e econômicas desenvolvidas no presente dossiê empregam dados clínicos de romosozumabe e teriparatida conforme Revisão Sistemática da Literatura constantes no Parecer Técnico Científico ora apresentado pela demandante, bem como dados e premissas aplicados durante as discussões da atualização do PCDT de osteoporose, incluindo as discussões sobre novas tecnologias em saúde, ao longo dos anos de 2022 (106ª, 109ª, 112ª reuniões ordinárias CONITEC e 11ª reunião extraordinária CONITEC) e 2023 (116ª e 118ª reuniões ordinárias CONITEC).

Durante a etapa de revisão sistemática da literatura, foram incluídas 6 revisões sistemáticas com meta-análise (134-137, 139, 140) e 1 ECR com análises publicadas em 2 artigos. (138, 141)

Nas revisões sistemáticas com meta-análises em rede (134-137, 139, 140), para os desfechos de redução do risco de fraturas clínicas, vertebrais e não vertebrais, romosozumabe em comparação com teriparatida demonstrou resultados estatisticamente similares. Para os demais desfechos, inclusive segurança não foram reportadas diferenças significativas entre romosozumabe e os comparadores avaliados, inclusive teriparatida.

No ECR incluído neste dossiê, incluindo sua respectiva subanálise de comparação direta de romosozumabe e teriparatida no tratamento de mulheres com osteoporose na pós-menopausa em transição da terapia com bisfosfonatos durante um período de 12 meses, as pacientes que receberam romosozumabe apresentaram aumento significativo da DMO do quadril e da coluna, bem como a força estimada do quadril quando comparado às que receberam teriparatida. Ainda, observou-se um aumento rápido do nível de P1NP duas semanas após a primeira dose deste fármaco, sendo este aumento inicial significativamente maior que no grupo teriparatida.

As avaliações econômicas conduzidas mostram que romosozumabe se apresenta como uma tecnologia poupadora de recursos frente a teriparatida.

Por fim, análises de impacto orçamentário desenvolvidas mostram que a incorporação de romosozumabe traria economia ao SUS na magnitude de 27,7 milhões de reais em 5 anos, variando de 9,1 milhões a 82,1 milhões, dependendo do cenário de curva de adoção selecionado para análise.

Desta forma conclui-se que Evenity® (romosozumabe) no cenário de tratamento de mulheres na pós menopausa com osteoporose grave e em falha terapêutica ao padrão de tratamento atualmente disponível no SUS, em alternativa à teriparatida, constitui-se uma opção terapêutica viável, eficaz, segura e que traz economia de recursos financeiros ao SUS.

É ainda digno de nota que romosozumabe apresenta benefícios terapêuticos significativos adicionais ao paciente, como terapia mais curta e mais espaçada, o que pode favorecer a adesão do paciente e persistência com o tratamento. Não obstante, há ainda que se considerar o impacto assistencial positivo desse maior espaçamento entre doses e terapia mais curta (12 meses) para facilitar o acompanhamento das pacientes pelas assistências farmacêuticas dos Estados.

REFERÊNCIAS

1. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, Lewiecki EM, Tanner B, Randall S, et al. Clinician's Guide to prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporosis International*. 2014;25(10):2359-81.
2. Tu KN, Lie JD, Wan CKV, Cameron M, Austel AG, Nguyen JK, et al. Osteoporosis: A Review of Treatment Options. *P & T : a peer-reviewed journal for formulary management*. 2018;43(2):92-104.
3. Baccaro LF, Machado VdSS, 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. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*. 2013;35(11):497-502.
4. 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.
5. Pinheiro MM, Neto ETdR, Machado FS, Omura F, Yang JHK, Szejnfeld J, et al. Risk factors for osteoporotic fractures and low bone density in pre and postmenopausal women. *Revista de Saude Publica*. 2010;44(3):479-85.
6. Dempster DW. Osteoporosis and the burden of osteoporosis-related fractures. *The American journal of managed care*. 2011;17 Suppl 6(May 2011):164-9.
7. International Osteoporosis F. Epidemiology of osteoporosis and fragility fractures. 2020.
8. Sozen T, Ozisik L, Calik Basaran N. An overview and management of osteoporosis. *European Journal of Rheumatology*. 2017;4(1):46-56.
9. Marinho BCG, Guerra LP, Drummond JB, Silva BC, Soares MMS. O ônus da osteoporose no Brasil. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*. 2014;58(5):434-43.
10. Kanis JA. Assessment of osteoporosis at the primary health-care level. Technical Report. 2007.
11. 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). *Archives of Osteoporosis*. 2013;8(1-2).
12. 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. *Revista Brasileira de Reumatologia*. 2015;55(3):223-8.
13. Rodrigues IG, Barros MBDA. Osteoporose autorreferida em população idosa: Pesquisa de base populacional no município de campinas, São Paulo. *Revista Brasileira de Epidemiologia*. 2016;19(2):294-306.
14. Pinheiro MM, Ciconelli RM, De N, Jacques O, Genaro PS, Martini LA, et al. O impacto da osteoporose no Brasil. *Rev Bras Reumatol*. 2010;50(2):113-27.

15. Langer FW, da Silveira Codevilla AA, Brighenti R, Dal Osto LC, Campos TRS, Martins TT, et al. Low self-awareness of osteoporosis and fracture risk among postmenopausal women. *Archives of Osteoporosis*. 2016;11(1).
16. Bandeira F, De Carvalho EF. Prevalence of osteoporosis and vertebral fractures in postmenopausal women attending reference center. *Revista Brasileira de Epidemiologia*. 2007;10(1):86-98.
17. 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. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2000;15(4):721-39.
18. Kanis JA, Borgström F, Compston J, Dreinhöfer K, Nolte E, Jonsson L, et al. SCOPE: A scorecard for osteoporosis in Europe. *Archives of Osteoporosis*. 2013;8(1-2).
19. Johnell O, Kanis JA, Oden A, Johansson H, De Laet C, Delmas P, et al. Predictive value of BMD for hip and other fractures. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2005;20(7):1185-94.
20. 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. *Osteoporosis International*. 2021;32(4):747-57.
21. Spinola MdS, Carneiro MdLA, Bonardi JMT, Rodrigues BKAB, Monteiro LZ. Prevalence of osteoporosis in older postmenopausal women. *Revista Brasileira em Promoção da Saúde*. 2019;32:1-9.
22. Kanis JA, Oden A, Johnell O, Jonsson B, De Laet C, Dawson A. The burden of osteoporotic fractures: A method for setting intervention thresholds. *Osteoporosis International*. 2001;12(5):417-27.
23. 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. *Osteoporosis International*. 2001;12(12):989-95.
24. 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. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2019;104(5):1595-622.
25. Radominski SC, Bernardo W, Paula APd, Albergaria BH, Moreira C, Fernandes CE, et al. Diretrizes brasileiras para o diagnóstico e tratamento da osteoporose em mulheres na pós-menopausa. *Revista Brasileira de Reumatologia*. 2017;57(S2):S452-66.
26. Van Geel TACM, Van Helden S, Geusens PP, Winkens B, Dinant GJ. Clinical subsequent fractures cluster in time after first fractures. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2009;68(1):99-102.
27. 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. *Osteoporosis International*. 2012;23(1):53-8.
28. Roux C, Fechtenbaum J, Kolta S, Briot K, Girard M. Mild prevalent and incident vertebral fractures are risk factors for new fractures. *Osteoporosis International*. 2007;18(12):1617-24.

29. Van Staa TP, Leufkens HGM, Cooper C. Does a fracture at one site predict later fractures at other sites? A British cohort study. *Osteoporosis International*. 2002;13(8):624-9.
30. 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.
31. Haentjens P. Meta-analysis: Excess Mortality After Hip Fracture Among Older Women and Men. *Annals of Internal Medicine*. 2010;152(6):380-.
32. 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). *Journal of Bone and Mineral Research*. 2012;27(9):1907-15.
33. 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.
34. Giangregorio LM, Leslie WD. Time since prior fracture is a risk modifier for 10-year osteoporotic fractures. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2010;25(6):1400-5.
35. 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. *Applied Health Economics and Health Policy*. 2013;11(5):485-97.
36. 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.
37. 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. *Osteoporosis International*. 2002;13(12):955-61.
38. 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. *American Journal of Epidemiology*. 2009;170(2):203-10.
39. Saltz CC, Zimmerman S, Tompkins C, Harrington D, Magaziner J. Stress Among Caregivers of Hip Fracture Patients. *Journal of Gerontological Social Work*. 1999;30(3-4):167-81.
40. Siddiqui MQA, Sim L, Koh J, Fook-Chong S, Tan C, Howe TS. Stress levels amongst caregivers of patients with osteoporotic hip fractures - A prospective cohort study. *Annals of the Academy of Medicine Singapore*. 2010;39(1):38-42.
41. Ström O, Borgström F, Kanis JA, Compston J, Cooper C, McCloskey EV, et al. Osteoporosis: burden, health care provision and opportunities in the EU. *Archives of Osteoporosis*. 2011;6(1-2):59-155.
42. 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 and Rheumatism*. 2001;44(11):2611-9.
43. Moraes LFS, Silva ENd, Silva DAS, Paula APd. Expenditures on the treatment of osteoporosis in the elderly in Brazil (2008 - 2010): analysis of associated factors. *Revista Brasileira de Epidemiologia*. 2014;17(3):719-34.

44. 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. *Osteoporosis International*. 2012;23(3):829-39.
45. 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 Clinic Proceedings*. 2015;90(1):53-62.
46. 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 Clinic Proceedings*. 2010;85(9):806-13.
47. Brenneman SK, Lacroix AZ, Buist DSM, Chen YT, Abbott TA. Evaluation of decision rules to identify postmenopausal women for intervention related to osteoporosis. *Disease Management*. 2003;6(3):159-68.
48. Pasco JA, Sanders KM, Hoekstra FM, Henry MJ, Nicholson GC, Kotowicz MA. The human cost of fracture. *Osteoporosis international*. 2005;16(12):2046-52.
49. Lemos MCD, Miyamoto ST, Valim V, Natour J. Quality of life in patients with osteoporosis: Correlation between OPAQ and SF-36. *Revista Brasileira de Reumatologia*. 2006;46(5):323-8.
50. Hasserius 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. *Calcified Tissue International*. 2005;76(4):235-42.
51. 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. *Osteoporosis International*. 2004;15(7):567-74.
52. Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2019;30(1):3-44.
53. Bertram M, Norman R, Kemp L, Vos T. Review of the long-term disability associated with hip fractures. *Injury Prevention*. 2011;17(6):365-70.
54. 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.
55. Souza Júnior EÁ, Ferreira NF, Lopes PEC, Torres MS, Baumfeld DS, Andrade MAPd. Significado e considerações sobre a osteoporose por mulheres com e sem diagnóstico da doença. *ABCS Health Sciences*. 2019;44(1):22-7.
56. Cauley JA, Thompson DE, Ensrud KC, Scott JC, Black D. Risk of mortality following clinical fractures. *Osteoporosis International*. 2000;11(7):556-61.
57. Bliuc D, Nguyen ND, Milch VE, Nguyen TV, Eisman JA, Center JR. Mortality risk associated with low-trauma osteoporotic fracture and subsequent fracture in men and women. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2009;301(5):513-21.

58. Schnell S, Friedman SM, Mendelson DA, Bingham KW, Kates SL. The 1-Year Mortality of Patients Treated in a Hip Fracture Program for Elders. *Geriatric Orthopaedic Surgery & Rehabilitation*. 2010;1(1):6-14.
59. Johnell O, Kanis JA, Jonsson B, Oden A, Johansson H, De Laet C. The burden of hospitalised fractures in Sweden. *Osteoporosis International*. 2005;16(2):222-8.
60. Teng GG, Curtis JR, Saag KG. Mortality and osteoporotic fractures: is the link causal, and is it modifiable? *Clinical and experimental rheumatology*. 2007;25(5 Suppl 51):S125-37.
61. Silva DMW, Lazaretti-Castro M, Freitas Zerbini CA, Szejnfeld VL, Eis SR, Borba VZC. Incidence and excess mortality of hip fractures in a predominantly Caucasian population in the South of Brazil. *Archives of Osteoporosis*. 2019;14(1):47.
62. 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. *Journal of Medical Economics*. 2019;22(7):638-44.
63. Fernandes R TM, Araujo D, Sauberman M. . Hip Fractures in the Elderly: Cost of Illness Study Under a Public Hospital Perspective in Rio De Janeiro, Brazil. *Value in Health*. 2010;13(7).
64. 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;51(3):324-31.
65. 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. *Calcified Tissue International*. 2017;100(1):29-39.
66. Mensor L, Rosim M, Marasco G, Rigo D, Marchesan T, Arinelli R. Avaliação de custos associados a fraturas por fragilidade no Sistema Único de Saúde (SUS) e no Sistema de Saúde Suplementar (SSS) no Brasil. *Jornal Brasileiro de Economia da Saúde*. 2021;13(3):288-99.
67. Rocha APR, Turi-Lynch BC, Moraes LCd, 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. *Motriz: Revista de Educação Física*. 2017;23.
68. Ministério da Saúde . Secretaria de Ciência TleCdS. Relatório de Recomendação - Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Osteoporose. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2023. p. 99-.
69. Ministério da Saúde . Secretaria de Atenção à S. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Osteoporose. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2014. p. 22-.
70. World Health O. WHO Scientific Group on the Assessment of Osteoporosis at primary health care level - Summary Meeting Report. 2007. p. 17-.
71. 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. *Osteoporosis International*. 2020;31(1):1-12.

72. 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? *Journal of Bone and Mineral Research*. 2011;26(8):1774-82.
73. University of S. Fracture Risk Assessment Tool (FRAX) - Calculator Tool. 2021.
74. Associação Brasileira de Avaliação Óssea e O. FRAX- Instrumento de Avaliação do risco de fratura.
75. 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. *Endocrine Practice*. 2020;26(s1):1-46.
76. Shoback D, Rosen CJ, Black DM, Cheung AM, Murad MH, Eastell R. Pharmacological Management of Osteoporosis in Postmenopausal Women: An Endocrine Society Guideline Update. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2020;105(3):587-94.
77. Silva BC, Madeira M, d'Alva CB, Maeda SS, Holanda NCPd, Ohe MN, et al. Definition and management of very high fracture risk in women with postmenopausal osteoporosis: a position statement from the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism (SBEM) and the Brazilian Association of Bone Assessment and Metabolism (ABRASSO). *Archives of Endocrinology and Metabolism*. 2022;66.
78. Morris CA, Cabral D, Cheng H, Katz JN, Finkelstein JS, Avorn J, et al. Patterns of bone mineral density testing. *Journal of General Internal Medicine*. 2004;19(7):783-90.
79. Miller PD. Underdiagnoses and undertreatment of osteoporosis: The battle to be won. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2016;101(3):852-9.
80. van der Velde RY, Wyers CE, Curtis EM, Geusens PPMM, van den Bergh JPW, de Vries F, et al. Secular trends in fracture incidence in the UK between 1990 and 2012. *Osteoporosis International*. 2016;27(11):3197-206.
81. van der Velde RY, Wyers CE, Teesseling E, Geusens PPMM, 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.
82. 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. *Osteoporosis International*. 2018;29(3):717-22.
83. Cremers S, Papapoulos S. Pharmacology of bisphosphonates. *Bone*. 2011;49(1):42-9.
84. 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. (1433-2965 (Electronic)).
85. Hadji P, Claus V Fau - Ziller V, Ziller V Fau - Intorcchia M, Intorcchia M Fau - Kostev K, Kostev K Fau - Steinle T, 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. (1433-2965 (Electronic)).
86. Weycker D, Macarios D Fau - Edelsberg J, Edelsberg J Fau - Oster G, Oster G. Compliance with drug therapy for postmenopausal osteoporosis. (0937-941X (Print)).

87. Landfeldt E, Ström O Fau - Robbins S, Robbins S Fau - Borgström F, Borgström F. Adherence to treatment of primary osteoporosis and its association to fractures--the Swedish Adherence Register Analysis (SARA). (1433-2965 (Electronic)).
88. 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.
89. Caro JJ, Ishak KJ Fau - Huybrechts KF, Huybrechts Kf Fau - Raggio G, Raggio G Fau - Naujoks C, Naujoks C. The impact of compliance with osteoporosis therapy on fracture rates in actual practice. (0937-941X (Print)).
90. Weycker D, Lamerato L Fau - Schooley S, Schooley S Fau - Macarios D, Macarios D Fau - Siu Woodworth T, Siu Woodworth T Fau - Yurgin N, Yurgin N Fau - Oster G, et al. Adherence with bisphosphonate therapy and change in bone mineral density among women with osteoporosis or osteopenia in clinical practice. (1433-2965 (Electronic)).
91. Yood RA, Emani S Fau - Reed JI, Reed JI Fau - Lewis BE, Lewis BE Fau - Charpentier M, Charpentier M Fau - Lydick E, Lydick E. Compliance with pharmacologic therapy for osteoporosis. (0937-941X (Print)).
92. Liu J, Guo H, Rai P, Pinto L, Barron R. Medication persistence and risk of fracture among female Medicare beneficiaries diagnosed with osteoporosis. (1433-2965 (Electronic)).
93. Evenity (romosozumabe) [Bula]. São Paulo: Amgen Biotecnologia do Brasil Ltda; 2021.
94. Food US, Drug a. EVENITY™ (romosozumab-aqqg) injection, for subcutaneous use [Bula]. 2019. p. 20-.
95. European Medicines A. SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS - Evenity. 2019. p. 66-.
96. Balemans W, Ebeling M, Patel N, Van Hul E, Olson P, Döszegi M, et al. Increased bone density in sclerosteosis is due to the deficiency of a novel secreted protein (SOST). *Human Molecular Genetics*. 2001;10(5):537-43.
97. Brunkow ME, Gardner JC, Van Ness J, Paeppe BW, Kovacevich BR, Prohl S, et al. Bone dysplasia sclerosteosis results from loss of the SOST gene product, a novel cystine knot-containing protein. *American Journal of Human Genetics*. 2001;68(3):577-89.
98. 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. *The FASEB Journal*. 2005;19(13):1842-4.
99. 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. *Journal of Experimental Medicine*. 2004;199(6):805-14.
100. 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 Journal*. 2003;22(23):6267-76.
101. Baron R, Kneissel M. WNT signaling in bone homeostasis and disease: from human mutations to treatments. *Nature Medicine*. 2013;19(2):179-92.

102. Ke HZ, Richards WG, Li X, Ominsky MS. Sclerostin and dickkopf-1 as therapeutic targets in bone diseases. *Endocrine Reviews*. 2012;33(5):747-83.
103. Paszty C, Turner CH, Robinson MK. Sclerostin: A gem from the genome leads to bone-building antibodies. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2010;25(9):1897-904.
104. Hamersma H, Gardner J, Beighton P. The natural history of sclerosteosis. *Clinical Genetics*. 2003;63(3):192-7.
105. Vanhoenacker FM, Balemans W, Tan GJ, Dikkers FG, De Schepper AM, Mathysen DGP, et al. Van Buchem disease: Lifetime evolution of radioclinical features. *Skeletal Radiology*. 2003;32(12):708-18.
106. 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.
107. 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. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2010;25(5):948-59.
108. 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. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2014;29(6):1424-30.
109. 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. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2017;32(4):788-801.
110. 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.
111. 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.
112. McClung MR, Grauer A, Boonen S, Bolognese MA, Brown JP, Diez-Perez A, et al. Romosozumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *New Engl J Med*. 2014;370(5):412-20.
113. Padhi D, Jang G, Stouch B, Fang L, Posvar E. Single-dose, placebo-controlled, randomized study of AMG 785, a sclerostin monoclonal antibody. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2011;26(1):19-26.
114. 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. *Journal of Clinical Pharmacology*. 2014;54(2):168-78.
115. McClung MR, Brown JP, Diez-Perez A, Resch H, Caminis J, Meisner P, et al. Effects of 24 Months of Treatment With Romosozumab Followed by 12 Months of Denosumab or Placebo in

Postmenopausal Women With Low Bone Mineral Density: A Randomized, Double-Blind, Phase 2, Parallel Group Study. (1523-4681 (Electronic)).

116. 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. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2020;35(7):1333-42.

117. Saag KG, Petersen J, Brandi ML, Karaplis AC, Lorentzon M, Thomas T, et al. Romosozumab or Alendronate for Fracture Prevention in Women with Osteoporosis. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(15):1417-27.

118. 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;375(16):1532-43.

119. 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. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2018;33(7):1219-26.

120. Cosman F, Crittenden DB, Ferrari S, Lewiecki EM, Jaller-Raad J, Zerbin C, et al. Romosozumab FRAME Study: A Post Hoc Analysis of the Role of Regional Background Fracture Risk on Nonvertebral Fracture Outcome. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2018;33(8):1407-16.

121. Lewiecki EM, Dinavahi RV, 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. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2019;34(3):419-28.

122. 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. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2019;34(9):1597-608.

123. 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.

124. Ministério da Saúde . Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias em Saúde. Relatório de Recomendação Nº 788 - Romosozumabe para o tratamento da osteoporose grave em mulheres na pós-menopausa, acima de 70 anos, em falha terapêutica ao padrão de tratamento atualmente disponível no SUS e em muito alto risco de fratura por fragilidade. Brasília/DF2022.

125. Ministério da Saúde . Agência Nacional de Saúde Suplementar. RESOLUÇÃO NORMATIVA ANS Nº 571, DE 8 DE FEVEREIRO DE 2023. 2023.

126. FORTÉO® Colter Pen (teriparatida) [Bula]. São Paulo: Eli Lilly do Brasil Ltda; 2021.

127. Ministério da Saúde . Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos E. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2021. p. 122-.

128. 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-j.
129. Higgins P, Savovic H, Page M, Sterne J. Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2) short version (CRIBSHEET). RoB 2.o Development Group. 2019. p. 68-.
130. Wells GA, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. 2013.
131. Sterne JAC, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ*. 2016;i4919-i.
132. Tufanaru C, Munn Z, Aromataris, Campbell J, Hopp L. Chapter 3: Systematic reviews of effectiveness. In: Aromataris E MZ, editor. 2020. p. 71-133.
133. Moola S, Munn Z, Tufanaru C, Aromataris E, Sears K, Sfetcu R, et al. Chapter 7: Systematic reviews of etiology and risk. In: Aromataris E, Munn Z, editors.: JBI; 2020. p. 217-69.
134. Händel MN, Cardoso I, von Bülow C, Rohde JF, Ussing A, Nielsen SM, et al. Fracture risk reduction and safety by osteoporosis treatment compared with placebo or active comparator in postmenopausal women: systematic review, network meta-analysis, and meta-regression analysis of randomised clinical trials. *BMJ*. 2023:e068033-e.
135. Albert SG, Wood E. Meta-Analysis of Clinical Fracture Risk Reduction of Antiosteoporosis Drugs: Direct and Indirect Comparisons and Meta-Regressions. *Endocrine Practice*. 2021;27(11):1082-92.
136. Willems D, Javaid MK, Pinedo-Villanueva R, Libanati C, Yehoshua A, Charokopou M. Importance of Time Point-Specific Indirect Treatment Comparisons of Osteoporosis Treatments: A Systematic Literature Review and Network Meta-Analyses. *Clinical Therapeutics*. 2022;44(1):81-97.
137. 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. *Osteoporosis International*. 2020;31(5):961-71.
138. 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. *Journal of Bone and Mineral Metabolism*. 2020;38(3):310-5.
139. 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.
140. 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-e.
141. 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. *The Lancet*. 2017;390(10102):1585-94.

142. 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. *The Lancet*. 2017;390(10102):1585-94. Supp. 1 - Page 3.

143. 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. *Osteoporosis and Sarcopenia*. 2020;6(1):20-6.

144. 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-.

145. Kendler DL, Chines A, Brandi ML, Papapoulos S, Lewiecki EM, Reginster JY, et al. The risk of subsequent osteoporotic fractures is decreased in subjects experiencing fracture while on denosumab: results from the FREEDOM and FREEDOM Extension studies. (1433-2965 (Electronic)).

146. Eriksen EF, Chapurlat R, Boyce RW, Shi Y, Brown JP, Horlait S, et al. Modeling-Based Bone Formation After 2 Months of Romosozumab Treatment: Results From the FRAME Clinical Trial. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2022;37(1):36-40.

147. Cosman F, Libanati C, Deignan C, Yu Z, Wang Z, Ferrari S, et al. Romosozumab Followed by Antiresorptive Treatment Increases the Probability of Achieving Bone Mineral Density Treatment Goals. *JBMR Plus*. 2021;5(11).

148. Geusens P, Feldman R, Oates M, Thomas T, Makras P, Jakob F, et al. Romosozumab reduces incidence of new vertebral fractures across severity grades among postmenopausal women with osteoporosis. *Bone*. 2022;154:116209-.

149. Mensor LLR, Mariana P; Marchesan, Thiago H. M; Rigo, Deborah; Sallum, Frederico; Amaral, Laura Murta. Uma abordagem de Análise de Decisão Multicritérios (MCDA) para identificar e priorizar critérios de tomada de decisão para tratamentos da osteoporose pós-menopausa no Sistema Único de Saúde do Brasil *J bras econ saúde* 2022;14.

150. Mensor L, Rosim MP, Marchesan T, Murta Amaral L. EE486 Osteoporosis Treatment Ranking in Postmenopausal Women at High Risk of Fracture in Brazil: MCDA Approach. *Value in Health*. 2023;26(6, Supplement):S148.

151. Ministério da Saúde . Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias em S. Relatório de Recomendação nº 742 - Denosumabe e teriparatida para o tratamento indivíduos com osteoporose grave e falha terapêutica aos medicamentos disponíveis no Sistema Único de Saúde. 2022.

152. Pompei LA-OX, Bonassi-Machado RA-O, Steiner MA-O, Pompei IA-O, de Melo NA-O, Nappi RA-O, et al. Profile of Brazilian climacteric women: results from the Brazilian Menopause Study. (1473-0804 (Electronic)).

153. Estatística IBdGe. Projeções da População do Brasil e Unidades da Federação por sexo e idade: 2010-2060. 2018.

154. Pharmaceuticals Benefits Advisory C. Public Summary Document - ROMOSUZUMAB, Injection 105 mg in 1.17 mL single use pre-filled syringe, Evenity®, Amgen Australia Pty Ltd. 2020. p. 43-.
155. Canadian Agency for D, Technologies in H. Reimbursement Reviews: romosozumab. 2021.
156. The National Institute for H, Care E. Romosozumab for treating severe osteoporosis - Technology appraisal guidance [TA791]. 2022.
157. Ministerio da Saúde . Camera de Regulação do Mercado de Medicamentos Preços máximos de venda ao governo. 2023.
158. 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 Technology Assessment. 2020;24(29):1-314.
159. Kobayakawa T, Miyazaki A, Takahashi J, Nakamura Y. Verification of efficacy and safety of ibandronate or denosumab for postmenopausal osteoporosis after 12-month treatment with romosozumab as sequential therapy: The prospective VICTOR study. Bone. 2022;162:116480-.

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
453/20BR 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, aliado 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	ANEXO	CNPJ	DATA DO PROTOCOLO
NOME DA EMPRESA	NOME DA EMPRESA	NOME DA EMPRESA	NOME DA EMPRESA
NUMERO DE EXPEDIENTE	NUMERO DE EXPEDIENTE	NUMERO DE EXPEDIENTE	NUMERO DE EXPEDIENTE
AMGEN BIOTECNOLOGIA DO BRASIL LTDA.	18774815000193		
2454048200	24/07/2020		
2454117206	24/07/2020		
ASPEN PHARMA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA	02433631000120		
2505920203	30/07/2020		
CSL BEHRING	COMÉRCIO DE PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA		
62989589000198	31/07/2020		
2556250209	31/07/2020		
ELI LILLY DO BRASIL LTDA	43940618000144		
2471257204	28/07/2020		
2471259201	28/07/2020		
EMS S/A	57507378000365		
2517430204	30/07/2020		
GLAXOSMITHKLINE BRASIL LTDA	33247743000110		
2388348201	21/07/2020		
2416804201	23/07/2020		
IBF - INDUSTRIA BRASILEIRA DE FARMACÊUTICOS S.A.	14864868000144		
2132753200	02/07/2020		
LABORATÓRIOS PFIZER LTDA	46070868003699		
2553825200	31/07/2020		
NOVO NORDISK FARMACÊUTICA DO BRASIL LTDA	82277955000155		
2321865207	16/07/2020		
SANOFI MEDLEY FARMACÊUTICA LTDA.	10588595001092		
2371161202	20/07/2020		
2371172208	20/07/2020		
2371221200	20/07/2020		
2371318206	20/07/2020		
2371351206	20/07/2020		
2371394201	20/07/2020		
2362571206	20/07/2020		
2362584208	20/07/2020		
2362591201	20/07/2020		
2362604206	20/07/2020		
2362619204	20/07/2020		
2362691207	20/07/2020		
2370977204	20/07/2020		
2371024201	20/07/2020		
2371041201	20/07/2020		
2371064201	20/07/2020		
2371081201	20/07/2020		
2371108204	20/07/2020		
2488539208	28/07/2020		
2488687204	28/07/2020		
2488695205	28/07/2020		
2488703200	28/07/2020		
2488706204	28/07/2020		
2488712209	28/07/2020		
2488715203	28/07/2020		
2488724202	28/07/2020		
2488796204	28/07/2020		
2488804204	28/07/2020		
2488808207	28/07/2020		
2488822202	28/07/2020		
2514726209	30/07/2020		
2514730207	30/07/2020		
NOVARTIS BIOCIENTIAS S.A.	56994502000130		
4243087209	27/11/2020		
SANOFI MEDLEY FARMACÊUTICA LTDA.	10588595001092		
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, aliado 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	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, aliado 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 Deferir petições relacionadas à Gerência-Geral de Medicamentos, conforme anexo.

Art. 2º Esta Resolução entra em vigor na data de sua publicação.

GUSTAVO MENDES LIMA SANTOS

ANEXO

ANEXO	ANEXO	CNPJ	NUMERO DO PROCESSO	VENCIMENTO DO
NOME DA EMPRESA	NOME DA EMPRESA	NOME DA EMPRESA	NOME DA EMPRESA	NOME DA EMPRESA
PRINCÍPIO(S) ATIVO(S)	PRINCÍPIO(S) ATIVO(S)	PRINCÍPIO(S) ATIVO(S)	PRINCÍPIO(S) ATIVO(S)	PRINCÍPIO(S) ATIVO(S)
ABBOTT LABORATÓRIOS DO BRASIL LTDA	56998701000116			
LACTULOSE	25351.256710/2011-72			
DUPHALAC	1662 ESPECÍFICO - INCLUSÃO DE INDICAÇÃO TERAPEUTICA			
1.0553.0338.001-5	24 Meses			
667 MG/ML XPE CT FR PLAS HDPE OPC X 120ML + COP	24 Meses			
1.0553.0338.002-3	24 Meses			
667 MG/ML XPE CT FR PLAS HDPE OPC X 200ML + COP	24 Meses			
1.0553.0338.003-1	24 Meses			
667 MG/ML XPE CT 10 SACH X 15 ML	24 Meses			
1.0553.0338.004-1	24 Meses			
667 MG/ML XPE CT FR PLAS PET OPC X 200 ML + COP	24 Meses			
1.0553.0338.005-8	24 Meses			
667 MG/ML XPE CT 8 SACH X 15 ML	24 Meses			
1.0553.0338.006-6	24 Meses			
667 MG/ML XPE CT 20 SACH X 15 ML	24 Meses			
1.0553.0338.007-4	24 Meses			
667 MG/ML XPE CT 20 SACH X 15 ML EMB HOSP	24 Meses			
1.0553.0338.008-2	24 Meses			
667 MG/ML XPE CT 50 SACH X 15 ML	24 Meses			
1.0553.0338.009-0	24 Meses			
667 MG/ML XPE CT 50 SACH X 15 ML (EMB HOSP)	24 Meses			
1.0553.0338.010-4	24 Meses			
667 MG/ML XPE CT 100 SACH X 15 ML	24 Meses			
1.0553.0338.011-2	24 Meses			
667 MG/ML XPE CT 100 SACH X 15 ML (EMB HOSP)	24 Meses			
AMGEN BIOTECNOLOGIA DO BRASIL LTDA.	18774815000193			
ROMOSUZUMABE	25351.589117/2019-99			
1528 PRODUTO BIOLÓGICO - REGISTRO DE PRODUTO NOVO	12/2030			
1.0244.0018.001-7	36 Meses			
90 MG/ML SOL INJ CT 2 SER PREENC VD TRANS X 1,7ML	2439324/19-0			
BIOLAB SANUS FARMACÊUTICA LTDA	49475833000106			
Isotartato potássico	25351.015979/00-17			
10952 RDC 73/2016 - SIMILAR - EXCLUSÃO DE UM TESTE OU MÉTODO	04/2026			
OBSOLETO 2556365/19-3				
10955 RDC 73/2016 - SIMILAR - AMPLIAÇÃO DOS LIMITES DE				
ESPECIFICAÇÃO 2556367/19-0				
10958 RDC 73/2016 - SIMILAR - MUDANÇA MAIOR DE MÉTODO				
ANALÍTICO 2291624/20-5				
10958 RDC 73/2016 - SIMILAR - MUDANÇA MAIOR DE MÉTODO				
ANALÍTICO 2291628/20-8				
10958 RDC 73/2016 - SIMILAR - MUDANÇA MAIOR DE MÉTODO				
ANALÍTICO 2636844/19-7				
10994 RDC 73/2016 - SIMILAR - MUDANÇA MAIOR DE EXCIPIENTE PARA FORMAS				
FARMACÊUTICAS SÓLIDAS 2636818/19-8				
1.0974.0121.022-5	24 Meses			
50 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 15	24 Meses			
1.0974.0121.023-3	24 Meses			
50 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 30	24 Meses			
1.0974.0121.024-1	24 Meses			
50 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 45	24 Meses			
1.0974.0121.025-1	24 Meses			
50 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 60	24 Meses			
1.0974.0121.026-8	24 Meses			
50 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 90	24 Meses			
10955 RDC 73/2016 - SIMILAR - AMPLIAÇÃO DOS LIMITES DE				
ESPECIFICAÇÃO 2556367/19-0				
10958 RDC 73/2016 - SIMILAR - MUDANÇA MAIOR DE MÉTODO				
ANALÍTICO 2291624/20-5				
10958 RDC 73/2016 - SIMILAR - MUDANÇA MAIOR DE MÉTODO				
ANALÍTICO 2291628/20-8				
10958 RDC 73/2016 - SIMILAR - MUDANÇA MAIOR DE MÉTODO				
ANALÍTICO 2636844/19-7				
10994 RDC 73/2016 - SIMILAR - MUDANÇA MAIOR DE EXCIPIENTE PARA FORMAS				
FARMACÊUTICAS SÓLIDAS 2636818/19-8				
1.0974.0121.027-6	24 Meses			
50 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 100	05161069000110			
BRAINFARMA INDUSTRIA QUÍMICA E FARMACÊUTICA S.A				
CARMELOSE SÓDICA	25351.001060/2010-10			
NEO FRESH	05/2028			
10207 ESPECÍFICO - ATUALIZAÇÃO DE ESPECIFICAÇÕES E MÉTODOS				
ANALÍTICO 1378811/20-6				
1.5584.0402.001-0	24 Meses			
5 MG/ML SOL OFT CT FR PLAS OPC GOT X 5 ML	24 Meses			
1.5584.0402.002-9	24 Meses			
5 MG/ML SOL OFT CT FR PLAS OPC GOT X 10 ML	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)				



Este documento pode ser verificado no endereço eletrônico
<http://www.in.gov.br/autenticidade.html>, pelo código: 05152030212400219

129

Documento assinado digitalmente conforme MP nº 2.204-2 de 24/08/2001,
que institui a Infraestrutura de Chaves Públicas Brasileira - ICP-Brasil.



PÚBLICO

150

ANEXO 2. PREÇO CMED – EVENITY®(157)

PRINCÍPIO ATIVO	REGISTRO	PRODUTO	APRESENTAÇÃO	PF 18%	PMVG 18%
ROMOSUZUMABE	1024400180017	EVENITY	90 MG/ML SOL INJ CT 2 SER PREENC VD TRANS X 1,17ML	3961.42	3108.53

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
Davis <i>et al.</i>	2020	(158)	Intervenção (resultados apresentados como grupo não-bisfosfonatos <i>versus</i> grupo bisfosfonatos) não está de acordo com a PICO.
Kobayakawa <i>et al.</i>	2022	(159)	Intervenção (compara terapias sequenciais ao romosozumabe) não está de acordo com a PICO.
Saag, et al.	2017	(117)	Comparador
Cosman, et al.	2020	(116)	Comparador
Brown, et al.	2021	(144)	Comparador
Cosman, et al.	2016	(118)	Comparador
Cosman, et al.	2018	(120)	Comparador
Cosman, et al.	2018	(119)	Comparador
Lewiecki, et al.	2018	(121)	Comparador
Chavassieux, et al.	2019	(122)	Comparador
Geusens, et al.	2019	(123)	Comparador
Eriksen, et al.	2021	(146)	Comparador
Cosman, et al.	2021	(147)	Comparador
Geusens, et al.	2022	(148)	Comparador

ANEXO 5. FICHAS DE AVALIAÇÃO DOS ESTUDOS ANALISADOS





















A análise de risco de viés de ECRs utilizou a ferramenta RoB 2.0 (129), que, conforme apresentado na Figura 29, 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.

O estudo STRUCTURE (138, 141) apresentou um risco de viés baixo, 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.

Ainda, a qualidade metodológica das revisões sistemáticas com meta-análise foi avaliada através do AMSTAR-2 para avaliações críticas de revisões sistemáticas. Essa ferramenta possui 16 questões, com respostas mais simples que a versão anterior (AMSTAR) e inclui um guia de resposta e uma pontuação da confiança nos resultados baseada na fraqueza dos domínios críticos (questões dois, quatro, sete, nove, onze, treze e quinze). Apesar disso, o AMSTAR-2 não se propõe a gerar um escore global. (128)

Assim, na avaliação das revisões sistemáticas incluídas, o artigo publicado por Handel *et al.*, 2023 (134) foi considerado com confiança baixa por apresentar uma falha crítica acompanhada de fraquezas não críticas. Já os demais estudos apresentaram confiança muito baixa por apresentarem mais de uma falha crítica, acompanhadas de fraquezas não críticas. (135-137, 139, 140)

Figura 29. Avaliação do risco de viés segundo *Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials*.

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 turno 1	1							 Some concerns
3	Estudo STRUCTURE	Romosozumabe	Terpiparatida	Segurança	1							 High risk
												D1 Randomisation process
												D2 Deviations from the intended interventions
												D3 Missing outcome data
												D4 Measurement of the outcome
												D5 Selection of the reported result

Fonte: RoB2 Development Group, 2019. (129)

Formulário de avaliação de qualidade de revisões sistemáticas

	Handel, 2021 (136)		Albert, 2021 (138)		Willems 2022 (142)	
• As perguntas de pesquisa e os critérios de inclusão para a revisão incluiriam os componentes da PICO?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	Para Sim: <input checked="" type="checkbox"/> População <input checked="" type="checkbox"/> Intervenção <input checked="" type="checkbox"/> Grupo comparador <input checked="" type="checkbox"/> Desfecho Opcional (recomendado): <input type="checkbox"/> Tempo de seguimento	<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não	Para Sim: <input checked="" type="checkbox"/> População <input checked="" type="checkbox"/> Intervenção <input type="checkbox"/> Grupo comparador <input checked="" type="checkbox"/> Desfecho Opcional (recomendado): <input type="checkbox"/> Tempo de seguimento	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	Para Sim: <input checked="" type="checkbox"/> População <input checked="" type="checkbox"/> Intervenção <input checked="" type="checkbox"/> Grupo comparador <input checked="" type="checkbox"/> Desfecho Opcional (recomendado): <input type="checkbox"/> Tempo de seguimento
• 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?*	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Sim parcial <input type="checkbox"/> Não	Para Sim parcial: <input type="checkbox"/> Sim parcial <input checked="" type="checkbox"/> Não Os autores afirmam que eles escreveram um protocolo ou guia que incluía TODOS os seguintes? <input checked="" type="checkbox"/> Pergunta de pesquisa da revisão <input checked="" type="checkbox"/> Estratégia de busca <input checked="" type="checkbox"/> Avaliação do risco de viés Para sim? Assim como para o sim parcial, adicionalmente o	<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não	Para Sim parcial: <input type="checkbox"/> Sim parcial <input checked="" type="checkbox"/> Não Os autores afirmam que eles escreveram um protocolo ou guia que incluía TODOS os seguintes? <input type="checkbox"/> Pergunta de pesquisa da revisão <input type="checkbox"/> Estratégia de busca <input type="checkbox"/> Avaliação do risco de viés Para sim? Assim como para o sim parcial, adicionalmente o	<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não	Para Sim parcial: <input type="checkbox"/> Sim parcial <input checked="" type="checkbox"/> Não Os autores afirmam que eles escreveram um protocolo ou guia que incluía TODOS os seguintes? <input type="checkbox"/> Pergunta de pesquisa da revisão <input type="checkbox"/> Estratégia de busca <input type="checkbox"/> Avaliação do risco de viés Para sim? Assim como para o sim parcial, adicionalmente o

		protocolo deve ser registrado e deve ter especificado:	protocolo deve ser registrado e deve ter especificado:	protocolo deve ser registrado e deve ter especificado:
		(X) Uma meta-análise/plano de síntese, se apropriado, e	() Uma meta-análise/plano de síntese, se apropriado, e	() Uma meta-análise/plano de síntese, se apropriado, e
		() Um plano para investigar causas de heterogeneidade	() Um plano para investigar causas de heterogeneidade	() Um plano para investigar causas de heterogeneidade
		(X) Justificativa para qualquer alteração do protocolo	() Justificativa para qualquer alteração do protocolo	() Justificativa para qualquer alteração do protocolo
• 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	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	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
• Os autores da revisão utilizaram uma estratégia abrangente da literatura?*	() Sim (x) Sim parcial () Não	Para Sim parcial (todos os seguintes): () Sim parcial (x) Não (x) Pesquisaram pelo menos 2 bases de dados (relevante para pergunta de pesquisa) (x) Forneceram palavra-chave e/ou estratégia de busca	Para Sim parcial (todos os seguintes): () Sim parcial (x) Não () Pesquisaram pelo menos 2 bases de dados (relevante para pergunta de pesquisa) (x) Forneceram palavra-chave e/ou estratégia de busca	Para Sim parcial (todos os seguintes): () Sim parcial (x) Não (x) 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)

		<p>(x) Justificaram limitações nas publicações (ex: idioma)</p> <p>Para Sim, deter também (todos os seguintes)?</p> <p>() Buscaram em listas de referências/bibliografia dos estudos incluídos</p> <p>() Buscaram estudos/registros de estudos incluídos/ Consultou especialistas na área</p> <p>(x) Onde relevante, buscaram por literatura cinzenta</p> <p>(x) Conduziram busca dentro de 24 meses da conclusão da revisão</p>	<p>() Justificaram limitações nas publicações (ex: idioma)</p> <p>Para Sim, deter também (todos os seguintes)?</p> <p>() Buscaram em listas de referências/bibliografia dos estudos incluídos</p> <p>() Buscaram estudos/registros de estudos incluídos/ Consultou especialistas na área</p> <p>() Onde relevante, buscaram por literatura cinzenta</p> <p>() Conduziram busca dentro de 24 meses da conclusão da revisão</p>	<p>Para Sim, deter também (todos os seguintes)?</p> <p>() Buscaram em listas de referências/bibliografia dos estudos incluídos</p> <p>() Buscaram estudos/registros de estudos incluídos/ Consultou especialistas na área</p> <p>() Onde relevante, buscaram por literatura cinzenta</p> <p>(x) Conduziram busca dentro de 24 meses da conclusão da revisão</p>
<p>• Os autores da revisão realizaram a seleção dos estudos em duplicata?</p>	<p>(x) Sim</p> <p>() Não</p>	<p>Se sim, um dos seguintes: () Sim</p> <p>(x) pelo menos dois revisores concordaram na seleção dos estudos elegíveis e obtiveram consenso de quais estudos incluir</p> <p>() OU dois revisores selecionaram uma amostra de estudos e elegíveis e obtiveram uma boa concordância (pelo menos</p>	<p>Se sim, um dos seguintes: (x) Sim</p> <p>() pelo menos dois revisores concordaram na seleção dos estudos elegíveis e obtiveram consenso de quais estudos incluir</p> <p>() OU dois revisores selecionaram uma amostra de estudos e elegíveis e obtiveram uma boa concordância (pelo menos</p>	<p>Se sim, um dos seguintes:</p> <p>(x) pelo menos dois revisores concordaram na seleção dos estudos elegíveis e obtiveram consenso de quais estudos incluir</p> <p>() OU dois revisores selecionaram uma amostra de estudos e elegíveis e obtiveram uma boa concordância (pelo menos</p>

		80%) com o restante selecionado por um revisor	80%) com o restante selecionado por um revisor	80%) com o restante selecionado por um revisor
<ul style="list-style-type: none"> Os autores da revisão realizaram a extração de dados em duplicata? 	(x) Sim () Não	Se sim, um dos seguintes: (x) Sim (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	Se sim, um dos seguintes: () Sim (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	Se sim, um dos seguintes: () 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
<ul style="list-style-type: none"> Os autores da revisão forneceram uma lista dos estudos excluídos e justificaram as exclusões?* 	() Sim () Sim parcial (x) Não	Para Sim parcial: () Sim () 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 parcial: () Sim () 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 parcial: () 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
<ul style="list-style-type: none"> Os autores da revisão descreveram os 	(x) Sim	Para Sim parcial (TODOS os seguintes): (x) Sim	Para Sim parcial (TODOS os seguintes): () Sim	Para Sim parcial (TODOS os seguintes):

estudos incluídos em detalhes quando adequados?	() Sim parcial	(x) Descreveram população	() Sim parcial	(x) Descreveram população	() Sim parcial	() Descreveram população
	() Não	(x) Descreveram intervenções	() Não	(x) Descreveram intervenções	(x) Não	() Descreveram intervenções
		(x) Descreveram comparadores		(x) Descreveram comparadores		() Descreveram comparadores
		(x) Descreveram desfechos		(x) Descreveram desfechos		() Descreveram desfechos
		(x) Descreveram os desenhos de estudos		(x) Descreveram os desenhos de estudos		() Descreveram os desenhos de estudos
		Para Sim, deve ter também TODOS os seguintes:		Para Sim, deve ter também TODOS os seguintes:		Para Sim, deve ter também TODOS os seguintes:
		(x) Descreveram população em detalhes		(x) Descreveram população em detalhes		() Descreveram população em detalhes
		(x) Descreveram intervenções em detalhes (incluindo doses onde relevante)		(x) Descreveram intervenções em detalhes (incluindo doses onde relevante)		() Descreveram intervenções em detalhes (incluindo doses onde relevante)
		(x) Descreveram comparadores em detalhes (incluindo doses onde relevante)		(x) Descreveram comparadores em detalhes (incluindo doses onde relevante)		() Descreveram comparadores em detalhes (incluindo doses onde relevante)
		(x) Descreveram o cenário do estudo		(x) Descreveram o cenário do estudo		() Descreveram o cenário do estudo
		(x) Tempo de seguimento		(x) Tempo de seguimento		() Tempo de seguimento
• Os autores da revisão utilizaram uma técnica satisfatória para avaliar o risco de viés	ECR (x) Sim	ECR Para Sim Parcial, deve ser avaliado RoB de:	ECR () Sim	ECR Para Sim Parcial, deve ser avaliado RoB de:	ECR (x) Sim	ECR Para Sim Parcial, deve ser avaliado RoB de:

(RoB) nos estudos individuais que foram incluídos na revisão?*	<input type="checkbox"/> Sim parcial	<input checked="" type="checkbox"/> Alocação não oculta, e	<input type="checkbox"/> Sim parcial	<input type="checkbox"/> Alocação não oculta, e	<input type="checkbox"/> Sim parcial	<input checked="" type="checkbox"/> Alocação não oculta, e
	<input type="checkbox"/> Não	<input checked="" type="checkbox"/> Falta de seguimento de	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Falta de seguimento de	<input type="checkbox"/> Não	<input checked="" type="checkbox"/> Falta de seguimento de
	<input type="checkbox"/> Incluído somente ensaios clínicos randomizados	<input checked="" type="checkbox"/> pacientes e avaliadores quando avaliaram desfechos (desnecessário para desfechos objetivos como todas as causas de mortalidade)	<input type="checkbox"/> Incluído somente ensaios clínicos randomizados	<input type="checkbox"/> pacientes e avaliadores quando avaliaram desfechos (desnecessário para desfechos objetivos como todas as causas de mortalidade)	<input type="checkbox"/> Incluído somente ensaios clínicos randomizados	<input checked="" type="checkbox"/> 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	
	<input type="checkbox"/> Sim	Para Sim, deve ter também TODOS os seguintes:	<input type="checkbox"/> Sim	Para Sim, deve ter também TODOS os seguintes:	<input type="checkbox"/> Sim	Para Sim, deve ter também TODOS os seguintes:
	<input type="checkbox"/> Sim Parcial	<input checked="" type="checkbox"/> Sequência de alocação que não foi verdadeiramente randomizada, e	<input type="checkbox"/> Sim Parcial	<input type="checkbox"/> Sequência de alocação que não foi verdadeiramente randomizada, e	<input type="checkbox"/> Sim Parcial	<input checked="" type="checkbox"/> Sequência de alocação que não foi verdadeiramente randomizada, e
	<input type="checkbox"/> Não		<input type="checkbox"/> Não		<input type="checkbox"/> Não	
	<input type="checkbox"/> Incluído somente Ensaios Clínicos randomizados	<input checked="" type="checkbox"/> Seleção de resultados relatados entre múltiplas mensurações ou análises de um desfecho específico	<input type="checkbox"/> Incluído somente Ensaios Clínicos randomizados	<input type="checkbox"/> Seleção de resultados relatados entre múltiplas mensurações ou análises de um desfecho específico	<input type="checkbox"/> Incluído somente Ensaios Clínicos randomizados	<input checked="" type="checkbox"/> 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:		Para Sim Parcial, deve ser avaliado RoB de:		Para Sim Parcial, deve ser avaliado RoB de:
		<input type="checkbox"/> De confusão, e		<input type="checkbox"/> De confusão, e		<input type="checkbox"/> De confusão, e
		<input type="checkbox"/> De viés de seleção		<input type="checkbox"/> De viés de seleção		<input type="checkbox"/> De viés de seleção
		Para Sim, deve ser avaliado também RoB:		Para Sim, deve ser avaliado também RoB:		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		() Métodos utilizados para verificar exposição e desfechos, e () Seleção de resultado relatado entre várias mensurações e análises de um desfecho específico		() Métodos utilizados para verificar exposição e desfechos, e () Seleção de resultado relatado entre várias mensurações e análises de um desfecho específico	
• 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.	
• Se a meta-análise foi realizada, os autores da revisão utilizaram métodos apropriados para combinação de resultados?	(x) Sim () Não () Não foi conduzida análise	ECR Para Sim: (x) Os autores justificaram a meta-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) Sim () Não	ECR Para Sim: (x) Os autores justificaram a meta-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) Sim () Não	ECR Para Sim: (x) Os autores justificaram a meta-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 investigou as causas de qualquer heterogeneidade.

Ensaio clínico não-randomizado

Para Sim:

() Os autores justificaram a combinação dos dados na meta-análise

() 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

(x) E investigou as causas de qualquer heterogeneidade.

Ensaio clínico não-randomizado

Para Sim:

() Os autores justificaram a combinação dos dados na meta-análise

() 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

(x) E investigou as causas de qualquer heterogeneidade.

Ensaio clínico não-randomizado

Para Sim:

() Os autores justificaram a combinação dos dados na meta-análise

() 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.		separadas para ECRs e ensaios clínicos não-randomizados quando ambos foram incluídos na revisão.		separadas para ECRs e ensaios clínicos não-randomizados quando ambos foram incluídos na revisão.
<p>• Se a meta-análise foi realizada os autores da revisão avaliaram o impacto potencial do risco de viés dos estudos individuais sobre os resultados da meta-análise ou outra síntese de evidências?</p>	<p>() Sim (x) Não</p>	<p>Para Sim: () Sim () incluíram apenas ECR com baixo risco de viés. () Não foi conduzida meta- () OU, se a estimativa combinada for baseada em análise ECRs e/ou Ensaios clínicos não-randomizados na variável risco de viés, os autores realizaram análises para investigar o possível impacto de risco de viés em estimativas sumárias de efeito.</p>	<p>() Sim (x) Não</p>	<p>Para Sim: () Sim () incluíram apenas ECR com baixo risco de viés. () Não foi conduzida meta- () OU, se a estimativa combinada for baseada em análise ECRs e/ou Ensaios clínicos não-randomizados na variável risco de viés, os autores realizaram análises para investigar o possível impacto de risco de viés em estimativas sumárias de efeito.</p>	<p>() Sim (x) Não</p>	<p>Para Sim: () Sim () incluíram apenas ECR com baixo risco de viés. () Não foi conduzida meta- () OU, se a estimativa combinada for baseada em análise ECRs e/ou Ensaios clínicos não-randomizados na variável risco de viés, os autores realizaram análises para investigar o possível impacto de risco de viés em estimativas sumárias de efeito.</p>
<p>• Os autores da revisão levaram em conta o risco de viés dos estudos individuais ao interpretar/discutir os resultados da revisão?</p>	<p>(x) Sim () Não</p>	<p>Para Sim: () Sim () incluíram apenas ECRs com baixo risco de viés (x) 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.</p>	<p>() Sim (x) Não</p>	<p>Para Sim: () Sim () 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.</p>	<p>() Sim (x) Não</p>	<p>Para Sim: () Sim () 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.</p>

<p>• Os autores da revisão forneceram na discussão uma explicação satisfatória de qualquer heterogeneidade observada nos resultados da revisão?</p>	<p>() Sim (x) Não</p>	<p>Para Sim: () Sim () Não houve heterogeneidade significativa nos resultados () OU se a heterogeneidade estava presente, os autores realizaram uma investigação de fontes de qualquer heterogeneidade nos resultados e discutiram o impacto dessa nos resultados da revisão.</p>	<p>Para Sim: () Sim () Não houve heterogeneidade significativa nos resultados () OU se a heterogeneidade estava presente, os autores realizaram uma investigação de fontes de qualquer heterogeneidade nos resultados e discutiram o impacto dessa nos resultados da revisão.</p>	<p>Para Sim: () Sim () Não houve heterogeneidade significativa nos resultados () OU se a heterogeneidade estava presente, os autores realizaram uma investigação de fontes de qualquer heterogeneidade nos resultados e discutiram o impacto dessa nos resultados da revisão.</p>
<p>• 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?</p>	<p>(x) Sim () Não () Não foi conduzida meta-análise</p>	<p>Para Sim: () Sim (x) realizaram testes gráficos ou estatístico para viés de publicação e discutiram a probabilidade e magnitude do impacto do viés de publicação.</p>	<p>Para Sim: () Sim () realizaram testes gráficos ou estatístico para viés de publicação e discutiram a probabilidade e magnitude do impacto do viés de publicação.</p>	<p>Para Sim: () Sim () realizaram testes gráficos ou estatístico para viés de publicação e discutiram a probabilidade e magnitude do impacto do viés de publicação.</p>
<p>• Os autores da revisão relataram qualquer potencial fonte de conflito de interesse, incluindo qualquer financiamento que eles receberam para condução da revisão?</p>	<p>(x) Sim () Não</p>	<p>Para SIM: (x) Sim () Os autores relataram não conflitos de interesse OU (x) Os autores descreveram as fontes de financiamento e como lidaram com potenciais conflitos de interesse.</p>	<p>Para SIM: (x) 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.</p>	<p>Para SIM: () Sim () Os autores relataram não conflitos de interesse OU (x) Os autores descreveram as fontes de financiamento e como lidaram com potenciais conflitos de interesse.</p>

Formulário de avaliação de qualidade de revisões sistemáticas (2).

	Tan, 2019 (146)		Wen, 2019 (147)		Ding, 2020 (147)	
• As perguntas de pesquisa e os critérios de inclusão para a revisão incluiriam 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
• 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 () Sim parcial	Os autores afirmam que eles () Sim parcial	Os autores afirmam que eles () Sim parcial	Os autores afirmam que eles	Os autores afirmam que eles
	(x) Não	escreveram um protocolo ou () Não	escreveram um protocolo ou (x) Não	escreveram um protocolo ou (x) Não	escreveram um protocolo ou	escreveram um protocolo ou
		guia que incluía TODOS os seguintes?	guia que incluía TODOS os seguintes?	guia que incluía TODOS os seguintes?	guia que incluía TODOS os seguintes?	guia que incluía TODOS os seguintes?
		() Pergunta de pesquisa da revisão	(x) Pergunta de pesquisa da revisão	(x) Pergunta de pesquisa da revisão	() Pergunta de pesquisa da revisão	() Pergunta de pesquisa da revisão
		(X) Estratégia de busca	(x) Estratégia de busca	(x) Estratégia de busca	() Estratégia de busca	() Estratégia de busca
		() Avaliação do risco de viés	(x) Avaliação do risco de viés	(x) Avaliação do risco de viés	() Avaliação do risco de viés	() Avaliação do risco de viés
		Para sim?	Para sim?	Para sim?	Para sim?	Para sim?
		Assim como para o sim	Assim como para o sim	Assim como para o sim	Assim como para o sim	Assim como para o sim
		parcial, adicionalmente o	parcial, adicionalmente o	parcial, adicionalmente o	parcial, adicionalmente o	parcial, adicionalmente o

		<p>protocolo deve ser registrado e deve ter especificado:</p> <p>() Uma meta-análise/plano de síntese, se apropriado, e</p> <p>() Um plano para investigar causas de heterogeneidade</p> <p>() Justificativa para qualquer alteração do protocolo</p>	<p>protocolo deve ser registrado e deve ter especificado:</p> <p>(x) Uma meta-análise/plano de síntese, se apropriado, e</p> <p>(x) Um plano para investigar causas de heterogeneidade</p> <p>(x) Justificativa para qualquer alteração do protocolo</p>	<p>protocolo deve ser registrado e deve ter especificado:</p> <p>() Uma meta-análise/plano de síntese, se apropriado, e</p> <p>() Um plano para investigar causas de heterogeneidade</p> <p>() Justificativa para qualquer alteração do protocolo</p>
<p>• Os autores da revisão explicaram sua seleção dos desenhos de estudos para inclusão na revisão?</p>	<p>(x) Sim</p> <p>() Não</p>	<p>Para Sim, a revisão deve satisfazer UM dos seguintes:</p> <p>(x) Explicação para incluir somente um ECR</p> <p>() ou explicação para incluir somente ensaios clínicos não randomizados</p> <p>() ou explicação para incluir ambos ECR e ensaios clínicos não randomizados</p>	<p>Para Sim, a revisão deve satisfazer UM dos seguintes:</p> <p>(x) Explicação para incluir somente um ECR</p> <p>() ou explicação para incluir somente ensaios clínicos não randomizados</p> <p>() ou explicação para incluir ambos ECR e ensaios clínicos não randomizados</p>	<p>Para Sim, a revisão deve satisfazer UM dos seguintes:</p> <p>(x) Explicação para incluir somente um ECR</p> <p>() ou explicação para incluir somente ensaios clínicos não randomizados</p> <p>() ou explicação para incluir ambos ECR e ensaios clínicos não randomizados</p>
<p>• Os autores da revisão utilizaram uma estratégia abrangente da literatura?*</p>	<p>() Sim</p> <p>(x) Sim parcial</p> <p>() Não</p>	<p>Para Sim parcial (todos os seguintes):</p> <p>(x) Sim parcial</p> <p>(x) Pesquisaram pelo menos 2 bases de dados (relevante para pergunta de pesquisa)</p>	<p>Para Sim parcial (todos os seguintes):</p> <p>(x) Sim parcial</p> <p>(x) Pesquisaram pelo menos 2 bases de dados (relevante para pergunta de pesquisa)</p>	<p>Para Sim parcial (todos os seguintes):</p> <p>(x) Sim parcial</p> <p>(x) Pesquisaram pelo menos 2 bases de dados (relevante para pergunta de pesquisa)</p>

(x) Forneceram palavra-chave e/ou estratégia de busca

(x) Justificaram limitações nas publicações (ex: idioma)

Para Sim, deter também (todos os seguintes)?

() Buscaram em listas de referências/bibliografia dos estudos incluídos

() Buscaram estudos/registros de estudos incluídos/ Consultou especialistas na área

(x) Onde relevante, buscaram por literatura cinzenta

(x) Conduziram busca dentro de 24 meses da conclusão da revisão

(x) Forneceram palavra-chave e/ou estratégia de busca

(x) Justificaram limitações nas publicações (ex: idioma)

Para Sim, deter também (todos os seguintes)?

() Buscaram em listas de referências/bibliografia dos estudos incluídos

(x) Buscaram estudos/registros de estudos incluídos/ Consultou especialistas na área

(x) Onde relevante, buscaram por literatura cinzenta

(x) Conduziram busca dentro de 24 meses da conclusão da revisão

(x) Forneceram palavra-chave e/ou estratégia de busca

(x) Justificaram limitações nas publicações (ex: idioma)

Para Sim, deter também (todos os seguintes)?

() Buscaram em listas de referências/bibliografia dos estudos incluídos

(x) Buscaram estudos/registros de estudos incluídos/ Consultou especialistas na área

(x) Onde relevante, buscaram por literatura cinzenta

(x) Conduziram busca dentro de 24 meses da conclusão da revisão

• Os autores da revisão realizaram a seleção dos estudos em duplicata?	() Sim	Se sim, um dos seguintes:	(x) Sim	Se sim, um dos seguintes:	(x) Sim
	(x) Não	() pelo menos dois revisores	() Não	(x) pelo menos dois revisores	() Não
		independentemente		independentemente	
		concordaram na seleção dos		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		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		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
• Os autores da revisão realizaram a extração de dados em duplicata?	(x) Sim () Não	Se sim, um dos seguintes: (x) Sim (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	(x) Sim () Não	Se sim, um dos seguintes: (x) Sim (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	(x) Sim () Não	Se sim, um dos seguintes: (x) Sim (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

<ul style="list-style-type: none"> Os autores da revisão forneceram uma lista dos estudos excluídos e justificaram as exclusões?* 	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Sim parcial <input checked="" type="radio"/> Não	Para Sim parcial: <input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> 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: <input type="radio"/> Justificaram a exclusão da revisão de cada estudo potencialmente relevante	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> 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: <input type="radio"/> Justificaram a exclusão da revisão de cada estudo potencialmente relevante	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> 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: <input type="radio"/> Justificaram a exclusão da revisão de cada estudo potencialmente relevante
<ul style="list-style-type: none"> Os autores da revisão descreveram os estudos incluídos em detalhes quando adequados? 	<input checked="" type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Sim parcial <input type="radio"/> Não	Para Sim parcial (TODOS os seguintes): <input checked="" type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Descreveram população <input type="radio"/> Não <input checked="" type="radio"/> Descreveram intervenções <input checked="" type="radio"/> Descreveram comparadores <input checked="" type="radio"/> Descreveram desfechos <input checked="" type="radio"/> Descreveram os desenhos de estudos	Para Sim parcial (TODOS os seguintes): <input checked="" type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Descreveram população <input type="radio"/> Não <input checked="" type="radio"/> Descreveram intervenções <input checked="" type="radio"/> Descreveram comparadores <input checked="" type="radio"/> Descreveram desfechos <input checked="" type="radio"/> Descreveram os desenhos de estudos	Para Sim parcial (TODOS os seguintes): <input checked="" type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Descreveram população <input type="radio"/> Não <input checked="" type="radio"/> Descreveram intervenções <input checked="" type="radio"/> Descreveram comparadores <input checked="" type="radio"/> Descreveram desfechos <input checked="" type="radio"/> 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

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

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

• Os autores da revisão utilizaram uma técnica satisfatória para avaliar o risco de viés (RoB) nos estudos individuais que foram incluídos na revisão?*	ECR	ECR	ECR	ECR	ECR	ECR
() Sim	Para Sim Parcial, deve ser	() Sim	Para Sim Parcial, deve ser	() Sim	Para Sim Parcial, deve ser	() Sim
() Sim parcial	avaliado RoB de:	() Sim parcial	avaliado RoB de:	() Sim parcial	avaliado RoB de:	() Sim parcial
(x) Não	() Alocação não oculta, e	(x) Não	() Alocação não oculta, e	(x) Não	() Alocação não oculta, e	() Alocação não oculta, e
() Incluído	() Falta de seguimento de	() Incluído	() Falta de seguimento de	() Incluído	() Falta de seguimento de	() Incluído
somente ensaios	pacientes e avaliadores	somente ensaios	pacientes e avaliadores	somente ensaios	pacientes e avaliadores	somente ensaios
clínicos não quando avaliaram	desfechos clínicos	clínicos não quando avaliaram	desfechos clínicos	clínicos não quando avaliaram	desfechos clínicos	clínicos não quando avaliaram
randomizados (desnecessário	para randomizados	randomizados (desnecessário	para randomizados	randomizados (desnecessário	para randomizados	randomizados (desnecessário

desfechos objetivos como		desfechos objetivos como		desfechos objetivos como	
Ensaio clínico	todas as causas de mortalidade)	Ensaio clínico	todas as causas de mortalidade)	Ensaio clínico	todas as causas de mortalidade)
não-randomizados		não-randomizados		não-randomizados	
() Sim		() Sim		() Sim	
() Sim Parcial	Para Sim, deve ter também	() Sim Parcial	Para Sim, deve ter também	() Sim Parcial	Para Sim, deve ter também
() Não	TODOS os seguintes:	() Não	TODOS os seguintes:	() Não	TODOS os seguintes:
() Incluído	() Sequência de alocação que	() Incluído	() Sequência de alocação que	() Incluído	() Sequência de alocação que
somente Ensaio não foi verdadeiramente		somente Ensaio não foi verdadeiramente		somente Ensaio não foi verdadeiramente	
Clínico	randomizada, e	Clínico	randomizada, e	Clínico	randomizada, e
randomizados	() Seleção de resultados randomizados	randomizados	() Seleção de resultados randomizados	randomizados	() Seleção de resultados
	relatados entre múltiplas		relatados entre múltiplas		relatados entre múltiplas
	mensurações ou análises de		mensurações ou análises de		mensurações ou análises de
	um desfecho específico		um desfecho específico		um desfecho específico
Ensaio Clínico não-randomizados		Ensaio Clínico não-randomizados		Ensaio Clínico não-randomizados	
Para Sim Parcial, deve ser		Para Sim Parcial, deve ser		Para Sim Parcial, deve ser	
avaliado RoB de:		avaliado RoB de:		avaliado RoB de:	
() De confusão, e		() De confusão, e		() De confusão, e	
() De viés de seleção		() De viés de seleção		() De viés de seleção	
Para Sim, deve ser avaliado		Para Sim, deve ser avaliado		Para Sim, deve ser avaliado	
também RoB:		também RoB:		também RoB:	

		() Métodos utilizados para verificar exposição e desfechos, e () Seleção de resultado relatado entre várias mensurações e análises de um desfecho específico		() Métodos utilizados para verificar exposição e desfechos, e () Seleção de resultado relatado entre várias mensurações e análises de um desfecho específico		() Métodos utilizados para verificar exposição e desfechos, e () Seleção de resultado relatado entre várias mensurações e análises de um desfecho específico	
• 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.	
• Se a meta-análise foi realizada, os autores da revisão utilizaram métodos apropriados para combinação de resultados?*	(x) Sim () Não	ECR Para Sim: (x) Os autores justificaram a condução de meta-combinação dos dados na análise (x) E eles utilizaram uma técnica ponderada	(x) Sim () Não	ECR Para Sim: (x) Os autores justificaram a condução de meta-combinação dos dados na análise (x) E eles utilizaram uma técnica ponderada	(x) Sim () Não	ECR Para Sim: (x) Os autores justificaram a condução de meta-combinação dos dados na análise (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.

Ensaio clínico não-randomizado

Para Sim:

() Os autores justificaram a combinação dos dados na meta-análise

() E eles utilizaram uma técnica ponderada apropriada para combinar resultados do estudo, ajustando para heterogeneidade, se presentes.

() E eles combinaram estatisticamente as

apropriada para combinar resultados do estudo, ajustando para heterogeneidade, se presentes.

(x) E investigou as causas de qualquer heterogeneidade.

Ensaio clínico não-randomizado

Para Sim:

() Os autores justificaram a combinação dos dados na meta-análise

() E eles utilizaram uma técnica ponderada apropriada para combinar resultados do estudo, ajustando para heterogeneidade, se presentes.

() E eles combinaram estatisticamente as

apropriada para combinar resultados do estudo, ajustando para heterogeneidade, se presentes.

(x) E investigou as causas de qualquer heterogeneidade.

Ensaio clínico não-randomizado

Para Sim:

() Os autores justificaram a combinação dos dados na meta-análise

() 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		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		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.		() E eles relataram estimativas sumárias separadas para ECRs e ensaios clínicos não-randomizados quando ambos foram incluídos na revisão.		() E eles relataram estimativas sumárias separadas para ECRs e ensaios clínicos não-randomizados quando ambos foram incluídos na revisão.	
• Se a meta-análise foi realizada os autores da revisão avaliaram o impacto potencial do risco de viés dos estudos	() Sim (x) Não () Não conduzida meta-análise	Para Sim: () incluíram apenas ECR com foi baixo risco de viés. () OU, se a estimativa combinada for baseada em análise	() Sim (x) Não () Não foi baixo risco de viés. () OU, se a estimativa combinada for baseada em análise	Para Sim: () incluíram apenas ECR com foi baixo risco de viés. () OU, se a estimativa combinada for baseada em análise	() Sim (x) Não () Não foi baixo risco de viés. () OU, se a estimativa combinada for baseada em análise	Para Sim: () incluíram apenas ECR com foi baixo risco de viés. () OU, se a estimativa combinada for baseada em análise	

individuais sobre os resultados da meta-análise ou outra síntese de evidências?

ECRs e/ou Ensaios clínicos não-randomizados na variável risco de viés, os autores realizaram análises para investigar o possível impacto de risco de viés em estimativas sumárias de efeito.

ECRs e/ou Ensaios clínicos não-randomizados na variável risco de viés, os autores realizaram análises para investigar o possível impacto de risco de viés em estimativas sumárias de efeito.

ECRs e/ou Ensaios clínicos não-randomizados na variável risco de viés, os autores realizaram análises para investigar o possível impacto de risco de viés em estimativas sumárias de efeito.

• Os autores da revisão levaram em conta o risco de viés dos estudos individuais ao interpretar/discutir os resultados da revisão?*

☐ Sim
☒ Não

Para Sim: ☐ Sim
☐ 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.

☐ Sim
☒ Não

Para Sim: ☐ Sim
☐ 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.

☐ Sim
☒ Não

Para Sim: ☐ Sim
☐ 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.

• Os autores da revisão forneceram na discussão uma explicação satisfatória

☒ Sim
☐ Não

Para Sim: ☒ Sim
(x) Não houve heterogeneidade significativa nos resultados

☒ Sim
☐ Não

Para Sim: ☒ Sim
(x) Não houve heterogeneidade significativa nos resultados

☒ Sim
☐ Não

Para Sim: ☒ Sim
(x) Não houve heterogeneidade significativa nos resultados

de qualquer heterogeneidade observada nos resultados da revisão?	() OU se a heterogeneidade estava presente, os autores realizaram uma investigação de fontes de qualquer heterogeneidade nos resultados e discutiram o impacto dessa nos resultados da revisão.	() OU se a heterogeneidade estava presente, os autores realizaram uma investigação de fontes de qualquer heterogeneidade nos resultados e discutiram o impacto dessa nos resultados da revisão.	() OU se a heterogeneidade estava presente, os autores realizaram uma investigação de fontes de qualquer heterogeneidade nos resultados e discutiram o impacto dessa nos resultados da revisão.
• 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?*	<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não Não foi conduzida meta-análise estatística para avaliar a probabilidade e magnitude do impacto do viés de publicação.	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não Para Sim: realizaram testes gráficos estatísticos para avaliar a probabilidade e magnitude do impacto do viés de publicação.	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não Para Sim: realizaram testes gráficos estatísticos para avaliar a probabilidade e magnitude do impacto do viés de publicação.
• Os autores da revisão relataram qualquer potencial fonte de conflito de interesse, incluindo qualquer	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não Não relataram qualquer potencial fonte de conflito de interesse.	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não Para SIM: Os autores relataram conflitos de interesse OU Os autores descreveram as fontes de financiamento e	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não Para SIM: Os autores relataram conflitos de interesse OU Os autores descreveram as fontes de financiamento e

**financiamento que eles
receberam para
condução da revisão?**

como lidaram com potenciais
conflitos de interesse.

como lidaram com potenciais
conflitos de interesse.

como lidaram com potenciais
conflitos de interesse.

Fonte: Shea *et al.*, 2017 (181)

ANEXO 6. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA – GRADE

Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Certainty assessment			Outras considerações	Certainty assessment
			Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão		
Fratura vertebral							
6	RS	não grave	não grave	grave ¹	grave ²	nenhum	⊕⊕○○ BAIXA
Fratura não vertebral							
2	RS	não grave	não grave	grave ¹	grave ²	nenhum	⊕⊕○○ BAIXA
Fratura clínica							
3	RS	não grave	não grave	grave ¹	grave ²	nenhum	⊕⊕○○ BAIXA
DMO							
1	ensaio clínico randomizado	não grave	não grave	grave ¹	grave ²	nenhum	⊕⊕⊕⊕ ALTA
Aceitabilidade							
1	RS	não grave	não grave	grave ¹	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA
Segurança							
3	RS	não grave	não grave	grave ¹	grave ¹	nenhum	⊕⊕○○ BAIXA
Eventos adversos gerais							
1	ECR	não grave	não grave	não grave	não grave	Nenhum	⊕⊕⊕⊕ ALTA

Fonte: elaboração própria. DMO: densidade mineral óssea. ¹Foram incluídos estudos não específicos para a população de interesse (com tratamentos prévios). ² Intervalos de credibilidade/intervalos de confiança compreendendo tanto o efeito nulo como o efeito de risco e/ou benefício



EVENITY®

(romosozumabe)

Amgen Biotecnologia do Brasil Ltda.

Solução injetável

90 mg/mL

EVENTITY®
romosozumabe

APRESENTAÇÃO

Solução injetável de 90 mg/ml em embalagens com 2 seringas preenchidas com 1,17 ml.

USO SUBCUTÂNEO

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada seringa preenchida contém:

	90 mg/mL
romosozumabe.....	105 mg
Excipientes: cálcio, acetato, sacarose, polissorbato 20, água para injetáveis e hidróxido de sódio a pH de 5,2.....	q.s.

ATENÇÃO: POTENCIAL RISCO DE INFARTO DO MIOCÁRDIO, DERRAME E MORTE CARDIOVASCULAR

EVENTITY pode aumentar o risco de infarto do miocárdio, derrame, e morte cardiovascular [vide **Advertências e Precauções**]. EVENTITY não deve ser iniciado em pacientes que sofreram infarto do miocárdio ou derrame no ano anterior. Considere se os benefícios superam os riscos em pacientes com outros fatores cardiovasculares de risco. Se o paciente apresentar infarto do miocárdio ou derrame durante o tratamento, EVENTITY deverá ser descontinuado.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS PARA PROFISSIONAIS DA SAÚDE

1. INDICAÇÕES

EVENTITY 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.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Tratamento de osteoporose em mulheres na pós-menopausa

O Estudo 1 (ARCH, controlado por alendronato) foi um estudo randomizado, duplo cego, controlado por alendronato, de 4093 mulheres na pós-menopausa com idades entre 55 e 90 anos (idade média de 74,3 anos), com acompanhamento médio de 33 meses.

Os valores médios basais do T score da coluna lombar, do quadril total e do colo femoral foram -2,96, - 2,80 e - 2,90, respectivamente, 96,1% das mulheres apresentaram fratura vertebral no momento basal e 99,8% das mulheres apresentaram fratura anteriormente. As mulheres foram randomizadas (1:1) para receber injeções subcutâneas mensais de EVENTITY (N = 2046) ou alendronato semanal oral (N = 2047) durante 12 meses, com suplementação diária de cálcio e vitamina D. Depois de um período de 12 meses de tratamento, as mulheres nos dois grupos passaram a receber alendronato e permaneceram sem saber qual havia sido o tratamento na fase inicial do estudo (fase cega). A análise primária foi realizada quando todas as mulheres completaram a consulta do mês 24 do estudo e as fraturas clínicas foram confirmadas para pelo menos 330 mulheres, que ocorreram após um período médio de 33 meses do estudo.

Os desfechos primários de eficácia primária foram a incidência de uma nova fratura vertebral até o mês 24 e a incidência de fratura clínica (definida como a composição de fratura não vertebral e fratura vertebral clínica) na análise primária. Os desfechos secundários de eficácia incluíam a incidência de fraturas não vertebrais, fraturas do quadril e fraturas não vertebrais maiores na análise primária e alteração percentual dos níveis basais de DMO na coluna lombar, quadril total e colo femoral no mês 12 e no mês 24.

Efeito sobre novas fraturas vertebrais e clínicas

O EVENTITY reduziu a incidência de nova fratura vertebral em 24 meses e de fratura clínica depois de uma média de 33 meses. O número de pacientes que apresentaram fratura vertebral e clínica foi consistentemente menor no grupo do EVENTITY em períodos pré-especificados. Consulte a Tabela 1 para obter dados completos.

Tabela 1 O efeito do EVENITY sobre a incidência e o risco de novas fraturas vertebrais e clínicas

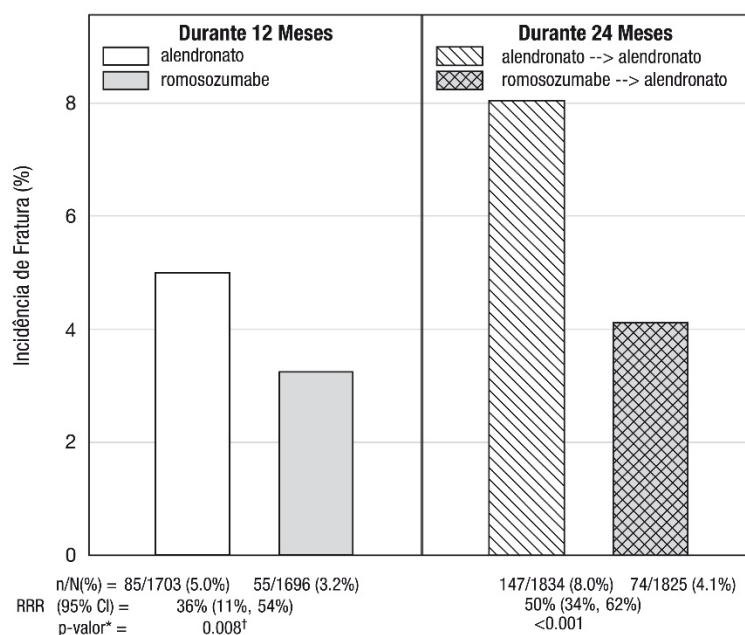
	alendronato/alendronato (N = 2.047) n/N1 (%)	romosozumabe/ alendronato (N = 2046) n/N1 (%)	Redução de risco absoluto (%) (95% IC) ^a	Redução de risco relativo (%) (95% IC) ^b	Valor de p nominal ^c	Valor de p ajustado ^d
Até o mês 12						
Nova fratura vertebral	85/1703 (5,0)	55/1696 (3,2)	1,84 (0,51, 3,17)	36 (11, 54)	0,008	NA ^e
Fratura clínica	110/2047 (5,4)	79/2046 (3,9)	1,8 (0,5, 3,1)	28 (4, 46)	0,027	NA ^e
Até o mês 24						
Nova fratura vertebral	147/1834 (8,0)	74/1825 (4,1)	4,03 (2,50, 5,57)	50 (34, 62)	< 0,001	< 0,001
Fratura clínica	197/2047 (9,6)	146/2046 (7,1)	2,7 (0,8, 4,5)	26 (9, 41)	0,005	NA ^e
Depois de uma média de 33 meses						
Fratura clínica	266/2047 (13,0)	198/2046 (9,7)	NA	27 (12, 39)	< 0,001	< 0,001

Para uma nova fratura vertebral, N1 = Número de pacientes no conjunto de análise primária para fraturas vertebrais.

- A redução do risco absoluto é baseada no método de Mantel-Haenszel (nova fratura vertebral) ou no método de peso inverso (fratura clínica), que é ajustado para faixa etária, T score do quadril total no momento basal ($\leq -2,5$, $> -2,5$) e para a presença de fratura vertebral grave no momento basal.
- A redução do risco relativo é baseada no método de Mantel-Haenszel, ajustado para faixa etária, T-score de quadril total no momento basal ($\leq -2,5$, $> -2,5$) e para a presença de fratura vertebral grave no momento basal (nova fratura vertebral) ou no modelo de riscos proporcionais de Cox, ajustado para faixa etária, T-score de quadril total e para a presença de fratura vertebral grave no momento basal (fratura clínica).
- O valor de p é baseado no modelo de regressão logística (nova fratura vertebral) ou no modelo de riscos de Cox (fratura clínica), ajustado para faixa etária, T-score de quadril total no momento basal e para a presença de fratura vertebral grave no momento basal.
- Os valores de p ajustados são baseados no procedimento de Hochberg e devem ser comparados a um nível de significância de 0,05.
- NA: O desfecho não faz parte da estratégia de teste sequencial e, portanto, o ajuste do valor de p não é aplicável.

O EVENITY por 12 meses, seguido por alendronato por 12 meses, demonstrou um efeito persistente na redução da incidência de novas fraturas vertebrais (consulte a Figura 1).

Figura 1. Efeito do EVENITY sobre a incidência de novas fraturas vertebrais até o Mês 12 e o Mês 24



N = Número de indivíduos na análise primária sujeitos a fratura vertebral

n = Número de indivíduos que sofreram uma fratura

A Redução do Risco Relativo é baseada no método de Mantel-Haenszel ajustado para a idade, T-score do quadril total ($\leq -2,5$, $> -2,5$), e presença de fraturas vertebrais severas na linha de base.

*os p-valor são baseados em modelos separados de regressão logística ajustados para a idade estratificada, T-score do quadril total na linha de base e presença de fratura vertebral severa na linha de base.

[†] p-valor não apresenta significância estatística ajustada por multiplicidade

GR1235FT #1

Efeito em outros tipos/grupos de fraturas

O EVENITY reduziu significativamente a incidência de fratura não vertebral depois de um acompanhamento médio de 33 meses. O EVENITY reduziu o número de pacientes que apresentaram fratura não vertebral, fratura do quadril e fraturas não vertebrais maiores, em comparação com alendronato, consistentemente em períodos pré-especificados. Consulte a Tabela 2 para obter dados completos.

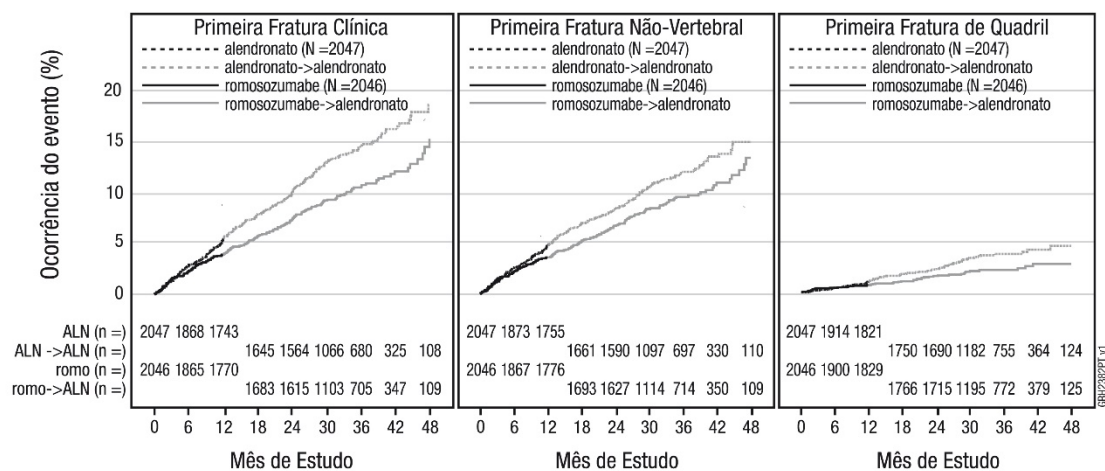
Tabela 2 Efeito do EVENTITY sobre a incidência e o risco de fraturas

	alendronato/alendronato (N = 2.047) n/N1 (%)	romosozumabe/ alendronato (N = 2046) n/N1 (%)	Redução de risco absoluto (%) (95% IC) ^a	Redução de risco relativo (%) (95% IC) ^b	Valor de p nominal ^c	Valor de p ajustado ^d
Até o mês 12						
Fratura não vertebral	95/2047 (4,6)	70/2046 (3,4)	1,4 (0,1, 2,6)	26 (-1, 46)	0,057	ND ^f
Fratura no quadril	22/2047 (1,1)	14/2046 (0,7)	0,3 (-0,3, 0,9)	36 (-26, 67)	0,19	NA ^f
Até o mês 24						
Fratura não vertebral	159/2047 (7,8)	129/2046 (6,3)	1,6 (-0,1, 3,3)	19 (-2, 36)	0,074	NA ^f
Fratura no quadril	43/2047 (2,1)	31/2046 (1,5)	0,6 (-0,2, 1,4)	28 (-15, 54)	0,17	NA ^f
Depois de uma média de 33 meses						
Fratura não vertebral	217/2047 (10,6)	178/2046 (8,7)	NA	19 (1, 34)	0,037	0,04
Fratura no quadril	66/2047 (3,2)	41/2046 (2,0)	NA	38 (8, 58)	0,015	NA ^f
Fratura importante não vertebral ^e	196/2047 (9,6)	146/2046 (7,1)	NA	27 (10, 41)	0,004	NA ^f

- A redução do risco absoluto é baseada no método de peso inverso (fratura clínica) ajustado para faixa etária, T-score de quadril total no momento basal ($\leq -2,5$, $> -2,5$) e para a presença de fratura vertebral grave no momento basal.
- A redução do risco relativo é baseada no modelo de riscos proporcionais de Cox, com ajuste para faixas etárias, T-score do quadril total no momento basal e para a presença de fratura vertebral grave no momento basal.
- Valor de p baseado no modelo de riscos proporcionais de Cox e ajustado para faixa etária, T-score de quadril total e para a presença de fratura vertebral grave no momento basal.
- O valor de p ajustado é baseado na função de Lan-DeMets e deve ser comparado a um nível de significância de 0,05.
- Pélvis, fêmur distal, tíbia proximal, costelas, úmero proximal, antebraço e quadril, fratura do quadril, várias fraturas vertebrais novas ou agravadas e fratura clínica vertebral.
- NA: O desfecho não faz parte da estratégia de teste sequencial e, portanto, o ajuste do valor de p não é aplicável.

As estimativas de Kaplan Meier da incidência cumulativa de fratura clínica, fratura não vertebral e fratura do quadril ao longo do tempo são mostradas na Figura 2 abaixo.

Figura 2. Incidência cumulativa de fraturas clínicas, não vertebrais e fratura do quadril



N = Número de indivíduos randomizados

n = Número de indivíduos em risco por evento no tempo de interesse

Efeito na densidade mineral óssea (DMO)

O EVENTITY aumentou significativamente a DMO na coluna lombar, no quadril total e no colo femoral, em comparação com o alendronato, no mês 12. No mês 24, o tratamento de 12 meses com EVENTITY, seguido de tratamento de 12 meses com o alendronato aumentou significativamente a DMO, em comparação com o alendronato sozinho por 24 meses na coluna lombar, no quadril total e no colo femoral. O aumento da DMO com o EVENTITY em comparação ao alendronato observado no mês 12 foi mantido no mês 24 (consulte a Tabela 3).

Tabela 3 Mudança percentual média na DMO dos níveis basais até o mês 12 e o mês 24

	alendronato Média (95% IC) N = 2047	romosozumabe Média (95% IC) N = 2046	Diferença de tratamento do alendronato
No Mês 12			
Coluna lombar	5,0 (4,73, 5,21)	13,7 (13,36, 13,99)	8,7 ^a (8,31, 9,09)
Quadril total	2,8 (2,67, 3,02)	6,2 (5,94, 6,39)	3,3 ^a (3,03, 3,60)
Pescoço femoral	1,7 (1,46, 1,98)	4,9 (4,65, 5,23)	3,2 ^a (2,90, 3,54)
	alendronato/alendronato Média (95% IC) N = 2047 ^a	romosozumabe/alendronato Média (95% IC) N = 2046 ^a	Diferença de tratamento do alendronato/alendronato
No Mês 24			
Coluna lombar	7,2 (6,90, 7,53)	15,3 (14,89, 15,69)	8,1 ^a (7,58, 8,57)
Quadril total	3,5 (3,23, 3,68)	7,2 (6,95, 7,48)	3,8 ^a (3,42, 4,10)
Pescoço femoral	2,3 (1,96, 2,57)	6,0 (5,69, 6,37)	3,8 ^a (3,40, 4,14)

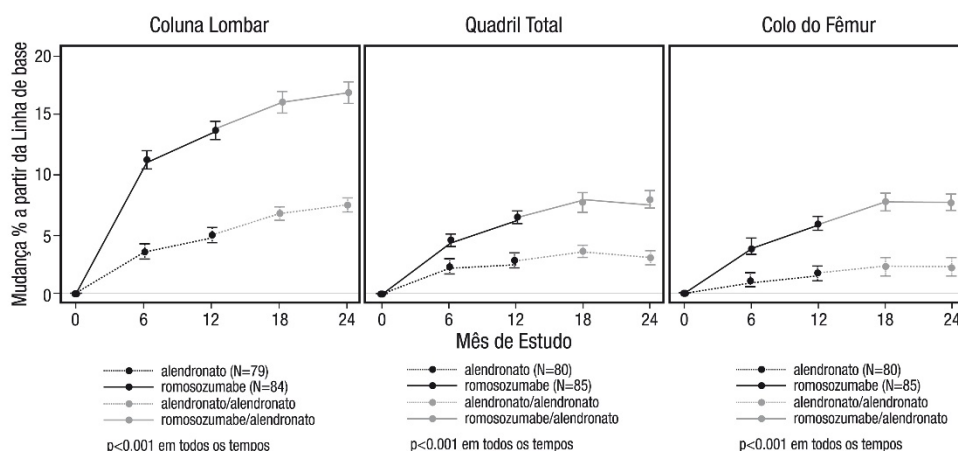
- a. Valor de-P < 0,001 com base em um modelo ANCOVA com ajuste para tratamento, faixa etária, presença de fratura vertebral grave nos níveis basais, valor de DMO nos níveis iniciais, tipo de máquina e valor de DMO de níveis basais por interação de tipo de máquina

Um total de 167 pacientes participaram do subgrupo de imagem (conforme medido por densitometria) do subestudo Imaging e PK/BTM/Biomarker. O EVENTITY resultou em aumentos progressivos da DMO em comparação ao momento basal já no Mês 6. As diferenças de DMO entre os grupos do EVENTITY e do alendronato continuaram a aumentar no mês 12. Depois da transição para alendronato após o tratamento de 12 meses com EVENTITY, as diferenças de DMO entre os grupos EVENTITY-alendronato e alendronato-alendronato continuaram a aumentar no mês 18 e foram mantidas no mês 24 (consulte a Figura 3).

Foram observados efeitos consistentes da DMO na coluna lombar, no quadril total e no colo femoral, independentemente da idade área geográfica e DMO no momento basal.

As diferenças de DMO entre os grupos de tratamento aos 6 meses foram 7,6% na coluna lombar, 2,2% no quadril total e 2,9% no colo femoral. As diferenças de DMO entre os grupos de tratamento aos 12 meses foram 8,9% na coluna lombar, 3,7% no quadril total e 4,1% no colo femoral. Aos 18 meses, depois da transição para alendronato e depois de 12 meses de tratamento com EVENTITY, as diferenças entre os grupos de tratamento EVENTITY-alendronato e alendronato-alendronato foram de 9,3% na coluna lombar, 4,3% no quadril total e 5,4% no colo femoral. Aos 24 meses, o grupo EVENTITY-alendronato manteve ganhos na DMO em comparação com o grupo alendronato-alendronato, com diferenças de tratamento de 9,4% na coluna lombar, 4,3% no quadril total e 5,3% no pescoço femoral.

Figura 3. Alteração percentual na DMO na coluna lombar, quadril total e pescoço femoral com relação aos níveis basais durante 24 meses



N = Número de indivíduos randomizados recrutados no sub-estudo com informações na linha de base e pelo menos 1 visita após no mês 6 ou 18
n = Número de indivíduos com dados avaliáveis no tempo de interesse.

As estimativas pontuais, 95% de intervalo de confiança, e p-valor são baseados no modelo ANCOVA ajustado para tratamento, presença de fratura vertebral severa na linha de base, valor da DMO na linha de base, tipo de densitometro, e interação da DMO com o tipo de máquina na linha de base. p-valor é para diferença no efeito do tratamento. Valores faltantes são colocados considerando o último valor não perdido pós-linha de base antes do valor faltante e dentro do período de tratamento.

GW2384P1 v1

O Estudo 2 (ARCH, controlado por placebo) foi um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, de 7180 mulheres na pós-menopausa com idades entre 55 e 90 anos (idade média de 70,9 anos). Os scores T médios no momento basal da coluna lombar, do quadril total e do colo femoral foram -2,72, -2,47 e -2,75, respectivamente, e 18,3% das mulheres apresentaram fratura vertebral.

As mulheres foram randomizadas para receber injeções subcutâneas de EVENITY (N = 3589) ou de placebo (N = 3591) uma vez por mês por 12 meses, com suplementação diária de cálcio e de vitamina D. Depois de um período de tratamento de 12 meses, as mulheres dos dois grupos fizeram a transição para denosumabe subcutâneo 60 mg (aberto) a cada 6 meses durante 12 meses, enquanto permaneciam sem saber qual tratamento haviam recebido no início do estudo (duplo-cego).

Os desfechos co-primários de eficácia foram a incidência de novas fraturas vertebrais até o mês 12 e até o mês 24. Os desfechos secundários de eficácia incluíram a incidência de fraturas clínicas (todas as fraturas sintomáticas, incluindo fraturas não vertebrais e vertebrais dolorosas), fraturas não vertebrais, fraturas vertebrais novas ou com piora, fraturas não vertebrais, fraturas do quadril e alteração percentual dos níveis basais de DMO na coluna lombar, quadril total e colo femoral e foram avaliados durante 24 meses.

Efeito sobre novas fraturas vertebrais e clínicas

O EVENITY reduziu significativamente a incidência de novas fraturas vertebrais até o mês 12 ($p < 0,001$), conforme mostrado na Tabela 4. A redução do risco de fratura persistiu até o segundo ano em mulheres que receberam EVENITY durante o primeiro ano e fizeram a transição para o denosumabe, em comparação com as que fizeram a transição de placebo para o denosumabe (mês 24; $p < 0,001$).

O EVENITY também reduziu significativamente a incidência de fraturas clínicas até o mês 12 (consulte a Tabela 4 e a Figura 5 para ver o tempo para a primeira fratura clínica).

O EVENITY reduziu significativamente a incidência de fraturas clínicas, em comparação ao placebo até o mês 12. A incidência de fraturas clínicas até o mês 12 foi de 2,5% em mulheres tratadas com placebo, em comparação a 1,6% nas mulheres tratadas com EVENITY e a redução no risco relativo foi de 36% (95% IC: 11, 54; valor de $p = 0,008$). A incidência de fraturas clínicas até o mês 24 foi de 4,1% em mulheres que fizeram a transição do placebo para o denosumabe e 2,8% nas que fizeram a transição do EVENITY para o denosumabe, com uma redução de risco relativo de 33% (95% IC: 13, 48; valor nominal de $p = 0,002$; valor de p ajustado = 0,096).

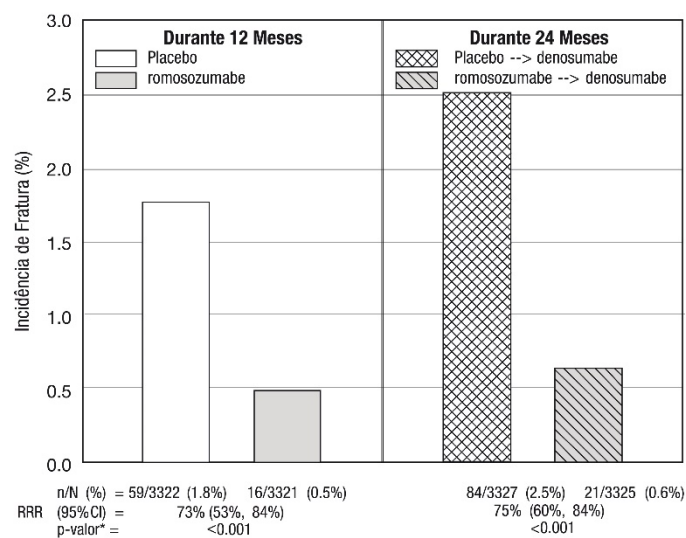
Tabela 4. O efeito do EVENITY sobre a incidência e sobre o risco de novas fraturas vertebrais e clínicas até o Mês 12 e o Mês 24

	Proporção de mulheres com fratura	Proporção de mulheres com fratura	Redução de risco absoluto (%) (95% IC) ^a	Redução de risco relativo (%) (95% IC) ^b	Valor de p nominal ^c	Valor de p ajustado ^d
	placebo (N = 3.591) n/N1 (%)	romosozumabe (N = 3589) n/N1 (%)				
Até o mês 12						
Nova fratura vertebral	59/3322 (1,8)	16/3321 (0,5)	1,30 (0,79, 1,80)	73 (53, 84)	< 0,001	< 0,001
Clínica	90/3591 (2,5)	58/3589 (1,6)	1,2 (0,4, 1,9)	36 (11, 54)	< 0,008	0,008
	Placebo/denosumabe (%)	romosozumabe/ denosumabe (%)				
Até o mês 24						
Nova fratura vertebral	84/3327 (2,5)	21/3325 (0,6)	1,89 (1,30, 2,49)	75 (60, 84)	< 0,001	< 0,001
Clínica	147/3591 (4,1)	99/3589 (2,8)	1,4 (0,5, 2,4)	33 (13, 48)	0,002	0,096

Para uma nova fratura vertebral, N1 = Número de pacientes no conjunto de análise primária para fraturas vertebrais.

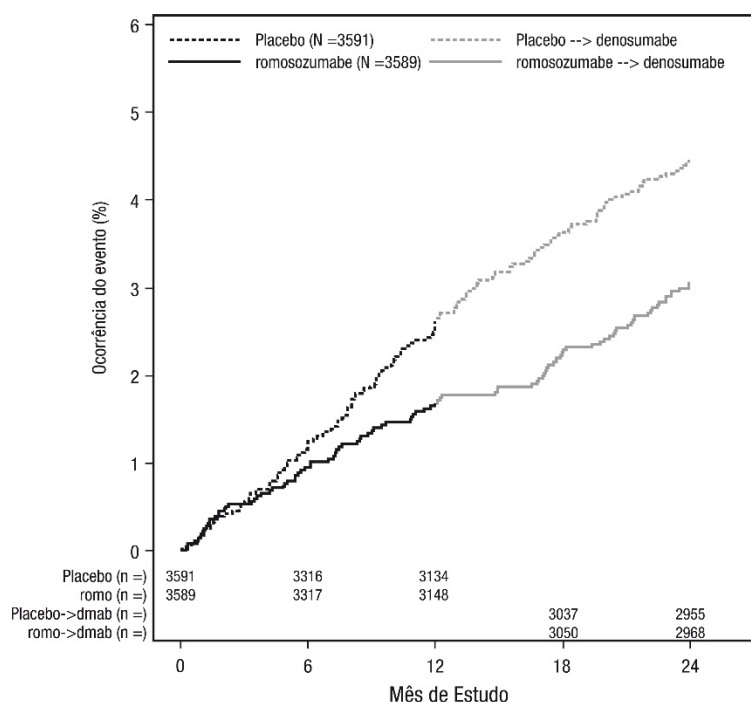
- A redução do risco absoluto é baseada no método de Mantel-Haenszel (nova fratura vertebral) ou no método de peso inverso (fratura clínica) que é ajustado para faixa etária e para níveis de fraturas vertebrais prevalentes.
- A redução do risco relativo é baseada no método de Mantel-Haenszel (nova fratura vertebral) ou no modelo de riscos proporcionais de Cox (fratura clínica) que é ajustado para faixa etária e para níveis de fraturas vertebrais prevalentes.
- Valor de p baseado no modelo de regressão logística (nova fratura vertebral) ou no modelo de riscos proporcionais de Cox (fratura clínica) que é ajustado para faixa etária e para níveis de fraturas vertebrais prevalentes.
- Os valores de p ajustados são baseados no procedimento de Hochberg e no procedimento de teste de sequência fixa e devem ser comparados a um nível de significância de 0,05.

Figura 4. Efeito do EVENTITY sobre a incidência de novas fraturas vertebrais até o Mês 12 e o Mês 24



N = Número de indivíduos em análise primária definidos para estruturas vertebrais
n = Número de indivíduos que sofreram uma fratura
A Redução do Risco Relativo (RRR) é baseada no método Mantel-Haenszel ajustado por idade e variáveis prevalentes de estratificação da fratura vertebral
*p-valor são baseados em modelos separados de regressão logística ajustados para idade e variáveis prevalentes de estratificação de fratura vertebral.

Figura 5. Incidência cumulativa de fraturas clínicas até o Mês 24



N = Número de indivíduos randomizados
n = Número de indivíduos em risco por evento no tempo de interesse

Efeito em outros tipos/grupos de fraturas

Consulte a Tabela 5 para ver o efeito do EVENTITY em outros tipos/grupos de fraturas até o Mês 24.

Tabela 5. O efeito do EVENITY sobre a incidência e o risco de novas outras tipos/grupos de fraturas até o Mês 12 e o Mês 24

	Proporção de mulheres com fratura		Redução de risco absoluto (%) (95% IC) ^a	Redução de risco relativo (%) (95% IC) ^b	Valor de p nominal ^c	Valor de p ajustado ^d
	placebo (N = 3.591) n/N1 (%)	romosozumabe (N= 3589) n/N1 (%)				
Até o mês 12						
Não vertebral	75/3591 (2,1)	56/3589 (1,6)	0,8 (0,1, 1,4)	25 (-5, 47)	0,096	0,096
Não-vertebral maior	55/3591 (1,5)	37/3589 (1,0)	0,6 (0,1, 1,2)	33 (-2, 56)	0,060	0,096
Vertebral nova ou com piora	59/3322 (1,8)	17/3321 (0,5)	1,3 (0,76, 1,8)	71 (51, 83)	< 0,001	0,096
Quadril	13/3591 (0,4)	7/3589 (0,2)	0,3 (0,0, 0,6)	46 (-35, 78)	0,18	0,18
Osteoporótica grande	63/3591 (1,8)	38/3589 (1,1)	0,9 (0,3, 1,5)	40 (10, 60)	0,012	NA ^e
Várias vertebrais novas/com piora	9/3322 (0,3)	1/3321 (< 0,1)	0,24 (0,05, 0,4)	89 (13, 99)	0,011	NA ^e
	placebo/denosumabe (%)	romosozumabe/denosumabe (%)				
Até o mês 24						
Não vertebral	129/3591 (3,6)	96/3589 (2,7)	1,0 (0,2, 1,9)	25 (3, 43)	0,029	0,057
Não-vertebral maior	101/3591 (2,8)	67/3589 (1,9)	1,1 (0,3, 1,8)	33 (9, 51)	0,009	0,096
Vertebral nova ou com piora	84/3327 (2,5)	22/3325 (0,7)	1,86 (1,27, 2,5)	74 (58, 84)	< 0,001	0,096
Quadril	22/3591 (0,6)	11/3589 (0,3)	0,4 (0,0, 0,7)	50 (-4, 76)	0,059	0,12
Osteoporótica grande	110/3591 (3,1)	68/3589 (1,9)	1,2 (0,5, 2,0)	38 (16, 54)	0,002	NA ^e
Várias vertebrais novas/com piora	17/3327 (0,5)	1/3325 (< 0,1)	0,48 (0,23, 0,7)	94 (56, 99)	< 0,001	NA ^e

Para desfechos de fratura vertebral, N1 = Número de pacientes no conjunto de análise primária para fraturas vertebrais.

- A redução do risco absoluto é baseada no método de Mantel-Haenszel (desfechos de fraturas vertebrais) ou no método de peso inverso (outros desfechos de fraturas), que é ajustado para faixa etária e para níveis de fraturas vertebrais prevalentes.
- A redução do risco relativo é baseada no método de Mantel-Haenszel (desfechos de fraturas vertebrais) ou no modelo de riscos proporcionais de Cox (outros desfechos de fraturas), que é ajustado para faixa etária e para níveis de fraturas vertebrais prevalentes.
- Valor de p baseado no modelo de regressão logística (desfechos de fraturas vertebrais) ou no modelo de riscos proporcionais de Cox (outros desfechos de fraturas) que é ajustado para faixa etária e para níveis de fraturas vertebrais prevalentes.
- Os valores de p ajustados são baseados no procedimento de Hochberg e no procedimento de teste de sequência fixa e devem ser comparados a um nível de significância de 0,05.
- NA: O desfecho não faz parte da estratégia de teste sequencial e, portanto, o ajuste do valor de p não é aplicável.

Efeito na densidade mineral óssea (DMO)

O EVENITY aumentou significativamente a DMO na coluna lombar, no quadril total e no colo femoral, em comparação com o placebo, no mês 12. Depois de 12 meses de tratamento, o EVENITY aumentou a DMO na coluna lombar em comparação aos níveis basais em 99% das mulheres na pós-menopausa. Noventa e dois por cento (92%) das mulheres tratadas com EVENITY atingiram pelo menos 5% de aumento com relação aos níveis basais de DMO na coluna lombar até o mês 12 e 68% ganharam 10% ou mais. Esses efeitos foram sustentados com a transição para outro tratamento de osteoporose. As mulheres que receberam o EVENITY por 12 meses seguido por denosumabe por 12 meses tiveram um aumento maior da DMO na coluna lombar, no quadril total e no colo femoral no mês 24, em comparação com as mulheres que receberam placebo por 12 meses, seguido por denosumabe por 12 meses (Tabela 6).

Foram observados efeitos consistentes da DMO na coluna lombar, no quadril total e no colo femoral, independentemente da idade e da área geográfica e dos níveis basais de DMO.

Tabela 6. Mudança percentual média na DMO dos níveis basais até o mês 12 e o mês 24

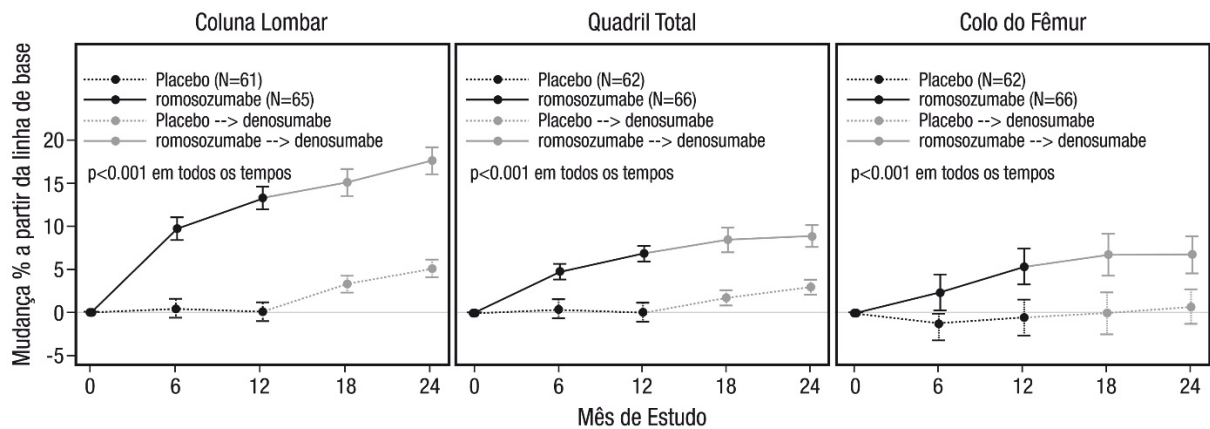
	placebo Média (95% IC) N = 3591 ^a	romosozumabe Média (95% IC) N = 3589 ^a	Diferença de tratamento com relação ao placebo Média (95% IC)
No Mês 12			
Coluna lombar	0,4 (0,2, 0,5)	13,1 (12,8, 13,3)	12,7 ^b (12,4, 12,9)
Quadril total	0,3 (0,1, 0,4)	6,0 (5,9, 6,2)	5,8 ^b (5,6, 6,0)
Pescoço femoral	0,3 (0,1, 0,5)	5,5 (5,2, 5,7)	5,2 ^b (4,9, 5,4)
	placebo/denosumabe Média (95% IC) N = 3591 ^a	romosozumabe/denosumabe Média (95% IC) N = 3589 ^a	Diferença do tratamento com relação ao placebo/denosumabe
No Mês 24			
Coluna lombar	5,5 (5,3, 5,7)	16,6 (16,3, 16,8)	11,1 ^b (10,8, 11,4)
Quadril total	3,2 (3,1, 3,3)	8,5 (8,3, 8,7)	5,3 ^b (5,1, 5,5)
Pescoço femoral	2,3 (2,1, 2,6)	7,3 (7,0, 7,5)	4,9 ^b (4,7, 5,2)

- a. Número de mulheres randomizadas
b. Valor de $p < 0,001$ com base em um modelo ANCOVA com ajuste para tratamento, faixa etária e níveis de fraturas vertebrais prevalentes, valor de DMO nos níveis basais, tipo de máquina e valor de DMO de níveis basais por interação de tipo de máquina

Nas mulheres em que a DMO foi avaliada no momento basal e a cada 6 meses, o EVENITY aumentou significativamente a DMO na coluna lombar, no quadril total e no colo femoral em relação ao placebo nos meses 6 e 12. Depois da transição de EVENITY para denosumabe, a DMO continuou a aumentar até o mês 24. Em mulheres que fizeram a transição do placebo para o denosumabe, a DMO também aumentou com o uso de denosumabe. As diferenças da DMO alcançadas no mês 12 entre os pacientes que receberam EVENITY e os pacientes que receberam placebo foram mantidas, em geral, no mês 24, ao comparar pacientes que fizeram a transição de EVENITY para denosumabe com pacientes que fizeram a transição do placebo para o denosumabe (Figura 6).

As diferenças de DMO entre os grupos de tratamento aos 6 meses foram 9,4% na coluna lombar, 4,3% no quadril total e 3,6% no colo femoral. As diferenças entre os grupos de tratamento depois de 12 meses foram 13,3% na coluna lombar, 6,9% no quadril total e 5,9% no colo femoral. Aos 18 meses, as mulheres que receberam o EVENITY, seguido por denosumabe, mantiveram ganhos de DMO em comparação com as mulheres que receberam placebo seguido por denosumabe, com diferenças de tratamento de 11,8% na coluna lombar, 6,8% no quadril total e 6,8% no colo femoral. Aos 24 meses, as mulheres que receberam o EVENITY, seguido por denosumabe, mantiveram ganhos em de DMO em comparação com as mulheres que receberam placebo seguido por denosumabe, com diferenças de tratamento de 12,6% na coluna lombar, 6,0% no quadril total e 6,0% no colo femoral.

Figura 6. Alteração percentual na DMO na coluna lombar, quadril total e pescoço femoral com relação aos níveis basais durante 24 meses



N = Número de indivíduos randomizados selecionados para os sub-estudos de avaliação pela DEXA da coluna lombar e femur proximal com dados coletados no início do estudo e pelo menos em uma visita pós-início.
As estimativas pontuais, 95% de intervalo de confiança, e p-valor são baseados no modelo ANCOVA ajustado para tratamento, presença de fratura vertebral severa na linha de base, valor da DMO na linha de base, tipo de densitometro, e interação da DMO com o tipo de máquina na linha de base. p-valor é para diferença no efeito do tratamento.
Valores faltantes são colocados considerando o último valor não perdido pós-linha de base antes do valor faltante e dentro do período de tratamento.

Histologia óssea e histomorfometria

Um total de 154 amostras de biópsia de osso da crista transilíaca foram obtidas de 139 mulheres na pós-menopausa com osteoporose no mês 2, mês 12 e/ou mês 24. Das biópsias obtidas, 154 (100%) foram adequadas para histologia qualitativa e 138 (89,6%) foram adequadas para avaliação completa de histomorfometria quantitativa. Avaliações qualitativas de histologia das pacientes tratadas com EVENITY mostraram arquitetura óssea normal e qualidade em todos os momentos. Não houve evidência de osso reticulado, defeitos de mineralização ou fibrose de medular.

As avaliações de histomorfometria nas biópsias dos meses 2 e 12 compararam o efeito do EVENITY com placebo (15 amostras no mês 2 e 39 amostras no mês 12 no grupo EVENITY, 14 amostras no mês 2 e 31 amostras no mês 12 no grupo placebo). No mês 2, em mulheres tratadas com EVENITY, os índices histomorfométricos de formação óssea em superfícies trabeculares e endocorticais foram aumentados devido a um aumento significativo na formação baseada em modelagem, sem nenhum efeito significativo na formação remodeladora. Esses efeitos na formação óssea foram acompanhados por uma diminuição nos índices de reabsorção óssea. No mês 12, os índices de formação e de reabsorção óssea diminuíram com o EVENITY, enquanto o volume ósseo e a espessura trabecular e cortical foram aumentados. As biópsias obtidas no mês 24 compararam o efeito do EVENITY por 12 meses seguido por denosumabe por 12 meses (18 amostras) com placebo seguido por denosumabe (21 amostras). No mês 24, os índices de remodelação óssea foram baixos e semelhantes nos dois grupos, consistentes com os efeitos do denosumabe.

Tratamento de osteoporose em mulheres em transição do tratamento com bisfosfonato

O Estudo 3 (STRUCTURE) foi um estudo randomizado, aberto de 436 mulheres na pós-menopausa nas idades de 56 a 90 anos (idade média de 71,5 anos) com a osteoporose em transição do tratamento com bisfosfonato para o EVENITY. Esse estudo avaliou a segurança e as alterações da DMO com densitometria durante 12 meses de tratamento com o EVENITY, comparado a 12 meses de tratamento com teriparatida. O estudo também avaliou a força do quadril estimada pela análise de elementos finitos (FEA, finite element analysis) em 12 meses, usando imagens quantitativas de tomografia computadorizada.

As mulheres inscritas tinham média de T-score basais da coluna lombar, do quadril total e do colo do fêmur de -2,85, -2,24 e -2,46, respectivamente e um histórico de fratura não vertebral depois dos 50 anos de idade ou fratura vertebral em qualquer idade.

No mês 12, o EVENITY aumentou a DMO dos níveis basais em 9,8% (95% IC: 9,0, 10,5) na coluna lombar, 2,9% (95% IC: 2,5, 3,4) no quadril total e 3,2% (95% IC: 2,6, 3,8) no colo do fêmur. As diferenças de DMO entre os grupos de tratamento em 12 meses em comparação com a teriparatida foram 4,4% (95% IC: 3,4, 5,4) na coluna lombar, 3,4% (95% IC: 2,8, 4,0) no quadril total e 3,4% no colo do fêmur (95% IC: 2,6, 4,2; valor de $p < 0,0001$ para todas as comparações).

No mês 12, o EVENITY aumentou a força estimada com relação aos valores iniciais em 2,5% (95% IC: 1,7, 3,2) no quadril total. A diferença de tratamento na força estimada no quadril total no mês 12 em comparação com a teriparatida foi 3,2% (95% IC: 2,1, 4,3; valor de $p < 0,0001$).

As reações adversas observadas nesse estudo geralmente foram consistentes com as observadas em mulheres que não fizeram a transição do tratamento com bisfosfonato.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Efeitos farmacodinâmicos

O EVENITY tem um efeito duplo sobre o osso, aumentando a formação óssea e diminuindo a reabsorção óssea. Em mulheres na pós-menopausa com osteoporose, o EVENITY aumentou o marcador de formação óssea, peptídeo de terminal (P1NP) tipo 1 N no início do tratamento, com um aumento de pico de aproximadamente 145% em relação ao placebo, 2 semanas depois de iniciar o tratamento, seguido por um retorno aos níveis de placebo no mês 9 e uma queda de aproximadamente 15% abaixo do placebo no mês 12. O EVENITY diminuiu o marcador de reabsorção óssea tipo 1, colágeno C-telopeptídeo (CTX) com uma redução máxima de aproximadamente 55% em relação ao placebo, 2 semanas depois de iniciar o tratamento. Os níveis de CTX permaneceram abaixo do placebo e estavam aproximadamente 25% abaixo do placebo no mês 12.

Depois da interrupção do tratamento com EVENITY em mulheres na pós-menopausa com osteoporose, os níveis de P1NP retornaram aos níveis basais em 12 meses; o CTX aumentou acima dos níveis basais em 3 meses e retornou para os níveis basais até o mês 12, refletindo a reversibilidade do efeito. Depois do retratamento com EVENITY após 12 meses sem o tratamento, o nível de aumento no P1NP e a diminuição em CTX por EVENITY eram semelhantes aos observados durante o tratamento inicial.

Em mulheres na transição de alendronato oral, o EVENITY também aumentou a formação óssea e diminuiu a reabsorção óssea.

Classe farmacológica

Inibidor de esclerostina

Mecanismo de ação

O romosozumabe é um anticorpo monoclonal humanizado (IgG2) que liga e inibe a esclerostina. O romosozumabe tem um efeito duplo sobre o osso, aumentando a formação óssea e diminuindo a reabsorção óssea. O romosozumabe estimula a nova formação óssea em superfícies ósseas trabeculares e endocorticais, estimulando a atividade osteoblástica, resultando em aumentos de massa óssea trabecular e cortical e em melhorias na estrutura óssea e na força.

Propriedades farmacocinéticas

Depois da administração subcutânea, o romosozumabe exibe farmacocinética não linear como resultado da ligação à esclerostina. Aumentos proporcionais de dose na exposição foram observados para doses de 140 mg ou mais.

A administração de uma única dose de 210 mg de romosozumabe em pacientes saudáveis do sexo masculino e feminino ($n = 90$, faixa etária: 21 a 65 anos) resultou em uma concentração máxima de soro (C_{max}) (desvio médio padrão [SD]) média de 22,2 (5,8) mcg/ml e uma área média na curva concentração-tempo (AUC) de 389 (127) mcg*dia/ml. O tempo médio para a concentração máxima de romosozumabe (T_{max}) foi de 5 dias (variação de 2 a 7 dias).

Depois de uma dose subcutânea de 210 mg, a biodisponibilidade foi de 81%. Depois de C_{max}, os níveis de soro caíram com uma meia-vida de eficácia média de 12,8 dias. O estado estável foi atingido, geralmente, pelo mês 3, com acúmulo mínimo (menos de 2 vezes) depois da dose mensal.

A presença de anticorpos ligantes anti-romosozumabe reduziu a exposição ao romosozumabe em até 22%, o que não foi considerado clinicamente significativo [consulte **REAÇÕES ADVERSAS**].

Com base em uma análise farmacocinética, idade (de 20 a 89 anos), sexo, raça ou estado da doença (massa óssea baixa ou osteoporose) da população, não houve efeitos clinicamente significativos na farmacocinética (< 20% de alteração na exposição em estado estável). A exposição a romosozumabe diminuiu com o aumento do peso corporal. Essa diminuição teve um impacto mínimo no ganho de DMO da coluna lombar (< 15% de alteração), com base nas análises de resposta de exposição e não foi considerada clinicamente significativa. Portanto, nenhum ajuste de dose é necessário, com base na idade, sexo, raça, estado da doença ou peso corporal.

A farmacocinética do romosozumabe foi semelhante em pacientes que fizeram a transição do tratamento com bisfosfonato.

Absorção

O tempo médio para a concentração máxima de romosozumabe (T_{max}) é de 5 dias (variação de 2 a 7 dias).

Distribuição

O volume estimado de distribuição em um estado estável é de aproximadamente 3,92 l.

Metabolismo

O trajeto metabólico do romosozumabe não foi caracterizado. Como um anticorpo monoclonal de IgG2 humanizado, espera-se que o romosozumabe seja degradado em pequenos peptídeos e aminoácidos por vias catabólicas, de maneira semelhante ao IgG endógeno.

Eliminação

O romosozumabe apresentou farmacocinética não linear, com a liberação de romosozumabe diminuindo, à medida que a dose aumentava. A liberação sistêmica média estimada (CL/F) do romosozumabe foi de 0,38 ml/h/kg, depois de uma única administração subcutânea de 3 mg/kg (a dosagem recomendada aprovada para uma mulher de 70 kg). A média efetiva de t_{1/2} foi de 12,8 dias depois de 3 doses de 3 mg/kg (a dosagem recomendada aprovada para uma mulher de 70 kg) a cada 4 semanas.

Gênero

A farmacocinética do romosozumabe foi semelhante em mulheres na pós-menopausa com osteoporose.

Geriatrics

A farmacocinética do romosozumabe não foi afetada pela idade de 20 a 89 anos.

Comprometimento hepático

Nenhum estudo clínico foi realizado para avaliar o efeito de comprometimento hepático.

Comprometimento renal

Depois de uma única dose de 210 mg de romosozumabe em um estudo clínico de 16 pacientes com comprometimento renal grave (eGFR 15 a 29 ml/min/1,73 m²) ou doença renal de fase terminal (ESRD) que precisam de hemodiálise, o C_{max} e o AUC médios foram 29% e 44% mais altos em pacientes com forte comprometimento renal, em comparação com pacientes saudáveis. A exposição média de romosozumabe foi semelhante entre pacientes com ESRD que precisam de hemodiálise e pacientes saudáveis.

Uma análise farmacocinética da população indicou um aumento na exposição de romosozumabe com o aumento da gravidade do comprometimento renal. No entanto, com base no estudo de comprometimento renal e na análise de PK da população, esse aumento não é clinicamente significativo e nenhum ajuste de dose é necessário nesses pacientes [consulte **Populações especiais**].

Pediatrics

A farmacocinética do romosozumabe em pacientes pediátricos não foi avaliada.

Dados de segurança pré-clínica/toxicologia não clínica

Carcinogenicidade

Em um estudo de carcinogenicidade, doses de até 50 mg/kg/semana foram administradas por injeção subcutânea para os ratos machos e fêmeas, Sprague - Dawley, de 8 semanas a até 98 semanas de idade. Essas doses resultaram em exposições sistêmicas que foram até 19 vezes mais altas que a exposição sistêmica observada em seres humanos depois de uma dose subcutânea mensal de 210 mg de romosozumabe (com base na comparação com AUC). O romosozumabe causou um aumento dependente da dose na massa óssea com espessamento macroscópico do osso em todas as doses. Não houve efeitos de romosozumabe sobre a mortalidade ou sobre a incidência de tumor em ratos machos ou fêmeas.

Mutagenicidade

A mutagênese não foi avaliada, pois não se espera que anticorpos monoclonais alterem DNA ou os cromossomos.

Comprometimento da fertilidade

Nenhum efeito sobre a fertilidade foi observado em ratos machos e fêmeas em doses de até 300 mg/kg (100 vezes a dose clínica). Nenhum efeito foi observado em órgãos reprodutivos de ratos e macacos-cinomolgus que receberam o romosozumabe nos estudos de toxicologia crônica de 6 meses em exposições até 37 e 90 vezes mais altas, respectivamente, do que a exposição sistêmica observada em seres humanos que receberam 210 mg de romosozumabe mensalmente (com base na comparação com AUC).

Toxicologia e/ou farmacologia animal

Nenhum efeito adverso foi observado em ratos e macacos depois de 26 injeções subcutâneas semanais em doses de até 100 mg/kg e exposições sistêmicas 37 e 90 vezes mais altas, respectivamente, do que a exposição sistêmica observada em seres humanos após uma dose subcutânea mensal de 210 mg de romosozumabe (com base na comparação com AUC).

Em ratos em crescimento que receberam um anticorpo de esclerostina substituído em doses farmacologicamente ativas, foi observado um aumento transiente na taxa de crescimento longitudinal previsto para resultar em < 1% de aumento no comprimento ósseo. Em ratos em crescimento que receberam romosozumabe por 6 meses, resultando em exposições até 19 vezes mais altas do que a exposição sistêmica

observada em seres humanos após uma dose subcutânea mensal de 210 mg de romosozumabe (com base na comparação com AUC), não houve efeito sobre o comprimento do fêmur.

Em estudos de segurança óssea em ratos e macacos ovariectomizados, o tratamento semanal com romosozumabe por 12 meses aumentou a formação óssea e diminuiu a reabsorção óssea. O aumento resultante na massa óssea e as melhorias na geometria do osso cortical e a microarquitetura óssea esponjosa foram associados ao aumento da força do osso em exposições de 0,5 a 21 vezes mais altas do que a exposição sistêmica observada em seres humanos depois de uma dose subcutânea mensal de 210 mg de romosozumabe (com base na comparação com AUC). O tecido ósseo era de qualidade normal ou melhorada, sem evidências de defeitos de mineralização, acúmulo de osteoides ou osso entrelaçado.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipocalcemia

O EVENITY é contraindicado em pacientes com hipocalcemia não corrigida [consulte **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, REAÇÕES ADVERSAS e Populações especiais**].

Hipersensibilidade

O EVENITY é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade clinicamente significativa conhecida para romosozumabe ou para qualquer componente da formulação do produto [consulte **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**].

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Hipocalcemia

A hipocalcemia transitente foi observada em pacientes que receberam o EVENITY. Corrija a hipocalcemia antes de iniciar o tratamento com EVENITY [consulte **CONTRAINDICAÇÕES, REAÇÕES ADVERSAS e Populações especiais**].

Monitore os pacientes quanto a sinais e sintomas de hipocalcemia. Os pacientes devem ser adequadamente suplementados com cálcio e vitamina D [consulte **Dados clínicos**].

Hipersensibilidade

Reações de hipersensibilidade clinicamente significativas, incluindo angioedema, eritema multiforme e urticária, ocorreram no grupo EVENITY nos estudos clínicos. Se ocorrer uma reação anafilática ou outra reação alérgica clinicamente significativa, inicie o tratamento adequado e interrompa o uso do EVENITY [consulte **CONTRAINDICAÇÕES e REAÇÕES ADVERSAS**].

Infarto do miocárdio e derrame

Em dois testes grandes e controlados de fratura do EVENITY para o tratamento de osteoporose em mulheres na pós-menopausa, eventos cardiovasculares de infarto do miocárdio (IM) e derrame foram considerados posteriormente. No estudo controlado ativo (N = 4054) durante a fase de tratamento duplo-cego de 12 meses com EVENITY, o IM ocorreu em 16 mulheres (0,8%) no braço de EVENITY e 5 (0,2%) no braço de alendronato. O derrame ocorreu em 13 mulheres (0,6%) no braço de EVENITY e 7 (0,3%) no grupo de alendronato. Esses eventos ocorreram em pacientes com e sem histórico de IM ou derrame. No estudo controlado com placebo (N = 7157) durante a fase de tratamento duplo-cego de 12 meses com EVENITY, o IM ocorreu em 9 mulheres (0,3%) no braço de EVENITY e em 8 (0,2%) no braço de placebo. O derrame ocorreu em 8 mulheres (0,2%) no grupo de EVENITY e 10 (0,3%) no grupo de placebo. Esses eventos ocorreram em pacientes com e sem histórico de IM ou derrame.

Uma relação causal entre EVENITY e esses eventos não foi estabelecida. Nos dois estudos, a maioria dos participantes tinha fatores de risco comuns para a doença cardiovascular e, em cada estudo, os fatores de risco cardiovascular foram equilibrados entre os braços de tratamento. EVENITY não deve ser iniciado em pacientes que sofreram infarto do miocárdio ou derrame no ano anterior. Considere o risco-benefício em pacientes com maior risco de IM ou derrame. Os pacientes devem ser instruídos a observar os sintomas de IM e derrame e a procurar atendimento médico imediato, se os sintomas ocorrerem. Se um paciente apresentar infarto do miocárdio ou derrame durante o tratamento, considere a interrupção do EVENITY.

Osteonecrose da mandíbula

A osteonecrose da mandíbula (ONJ), que pode ocorrer espontaneamente, geralmente está associada à extração de dentes e/ou à infecção local com cura atrasada e raramente ocorreu em pacientes que receberam EVENITY nos estudos clínicos.

Pacientes com suspeita de ter ou que desenvolvem ONJ enquanto no tratamento com o EVENITY devem receber tratamento de um dentista ou de um cirurgião oral. A interrupção do tratamento com EVENITY deve ser considerada, de acordo com a avaliação de risco-benefício individual.

Fratura femoral atípica

A baixa energia ou baixa fratura por trauma do eixo femoral atípica, que pode ocorrer espontaneamente, ocorreu raramente em pacientes que receberam EVENITY nos estudos clínicos. Qualquer paciente que apresentar dor nova ou incomum na coxa, quadril ou virilha, deve ser suspeito de ter uma fratura atípica e deve ser avaliado para descartar uma fratura femoral incompleta. O paciente que apresentar uma fratura atípica do fêmur também deve ser avaliado com relação a sintomas e sinais de fratura no membro contralateral. A interrupção do tratamento com EVENITY deve ser considerada, de acordo com a avaliação de risco-benefício individual.

Limitações de Uso: O efeito anabólico de EVENITY diminui após 12 doses mensais da terapia. Portanto, a duração de uso de EVENITY deve ser limitada a 12 doses mensais. Se a terapia para osteoporose permanecer justificada, deve-se considerar a terapia continuada com um agente antirreabsorptivo [vide **POSOLOGIA E MODO DE USAR**].

Populações especiais

Gravidez

Resumo dos riscos

Não há estudos do EVENITY em mulheres grávidas. Portanto, não se sabe se o EVENITY pode causar danos fetais quando administrado a uma mulher grávida.

Em estudos reprodutivos realizados em ratos, os efeitos relacionados ao romosozumabe foram limitados a um pequeno aumento na incidência de processos ventrais reduzidos na sexta vértebra cervical. Essa descoberta foi considerada um atraso do desenvolvimento em um processo esquelético, não encontrado em humanos. Estudos em animais nem sempre são preditivos da resposta humana.

Dados em animais

Os efeitos na reprodução e no desenvolvimento do romosozumabe foram avaliados no rato em um estudo preliminar e definitivo de desenvolvimento fetal embrionário, em um estudo combinado de fertilidade e de desenvolvimento do embrião, e em um estudo pré e pós-natal.

Em ratas grávidas, administraram romosozumabe em exposições pelo menos 30 vezes mais altas do que a exposição sistêmica observada em seres humanos depois de uma dose subcutânea mensal de 210 mg de romosozumabe (com base na comparação com AUC). Os efeitos relacionados ao romosozumabe foram limitados a um pequeno aumento na incidência de processos ventrais reduzidos na sexta vértebra cervical em fetos no Dia 21 da gestação, que resultaram em filhotes examinados no pós-natal. Essa variação representa um pequeno atraso do desenvolvimento em um processo esquelético não encontrado em seres humanos e, portanto, essa descoberta não é relevante para humanos. Anomalias esqueléticas (incluindo sindactilia e polidactilia) ocorreram em 1 a cada 75 ninhadas em todos os estudos. Com base no peso da evidência (incluindo incidência de uma única ninhada, exposição média do grupo abaixo ao romosozumabe, presença de anticorpos anti-romosozumabe na matriz fêmea e ausência de malformações esqueléticas em exposições maternas e fetais substancialmente mais altas), essas observações foram concluídas como não relacionadas ao romosozumabe. Não houve efeitos adversos sobre o crescimento e o desenvolvimento pós-natal.

A sindactilia ocorre em uma alta incidência em esclerosteose, mas não ocorre em pacientes heterozigóticos para a mutação genética. O risco de malformações de dígitos de desenvolvimento no feto humano é baixo após a exposição ao romosozumabe, devido ao tempo de formação de dígitos no primeiro trimestre em seres humanos, quando a transferência placentar de imunoglobulinas é limitada.

Categoria B para gravidez: Esse medicamento não deve ser usado por gestantes sem orientação médica.

Lactação

É desconhecido se o EVENITY está presente no leite humano. Como muitos medicamentos são excretados no leite humano e devido à possibilidade de efeitos adversos em bebês em fase de lactação com o EVENITY, deve-se tomar uma decisão sobre interromper a amamentação ou interromper o EVENITY, levando em conta o possível benefício do EVENITY para a mãe ou o possível benefício da amamentação para o bebê.

Fertilidade

Não há dados disponíveis sobre o efeito do EVENITY sobre a fertilidade humana. Estudos de animais em ratos fêmeas e machos não mostraram nenhum efeito sobre desfechos de fertilidade em doses de até 300 mg/kg (100 vezes a dose clínica) [consulte **Dados de segurança pré-clínica/Toxicologia não clínica**].

Pediatria

A segurança e a eficácia do EVENITY não foram estabelecidas em pacientes pediátricos [consulte **Dados de segurança pré-clínica/Toxicologia não clínica**].

Geriatrics

Das 6.525 mulheres na pós-menopausa com osteoporose tratadas com EVENITY em estudos clínicos, 5.222 (80%) tinham ≥ 65 anos de idade e 2.385 (36,6%) tinham ≥ 75 anos de idade. Nenhuma diferença geral em termos de segurança ou de eficácia foi observada entre essas pacientes e pacientes mais jovens.

Comprometimento hepático

Nenhum estudo clínico foi realizado para avaliar o efeito de comprometimento hepático.

Comprometimento renal

Nenhum ajuste de dose é necessário em pacientes com comprometimento renal.

Pacientes com comprometimento renal grave (taxa de filtração glomerular estimada [eGFR] de 15 a 29 ml/min/1,73 m²) ou que estão recebendo diálise correm maior risco de desenvolver hipocalcemia [consulte **CONTRAINDICAÇÕES** e **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**]. O monitoramento dos níveis de cálcio é altamente recomendado. A ingestão adequada de cálcio e de vitamina D é importante em pacientes com comprometimento renal grave ou que estão recebendo diálise.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e de usar máquinas

Nenhum estudo sobre o efeito sobre a capacidade de dirigir ou de usar máquinas pesadas foi realizado em pacientes que receberam o EVENITY.

O tratamento com EVENITY deve ser supervisionado por um médico especialista.

Atenção diabéticos: contém açúcar.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Nenhum estudo de interação medicamentosa foi realizado com o EVENITY.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, esse produto medicinal não deve ser misturado com outros produtos medicinais.

Precauções especiais para armazenamento

Refrigere entre 2°C e 8°C na embalagem original. Se removido da geladeira, o EVENITY deve ser mantido em temperatura até 30°C na embalagem original e deve ser usado em até 30 dias. Proteja o EVENITY da luz direta e não o exponha a temperaturas acima de 30°C. Não congele. Não armazene o EVENITY em calor ou frio extremo. Não agite.

Validade: 36 meses.

Natureza e conteúdo do recipiente

- Solução estéril, sem conservantes, límpido a opalescente, incolor a amarelo claro, pH 5.2.
- A seringa preenchida não é fabricada com látex de borracha natural.

Número do lote e datas de fabricação e expiração: consulte a embalagem.

Não use o medicamento depois da data de vencimento. Guarde o medicamento na embalagem original.

Antes de usar, observe a aparência do medicamento.

Todos os medicamentos devem ser mantidos fora do alcance de crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Posologia

A dose recomendada de EVENITY é de 210 mg, administrada de forma subcutânea. Administre o EVENITY uma vez por mês para 12 doses. Os pacientes devem ser adequadamente suplementados com cálcio e vitamina D [consulte **CONTRAINDICAÇÕES, ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES e dados clínicos**].

Se a dose de EVENITY for perdida, administre-a assim que puder ser reagendada. Depois disso, o EVENITY pode ser programado todos os meses a partir da data da última dose.

Depois de concluir o tratamento com EVENITY, considere a transição para outro tratamento com osteoporose [consulte **Efeitos farmacodinâmicos e dados clínicos**].

Instruções especiais para uso e manuseio

Antes da administração subcutânea, deixe o EVENITY em temperatura ambiente por pelo menos 30 minutos antes de injetar. Não aqueça de nenhuma outra forma.

Inspecione visualmente a solução quanto a partículas e descoloração. Não use se a solução estiver descolorida, turva ou contiver partículas.

Qualquer produto ou resíduo não utilizado deve ser descartado, de acordo com os requisitos locais.

Instruções abrangentes para a administração do EVENITY são fornecidas nas Instruções de uso.

Administração

São necessárias duas seringas separadas (e duas injeções subcutâneas) para administrar a dose total de 210 mg de EVENITY. Injete duas seringas preenchidas de 105 mg/1,17 mL, uma após a outra. A administração deve ser feita por uma pessoa adequadamente treinada em técnicas de injeção. É importante que você ou o seu cuidador não administre a injeção se não tiver recebido treinamento do médico ou profissional de saúde.

• Inspecione visualmente o EVENITY quanto a partículas e descoloração antes da administração. O EVENITY é uma solução límpida, sem cor a amarelo-clara. Não use se a solução estiver descolorida, turva ou contiver partículas.

• Administre o EVENITY no abdômen, na coxa ou no braço de forma subcutânea. Se desejar usar o mesmo local de injeção, certifique-se de que não seja o mesmo ponto no local de injeção usado para uma injeção anterior. Não injete em áreas em que a pele está sensível, com hematomas, vermelha ou rígida.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas descritas na tabela abaixo são baseadas em dados agrupados de 12 meses de 3695 mulheres na pós-menopausa com osteoporose e 163 homens com osteoporose tratados com EVENITY nos estudos clínicos Fase II e Fase III e controlados por placebo [consulte **REAÇÕES ADVERSAS**]. As reações adversas nos pacientes tratados com EVENITY (n = 2040) em um estudo duplo cego de Fase III controlado por ativo foram semelhantes em tipos àqueles vistos nos estudos controlados por placebo. As reações adversas mais comuns ($\geq 1/10$) dos dados de segurança agrupados foram infecção viral do trato respiratório superior e artralgia.

Resumo tabulado de reações adversas

Reações adversas são exibidas por classe de órgão do sistema e frequência abaixo usando a seguinte convenção: Muito comum ($\geq 1/10$), Comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), Incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), Rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) e Muito rara ($< 1/10.000$).

Tabela 7 Resumo tabulado de reações adversas

Classe de órgãos do sistema	Reação adversa	Frequência CIOMS
Infecções e infestações	Infecção viral do trato respiratório superior ⁱ	Muito comum
Problemas do sistema imunológico	Hipersensibilidade ^a Erupção Dermatite Urticária Angioedema Eritema multiforme	Comum Comum Comum Incomum Rara Rara
Problemas de metabolismo e de nutrição	Hipocalcemia ^b	Incomum
Problemas no sistema nervoso	Dor de cabeça	Comum
Problemas respiratórios, torácicos e mediastinais	Tosse	Comum
Problemas dos tecidos musculoesquelético e conectivo	Artralgia	Muito comum
	Dor no pescoço	Comum
	Espasmos musculares	Comum
Problemas gerais e condições do local de administração	Edema periférico	Comum
	Reações no local da injeção ^c	Comum

a. Consulte **CONTRAINDICAÇÕES e ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**.

b. Definido como cálcio sérico ajustado por albumina que estava abaixo do limite inferior do normal. Consulte **CONTRAINDICAÇÕES e ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**.

c. As reações mais frequentes no local de injeção foram dor e eritema.

Imunogenicidade

Como com todas as proteínas terapêuticas, existe a possibilidade de imunogenicidade. A imunogenicidade do romosozumabe foi avaliada usando um imunoensaio de triagem para a detecção de anticorpos anti-romosozumabe ligantes. Para pacientes cujo soro foi testado como positivo no imunoensaio de triagem, um ensaio in vitro foi realizado para detectar anticorpos neutralizantes.

Em mulheres na pós-menopausa que receberam doses mensais de 210 mg de EVENITY, a incidência de anticorpos anti-romosozumabe foi 18,1% (1072 de 5914) para anticorpos ligantes e 0,8% (50 de 5914) para anticorpos neutralizantes. Em todas as doses estudadas em mulheres na pós-menopausa, a incidência agrupada de anticorpos de ligação e anticorpos neutralizantes foi semelhante à dose mensal de 210 mg, respectivamente. Em homens com osteoporose que receberam uma dose mensal de 210 mg de EVENITY, a incidência de anticorpos anti-romosozumabe foi consistente [17,3% (28 de 162) para anticorpos de ligação e 0,6% (1 de 162) para anticorpos neutralizantes], tendo isso sido observado em mulheres na pós-menopausa com osteoporose. Nenhum impacto sobre a eficácia e a segurança do romosozumabe foi observado na presença de anticorpos anti-romosozumabe.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Em caso de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Não há experiência com superdosagem em estudos clínicos com o EVENITY.

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

DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

MS 1.0244.0018

Farm. Resp.: Monica Carolina Dantas Pedrazzi - CRF-SP 30.103

Importado por:

Amgen Biotecnologia do Brasil Ltda.

Rua Patrícia Lucia de Souza, 146.

Taboão da Serra - SP

CNPJ: 18.774.815/0001-93

Fabricado por:
Patheon Itália S.p.A.
Monza - Itália

Embalado por:
Amgen Manufacturing Limited
Juncos – Porto Rico

0800 264 0800
SAC
sacbrasil@amgen.com



EVE_SOL_VPS_01-3

Histórico de alteração para bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
17/05/2021	Versão Atual	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? POSOLOGIA E MODO DE USAR	VP/VPS	90 MG/ML SOL INJ CT 2 SER PREENC VD TRANS X 1,17 ML
09/04/2021	1358703/21-0	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	10/10/2019	2439324/19-0	1528 - PRODUTO BIOLÓGICO - Registro de Produto Novo	14/12/2020	Todos os itens	VP/VPS	90 MG/ML SOL INJ CT 2 SER PREENC VD TRANS X 1,17 ML