

# Parecer Técnico-Científico

ACTONEL® CHRONOS (risedronato sódico) no tratamento de  
mulheres com osteoporose e idade  $\geq 70$  anos

**ORIGIN**  
H E A L T H

**Theramex**

Projeto nº 2.10.2121  
01 de abril de 2026

# **Parecer Técnico-Científico**

***ACTONEL® CHRONOS (risedronato sódico) no tratamento de mulheres com osteoporose e idade  $\geq 70$  anos***

Elaborado por ORIGIN Health em suporte ao formulário de pedido de incorporação de ACTONEL® CHRONOS (risedronato sódico), conforme solicitação da Theramex, submetido à Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (CONITEC) no Sistema Único de Saúde (SUS) – Abril de 2026

# Parecer Técnico-Científico

**TÍTULO:** ACTONEL® CHRONOS (risedronato sódico) no tratamento de mulheres com osteoporose e idade  $\geq 70$  anos.

**ÓRGÃO FINANCIADOR:** Theramex.

**AUTORES:** Isabela Freitas<sup>1</sup>, Leticia Dias<sup>2</sup>, Gabriel Marasco<sup>3</sup> e Laura Murta<sup>4</sup>

**REVISORES:** Carolina Sponton<sup>5</sup>, Julio Nopha<sup>6</sup> e Bruno Prandi<sup>7</sup>

---

<sup>1</sup> Farmacêutica, analista de Evidence-Based Medicine na ORIGIN Health;

<sup>2</sup> Farmacêutica, líder de Evidence-Based Medicine na ORIGIN Health;

<sup>3</sup> Biomédico, líder de Economic Modelling na ORIGIN Health;

<sup>4</sup> Biomédica, *head* da unidade de Health Economics na ORIGIN Health.

<sup>5</sup> Diretora de Negócios na Theramex;

<sup>6</sup> Gerente Médico na Theramex;

<sup>7</sup> Gerente de Acesso na Theramex.

# Resumo executivo

## Resumo Executivo de Pareceres Técnico-Científicos

**Contexto:** A osteoporose é uma condição musculoesquelética crônica caracterizada pela redução da resistência óssea, o que aumenta o risco de fraturas mesmo diante de impactos de baixa intensidade. A menopausa acelera esse processo de deterioração óssea em razão da queda abrupta dos níveis de estrogênio, intensificando a remodelação e favorecendo a reabsorção óssea. Esse conjunto de alterações eleva substancialmente o risco de fraturas, especialmente em vértebras e quadril, regiões associadas a maior morbidade e mortalidade. As fraturas comprometem a qualidade de vida e acarretam impactos funcionais, emocionais e econômicos relevantes para as mulheres, suas famílias e para o sistema de saúde. De fato, o impacto das fraturas osteoporóticas é tão grande que o objetivo do tratamento da doença é reduzir a ocorrência desse tipo de evento, e assim reduzir suas complicações relacionadas. No contexto do Sistema Único de Saúde (SUS), o tratamento da osteoporose, conforme preconizado pelo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT), inicia-se com a associação de cálcio e colecalciferol ao uso de um bisfosfonato, sendo o alendronato de sódio e o risedronato de sódio considerados terapias de primeira escolha por serem administrados por via oral. Entretanto, essas são terapias com intervalos de administração pelo menos semanal ou diária e que demandam jejum e organização da administração de outras terapias com espaçamento de 30 minutos, além de demandarem que o paciente fique sentado ou em pé pelo mesmo período. O jejum é orientado porque a biodisponibilidade desses medicamentos é baixa e sofre interferência significativa da presença de alimentos, bebidas e íons, reduzindo de maneira acentuada sua absorção intestinal. Na prática clínica, essa exigência dificulta a incorporação do medicamento à rotina diária, especialmente entre idosos. Soma-se a isso o caráter silencioso da doença, que reduz a percepção de benefício imediato, bem como o receio de eventos adversos (EAs), fatores que contribuem para menor persistência terapêutica. Em conjunto, esses fatores são associados à pior adesão (21% e 40% após três anos de tratamento) ao tratamento em indivíduos idosos, limitando a efetividade das estratégias terapêuticas. É importante destacar que a baixa adesão aos bisfosfonatos aumenta o risco de fratura e assim, a morbidade e mortalidade dos pacientes com osteoporose. Nesse cenário, os comprimidos de liberação retardada (gastroresistente)s de 35 mg de risedronato foram desenvolvidos para contornar algumas das limitações observadas com os bisfosfonatos orais tradicionais. Essa formulação utiliza EDTA como agente quelante, reduzindo a interação do fármaco com íons divalentes, e incorpora um revestimento entérico sensível ao pH, que se dissolve apenas no ambiente mais alcalino do intestino delgado proximal, onde a absorção dos bisfosfonatos é mais eficiente. Assim, o ACTONEL® CHRONOS (risedronato sódico) comprimido de 35 mg de liberação retardada (gastroresistente) apresenta-se como uma alternativa terapêutica relevante no âmbito do SUS para o tratamento de mulheres com osteoporose e com idade ≥70 anos.

**Título/pergunta:** ACTONEL® CHRONOS (risedronato sódico) comprimido 35 mg de liberação retardada (gastroresistente) é eficaz e seguro no tratamento de mulheres com osteoporose e com idade ≥70 anos quando comparado a risedronato sódico (comprimido revestido) e alendronato de sódio?

**Recomendação quanto ao uso da tecnologia:** (X) Favor ( ) Incerta ( ) Contra

**População-alvo:** Mulheres com osteoporose e com idade ≥70 anos.

**Tecnologia:** ACTONEL® CHRONOS (risedronato sódico) comprimido 35 mg de liberação retardada (gastroresistente).

**Comparadores:** Risedronato sódico (comprimido revestido) e alendronato de sódio.

**Local de utilização da tecnologia:** Uso domiciliar.

**Recomendação de agências internacionais de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS):** Risedronato sódico 35 mg de liberação retardada (gastroresistente) foi avaliado pela Agência de ATS da Austrália em 2013, que emitiu recomendação favorável ao seu uso para tratar osteoporose em pacientes com

70 anos ou mais e T-escore de densidade mineral óssea  $\leq -2,5$ . A decisão foi baseada em uma análise de custo-minimização com alendronato em monoterapia.

**Processo de busca e análise de evidências científicas:** Revisão sistemática foi conduzida até novembro de 2025 nas bases *The Cochrane Library*, EMBASE, MEDLINE via Pubmed e LILACS. Buscas complementares foram conduzidas em listas de referências dos artigos identificados e artigos de revisão relevantes. Também foi realizada busca adicional pela literatura nacional e cinza. Na construção de estratégias de buscas, descritores, palavras-chave e termos MeSH foram utilizados para cada base de dado especificamente. Não foram utilizados limites de idioma ou temporais.

**Resumo dos resultados dos estudos selecionados:** Foi incluído um estudo observacional retrospectivo. Esse estudo avaliou os dados de mulheres com  $\geq 60$  anos e com osteoporose e comparou dados de risedronato de liberação retardada (gastroresistente) a risedronato de liberação imediata e alendronato para o desfecho de fraturas. Ainda, a publicação apresentou uma análise específica frente aos dois comparadores para o subgrupo de pacientes com  $\geq 70$  anos, o que o tornou elegível para a presente revisão sistemática. Na análise ajustada, observou-se que o uso de risedronato de liberação retardada (gastroresistente) apresentou risco significativamente menor de menor de fraturas em qualquer local e de fratura de pelve para as comparações com risedronato de liberação imediata e alendronato. Para a comparação com alendronato, risedronato de liberação retardada (gastroresistente) apresentou menor risco de fratura de punho/braço. Os autores concluíram que o uso de risedronato de liberação retardada (gastroresistente) levou a redução significativa do risco de fraturas em diversos sítios frente aos comparadores e que esse efeito é particularmente elevado em pacientes com idade  $\geq 70$  anos.

**Qualidade da evidência:**

| Desfecho                                                   | Classificação                                   |
|------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| Fraturas - <i>versus</i> risedronato de liberação imediata | (x) Alta ( ) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa |
| Fraturas - <i>versus</i> alendronato                       | (x) Alta ( ) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa |

**Síntese de informações econômicas:** Foi realizada uma avaliação econômica do ACTONEL® CHRONOS (risedronato sódico 35 mg de liberação retardada) para o tratamento de mulheres com osteoporose com idade igual ou superior a 70 anos, sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS), em conformidade com as diretrizes metodológicas brasileiras e com o checklist CHEERS 2022. A análise foi conduzida por meio de um modelo de Markov com horizonte temporal de vida inteira, ciclos anuais e desfecho expresso em anos de vida ajustados pela qualidade (QALY), considerando exclusivamente custos médicos diretos e aplicando taxa de desconto anual de 5% para custos e desfechos. No modelo, foram comparadas três alternativas terapêuticas: ACTONEL® CHRONOS, risedronato sódico de liberação imediata e alendronato de sódio. A estrutura contemplou a progressão clínica da osteoporose, incluindo ocorrência de fraturas de quadril, vertebral, pelve e punho/braço, além de mortalidade geral e mortalidade associada às fraturas, permitindo estimar de forma integrada os impactos clínicos e econômicos ao longo do tempo. Os resultados da análise de custo-utilidade demonstraram que o ACTONEL® CHRONOS apresenta maior efetividade clínica em comparação aos comparadores, refletida em ganho incremental de QALYs, associado a incremento de custos. Na comparação com o risedronato de liberação imediata, observou-se incremento de custo de R\$ 3.739,95 e ganho de 0,1747 QALYs, resultando em uma razão de custo-utilidade incremental (RCUI) de R\$ 21.410,59 por QALY. Em relação ao alendronato, o incremento de custo foi de R\$ 4.224,10, com ganho de 0,1880 QALYs, resultando em RCUI de R\$ 22.470,84 por QALY. Em ambas as comparações, os valores de RCUI permaneceram abaixo do limiar de disposição a pagar de R\$ 40.000 por QALY adotado no contexto brasileiro, indicando que a tecnologia é custo-efetiva. As análises de sensibilidade determinística e probabilística evidenciaram a robustez dos resultados. A variabilidade do modelo foi predominantemente influenciada por parâmetros de custo e pelas taxas de fraturas, especialmente vertebrais e de quadril, enquanto as demais variáveis apresentaram impacto limitado. Na análise probabilística, a maior parte das simulações concentrou-se no quadrante de maior custo e maior efetividade, com predominância de resultados abaixo do limiar de custo-efetividade, reforçando a consistência dos achados. Adicionalmente, foi conduzida análise de impacto orçamentário com horizonte de cinco anos, considerando a incorporação progressiva da tecnologia no SUS. Os resultados

indicaram que o custo total no cenário atual seria de aproximadamente R\$ 2,70 bilhões, enquanto no cenário com incorporação do ACTONEL® CHRONOS alcançaria R\$ 2,78 bilhões, resultando em impacto orçamentário incremental de R\$ 76,8 milhões no período analisado. Esse incremento é gradual e reflete a expansão progressiva da participação de mercado da tecnologia ao longo do tempo.

**Considerações finais:** Dessa forma, conclui-se que risedronato de liberação retardada (gastroresistente) é uma alternativa terapêutica eficaz e segura para o tratamento de mulheres com osteoporose e com idade  $\geq 70$  anos no SUS.

# Sumário

|                                                                                              |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Parecer Técnico-Científico .....                                                             | 3  |
| Resumo executivo .....                                                                       | 4  |
| Sumário .....                                                                                | 7  |
| Lista de siglas e abreviações .....                                                          | 10 |
| Lista de tabelas .....                                                                       | 12 |
| Lista de figuras .....                                                                       | 14 |
| 1. Contexto .....                                                                            | 15 |
| 1.1 Objetivo do parecer .....                                                                | 15 |
| 1.2 Identificação da proposta .....                                                          | 15 |
| 1.3 Motivação para a elaboração do parecer técnico-científico .....                          | 15 |
| 2. Descrição da doença relacionada à utilização da tecnologia .....                          | 18 |
| 2.1 Visão geral da doença .....                                                              | 18 |
| 2.2 Epidemiologia .....                                                                      | 19 |
| 2.3 Fraturas osteoporóticas e prognóstico .....                                              | 19 |
| 2.4 Impacto da doença .....                                                                  | 20 |
| 2.5 Diagnóstico e estratificação de risco .....                                              | 22 |
| 2.6 Tratamento .....                                                                         | 25 |
| 2.7 Necessidades médicas não atendidas .....                                                 | 27 |
| 3. Descrição da tecnologia proposta .....                                                    | 30 |
| 3.1 Ficha técnica .....                                                                      | 30 |
| 3.2 Mecanismo de ação .....                                                                  | 31 |
| 3.3 Recomendação de agências internacionais de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) ..... | 32 |
| 3.4 Posicionamento no mercado atual .....                                                    | 32 |
| 4. Descrição das tecnologias alternativas .....                                              | 33 |
| 5. Evidências científicas .....                                                              | 34 |
| 5.1 Questão do Estudo .....                                                                  | 34 |
| 5.1.1 Intervenção .....                                                                      | 34 |
| 5.1.2 População .....                                                                        | 34 |
| 5.1.3 Comparação .....                                                                       | 34 |
| 5.2 Estratégia de busca .....                                                                | 35 |
| 5.2.1 Fontes de dados .....                                                                  | 35 |
| 5.2.2 Vocabulário controlado .....                                                           | 35 |
| 5.3 Critérios de seleção e exclusão dos artigos .....                                        | 39 |
| 5.4 Seleção e extração .....                                                                 | 39 |
| 5.4.1 Avaliação do risco de viés .....                                                       | 40 |
| 5.4.2 Qualidade da evidência .....                                                           | 41 |

|        |                                                                                        |    |
|--------|----------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 5.5    | Resultados da busca realizada (eficácia e segurança) .....                             | 41 |
| 5.5.1  | Descrição dos estudos selecionados .....                                               | 42 |
| 5.6    | Avaliação da qualidade da evidência .....                                              | 48 |
| 5.7    | Outras evidências científicas.....                                                     | 49 |
| 6.     | Avaliação econômica .....                                                              | 55 |
| 6.1    | Introdução.....                                                                        | 55 |
| 6.2    | Métodos.....                                                                           | 56 |
| 6.2.1  | População alvo.....                                                                    | 56 |
| 6.2.2  | Intervenção.....                                                                       | 56 |
| 6.2.3  | Comparadores .....                                                                     | 56 |
| 6.2.4  | Perspectiva .....                                                                      | 56 |
| 6.2.5  | Horizonte temporal e duração do ciclo .....                                            | 56 |
| 6.2.6  | Taxa de desconto.....                                                                  | 57 |
| 6.2.7  | Desfechos considerados no modelo.....                                                  | 57 |
| 6.2.8  | Modelo econômico.....                                                                  | 57 |
| 6.2.9  | Principais pressupostos do modelo .....                                                | 58 |
| 6.2.10 | Dados de eficácia .....                                                                | 59 |
| 6.2.11 | Dados de utilidade .....                                                               | 59 |
| 6.2.12 | Dados de mortalidade.....                                                              | 60 |
| 6.2.13 | Custos dos medicamentos .....                                                          | 60 |
| 6.2.14 | Custos por estado de saúde.....                                                        | 61 |
| 6.2.15 | Caracterização da incerteza .....                                                      | 62 |
| 6.3    | Resultados.....                                                                        | 62 |
| 6.3.1  | Análise de custo-utilidade: ACTONEL® CHRONOS (risedronato GR) vs. risedronato IR ..... | 62 |
| 6.3.2  | Análise de custo-utilidade: ACTONEL® CHRONOS (risedronato GR) vs. alendronato .....    | 64 |
| 6.3.3  | Análise de sensibilidade determinística (DSA).....                                     | 65 |
| 6.3.4  | Análise de sensibilidade probabilística (PSA) .....                                    | 67 |
| 7.     | Impacto orçamentário .....                                                             | 70 |
| 7.1    | Introdução.....                                                                        | 70 |
| 7.2    | Métodos.....                                                                           | 70 |
| 7.2.1  | População alvo.....                                                                    | 70 |
| 7.2.2  | Intervenção.....                                                                       | 71 |
| 7.2.3  | Comparadores .....                                                                     | 71 |
| 7.2.4  | Perspectiva .....                                                                      | 71 |
| 7.2.5  | Horizonte temporal .....                                                               | 71 |
| 7.2.6  | Taxa de desconto.....                                                                  | 71 |
| 7.2.7  | População elegível .....                                                               | 71 |

|                                                                                 |                                          |    |
|---------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|----|
| 7.2.8                                                                           | Dados de custo .....                     | 72 |
| 7.2.9                                                                           | Market-share .....                       | 73 |
| 7.3                                                                             | Resultados.....                          | 74 |
| 7.3.1                                                                           | Impacto orçamentário – cenário base..... | 74 |
| 8.                                                                              | Considerações finais .....               | 77 |
| 9.                                                                              | Referências bibliográficas .....         | 79 |
| ANEXO 1. DIÁRIO OFICIAL DA UNIÃO - PUBLICAÇÃO REGISTRO – ACTONEL® CHRONOS ..... |                                          | 87 |
| ANEXO 2. PREÇO - ACTONEL® CHRONOS .....                                         |                                          | 88 |
| ANEXO 3. BASES DE DADOS PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS .....              |                                          | 89 |
| ANEXO 4. FICHAS DE AVALIAÇÃO DOS ESTUDOS ANALISADOS .....                       |                                          | 90 |
| ANEXO 5. ESTUDOS EXCLUÍDOS .....                                                |                                          | 91 |
| ANEXO 6. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA – GRADE.....                       |                                          | 92 |
| ANEXO 7. MICROCUSTEIO .....                                                     |                                          | 93 |
| ANEXO 8. DECLARAÇÃO DE POTENCIAIS CONFLITOS DE INTERESSE.....                   |                                          | 96 |

## Lista de siglas e abreviações

|                 |                                                                                  |
|-----------------|----------------------------------------------------------------------------------|
| <b>ANVISA</b>   | Agência Nacional de Vigilância Sanitária                                         |
| <b>ATS</b>      | Avaliação de Tecnologias em Saúde                                                |
| <b>CHEERS</b>   | <i>Consolidates Health Economic Evaluation Reporting Standards</i>               |
| <b>CONITEC</b>  | Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias                                 |
| <b>DALYs</b>    | <i>Disability-Adjusted Life Years</i>                                            |
| <b>DMO</b>      | Densidade mineral óssea                                                          |
| <b>DP</b>       | Desvio padrão                                                                    |
| <b>DSA</b>      | Análise de sensibilidade determinística                                          |
| <b>EA</b>       | Evento adverso                                                                   |
| <b>EC</b>       | Ensaio clínico                                                                   |
| <b>EDTA</b>     | Ácido etilenodiamino tetra-acético                                               |
| <b>EMA</b>      | <i>European Medicines Agency</i>                                                 |
| <b>EVA</b>      | Escala visual analógica                                                          |
| <b>FDA</b>      | <i>Food and Drug Administration</i>                                              |
| <b>FRAX®</b>    | <i>Fracture Risk Assessment Tool</i>                                             |
| <b>GRADE</b>    | <i>Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation</i>        |
| <b>IBGE</b>     | Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística                                  |
| <b>IC</b>       | Intervalo de confiança                                                           |
| <b>IMC</b>      | Índice de massa corporal                                                         |
| <b>LILACS</b>   | Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde                     |
| <b>OMS</b>      | Organização Mundial da Saúde                                                     |
| <b>OR</b>       | <i>Odds ratio</i>                                                                |
| <b>PCDT</b>     | Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas                                      |
| <b>PSA</b>      | Análise de sensibilidade probabilística                                          |
| <b>QUALEFFO</b> | <i>Quality of Life Questionnaire of the European Foundation for Osteoporosis</i> |
| <b>RCUI</b>     | Relação de Custo-utilidade Incremental                                           |
| <b>ROBINS-I</b> | <i>Risk Of Bias In Non-randomized Studies - of Interventions</i>                 |
| <b>SUS</b>      | Sistema Único de Saúde                                                           |

**VBA**

*Visual Basic for Applications*

**CONFIDENCIAL**

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas  
sem o consentimento expresso da Theramex.

## Lista de tabelas

|                                                                                                                      |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabela 1. Categorias de estratificação de risco de fratura.....                                                      | 25 |
| Tabela 2. Ficha técnica de ACTONEL® CHRONOS.....                                                                     | 30 |
| Tabela 3. Características dos fármacos recomendados.....                                                             | 33 |
| Tabela 4. Questão estruturada no formato PICO. ....                                                                  | 34 |
| Tabela 5. Termos utilizados nas estratégias de busca. ....                                                           | 36 |
| Tabela 6. Estratégias de busca. ....                                                                                 | 38 |
| Tabela 7. Instrumentos de avaliação de risco de viés por desenho de estudo. ....                                     | 40 |
| Tabela 8. Estudos incluídos para análise.....                                                                        | 42 |
| Tabela 9. Resumo dos artigos incluídos. ....                                                                         | 43 |
| Tabela 10. Idade das pacientes incluídas no estudo.....                                                              | 45 |
| Tabela 11. Taxa de fratura não ajustada.....                                                                         | 45 |
| Tabela 12. Razão da taxa de incidência de fratura ajustada.....                                                      | 47 |
| Tabela 13. Classificação da qualidade das evidências.....                                                            | 48 |
| Tabela 14. Idade das pacientes incluídas no estudo.....                                                              | 50 |
| Tabela 15. Incidência de fraturas na amostra total do estudo. ....                                                   | 52 |
| Tabela 16. Incidência de fraturas para a comparação com alendronato. ....                                            | 53 |
| Tabela 17. Incidência de fraturas em pacientes com idade ≥65 anos. ....                                              | 54 |
| Tabela 18. Características da análise de custo-utilidade. ....                                                       | 55 |
| Tabela 19. Probabilidade anual de ocorrência de fraturas. ....                                                       | 59 |
| Tabela 20. Custos de tratamento anual. ....                                                                          | 61 |
| Tabela 21. Custos de manejo dos pacientes por estado de saúde. ....                                                  | 62 |
| Tabela 22. Resultados da análise de custo-utilidade de ACTONEL® CHRONOS (risedronato GR)<br>vs. risedronato IR. .... | 63 |
| Tabela 23. Resultados da análise de custo-utilidade de ACTONEL® CHRONOS (risedronato GR)<br>vs. alendronato. ....    | 64 |
| Tabela 24. Diagrama de tornado – risedronato GR vs. risedronato IR. ....                                             | 65 |
| Tabela 25. Diagrama de tornado – risedronato GR vs. alendronato. ....                                                | 66 |
| Tabela 26. Características da análise de impacto orçamentário. ....                                                  | 70 |
| Tabela 27. População elegível considerada no impacto orçamentário. ....                                              | 72 |
| Tabela 28. Custos considerados no modelo de impacto orçamentário.....                                                | 73 |
| Tabela 29. Market-share cenário proposto. ....                                                                       | 74 |
| Tabela 30. Resultados da análise de impacto orçamentário. ....                                                       | 74 |

|                                                                                   |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabela 31. Resultados da análise de impacto orçamentário – Difusão moderada.....  | 75 |
| Tabela 32. Resultados da análise de impacto orçamentário – Difusão acelerada..... | 76 |

## Lista de figuras

|                                                                           |    |
|---------------------------------------------------------------------------|----|
| Figura 1. Limite de intervenção FRAX. ....                                | 24 |
| Figura 2. Fluxograma para tratamento de osteoporose. ....                 | 27 |
| Figura 3. Fluxograma de seleção de estudos. ....                          | 42 |
| Figura 4. Estrutura do modelo desenvolvido. ....                          | 57 |
| Figura 5. Resultados da PSA entre risedronato GR vs. risedronato IR. .... | 67 |
| Figura 6. Resultados da PSA entre risedronato GR vs. alendronato. ....    | 68 |
| Figura 7. ROBINS-I para estudos não randomizados.....                     | 90 |

# 1. Contexto

## 1.1 Objetivo do parecer

ACTONEL® CHRONOS (risedronato sódico) comprimido 35 mg de liberação retardada (gastroresistente) está sendo proposto para a seguinte indicação:

|                    |
|--------------------|
| <b>Osteoporose</b> |
|--------------------|

|                                                                    |
|--------------------------------------------------------------------|
| Tratamento de mulheres com osteoporose e com idade $\geq 70$ anos. |
|--------------------------------------------------------------------|

Este parecer tem como objetivo avaliar a eficácia, segurança e custo-utilidade de ACTONEL® CHRONOS (risedronato sódico) comprimido 35 mg de liberação retardada (gastroresistente) no tratamento de mulheres com osteoporose e com idade  $\geq 70$  anos.

## 1.2 Identificação da proposta

☒ Incorporação

☐ Nova apresentação de medicamento já disponível

## 1.3 Motivação para a elaboração do parecer técnico-científico

A osteoporose é uma condição musculoesquelética crônica caracterizada pela redução da resistência óssea, o que aumenta o risco de fraturas mesmo diante de impactos de baixa intensidade. A menopausa acelera esse processo de deterioração óssea em razão da queda abrupta dos níveis de estrogênio, intensificando a remodelação e favorecendo a reabsorção óssea. Esse conjunto de alterações eleva substancialmente o risco de fraturas, especialmente em vértebras e quadril, regiões associadas a maior morbidade e mortalidade. (1,2)

A osteoporose pós-menopausa é uma doença crônica e silenciosa, podendo evoluir por anos sem manifestações clínicas evidentes. (3,4) As fraturas osteoporóticas representam a manifestação clínica mais grave da doença e cursam com dor, limitação funcional e recuperação frequentemente lenta e incompleta, podendo resultar em dependência prolongada e institucionalização. Além disso, o risco cumulativo de novas fraturas agrava progressivamente a incapacidade e contribui para aumento da mortalidade.(5) Essas fraturas, sobretudo em indivíduos idosos, estão associadas a perda funcional, aumento da morbidade e da mortalidade, além de elevado impacto sobre os sistemas de saúde.(3,4)

Do ponto de vista de saúde pública, a osteoporose e as fraturas osteoporóticas representam uma importante carga global de doença, com perda de funcionalidade além de aumento mortalidade. (6) Além do impacto clínico, estima-se que o ônus econômico da doença no Brasil seja de US\$ 310 milhões anualmente. (7)

No SUS, o tratamento da osteoporose segue as recomendações do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) publicado em 2025, que preconiza o uso de cálcio e colecalciferol associados a um bisfosfonato oral, sendo o alendronato ou risedronato. (8) Entretanto, os medicamentos bisfosfonatos orais atualmente disponibilizados no Sistema Único de Saúde (SUS) demandam jejum e organização da administração de outras terapias com espaçamento de 30 minutos, além de demandarem que o paciente fique sentado ou em pé pelo mesmo período. (8) Entretanto, essa exigência dificulta a incorporação do medicamento à rotina diária, especialmente entre pacientes idosos, comprometendo a adesão, o que prejudica sua efetividade e aumenta o risco de fraturas. (9)

Nesse cenário, comprimidos de liberação retardada (gastroresistente) de 35 mg de risedronato foram desenvolvidos com a finalidade de minimizar o impacto dos alimentos na absorção do fármaco. Evidências demonstram que a formulação gastroresistente quando administrada após o café da manhã apresenta biodisponibilidade duas a quatro vezes maior quando comparada à formulação revestida de liberação imediata de 35mg administrada durante jejum, oferecendo uma alternativa potencialmente mais tolerada por determinadas pacientes e que não demanda a administração em jejum. (10) Assim, o ACTONEL® CHRONOS (risedronato sódico) comprimido de 35 mg de liberação retardada (gastroresistente) apresenta-se como uma alternativa terapêutica relevante no âmbito do SUS para o tratamento de mulheres com osteoporose e com idade ≥70 anos.

Dessa forma, o objetivo deste dossiê é fornecer dados sobre eficácia, segurança e custo-efetividade para incorporação de ACTONEL® CHRONOS (risedronato sódico) comprimido 35 mg de liberação retardada (gastroresistente), sob a perspectiva do SUS no tratamento de mulheres com osteoporose e com idade  $\geq 70$  anos.

## **2. Descrição da doença relacionada à utilização da tecnologia**

### **2.1 Visão geral da doença**

A osteoporose é uma condição crônica musculoesquelética caracterizada pela redução da resistência óssea, que aumenta o risco de fraturas mesmo diante de impactos de baixa intensidade. A resistência depende de dois componentes, sendo eles a densidade mineral óssea (DMO) e qualidade do osso. A densidade óssea corresponde à quantidade de mineral presente na matriz esquelética, enquanto a qualidade óssea envolve aspectos estruturais, como arquitetura, taxa de remodelação e grau de mineralização, que determinam a capacidade do osso de suportar cargas. Quando essa capacidade é comprometida, fraturas podem ocorrer diante de forças que, em condições normais, seriam facilmente toleradas.(1)

Condições que afetam a formação e a manutenção óssea nas primeiras décadas de vida podem definir o risco futuro de osteoporose. Estima-se que até 80% do pico de massa óssea seja determinado por fatores genéticos, enquanto o restante depende de influências ambientais e hormonais durante a puberdade. (11) São fatores de risco que levam à baixa DMO o sexo feminino, a deficiência de estrogênio, a idade avançada, a raça branca, o baixo peso, a idade avançada, histórico familiar da doença e histórico de fraturas anteriores. Ainda, fatores relacionados ao estudo de vida como consumo de álcool e cafeína e baixos níveis de exercício também aumentam o risco da doença. (2,12)

O risco de osteoporose primária em mulheres é maior que em homens e isso se dá pois com a doença se relaciona com o processo de envelhecimento e redução dos hormônios sexuais. De fato, a menopausa acelera de forma significativa a perda óssea devido à queda abrupta do estrogênio, que aumenta a remodelação e favorece a reabsorção óssea. Isso eleva o risco de osteoporose e fraturas, especialmente vertebrais e de quadril. (2) As fraturas representam a complicação mais grave, com alta morbidade, maior mortalidade e longo período de recuperação, afetando a qualidade de vida e com impacto funcional, emocional e econômico importante para as mulheres, suas famílias e o sistema de saúde. (13)

## 2.2 Epidemiologia

No contexto global, dados de revisões sistemáticas com meta-análise estimam que a prevalência de osteoporose varie de 18,3% (intervalo de confiança [IC]: 16,2 a 20,7) a 19,7% (IC 95%: 18,0 a 21,4).<sup>(14,15)</sup> A Organização Mundial da Saúde (OMS) estimou em relatório de 2007 que ocorram aproximadamente nove milhões de fraturas relacionadas à osteoporose anualmente, das quais 15,7% ocorrem no continente americano.<sup>(16)</sup>

Dados de uma revisão sobre o ônus da osteoporose no Brasil indicam que a prevalência da doença na população brasileira varia entre 6% e 33%, dependendo do perfil da população avaliada e dos critérios utilizados nos estudos para o diagnóstico. <sup>(6)</sup>

A prevalência de osteoporose em mulheres brasileiras na pós-menopausa também varia de acordo com a população estudada e a metodologia utilizada.<sup>(4)</sup> Em um estudo transversal realizado com mulheres com mais de 40 anos, a prevalência de osteoporose foi estimada em 33%, enquanto 11,5% das participantes apresentaram fraturas osteoporóticas. O principal fator de risco associado à baixa massa óssea foi o tempo desde a menopausa (*odds ratio* [OR]: 2,16 [intervalo de confiança {IC} 95%: 1,49 a 3,14]). Da mesma forma, o tempo de menopausa mostrou associação significativa com a ocorrência de fraturas osteoporóticas (OR: 4,12 [IC 95%: 1,79 a 9,48]). <sup>(17)</sup>

Ainda para o Brasil, estima-se que em mulheres com 50 anos ou mais, a ocorrência anual de aproximadamente 400 mil fraturas por fragilidade, das quais cerca de 100 mil correspondem a fraturas de quadril, consideradas a forma mais grave de fratura osteoporótica.<sup>(18)</sup>

## 2.3 Fraturas osteoporóticas e prognóstico

A osteoporose primária é uma doença crônica, relacionada à idade e, na maioria dos casos, silenciosa, evoluindo por anos sem manifestações clínicas evidentes. A perda progressiva de massa e qualidade óssea ocorre de forma assintomática, o que faz com que o diagnóstico seja frequentemente estabelecido apenas após a ocorrência de fraturas, que representam a principal manifestação clínica da doença. Essas fraturas, especialmente em indivíduos idosos, estão associadas a perda funcional, aumento da morbidade e da mortalidade, além de elevado impacto sobre os sistemas de saúde.<sup>(3,4)</sup>

As fraturas de quadril geralmente se manifestam com dor intensa e perda imediata de função, exigindo quase sempre hospitalização. A recuperação é lenta e, em muitos casos, incompleta, resultando em dependência prolongada e, por vezes, institucionalização permanente. Já as fraturas vertebrais podem causar dor aguda e limitação funcional, embora algumas ocorram de forma assintomática; contudo, tendem a se repetir, e o acúmulo de fraturas contribui para progressão da incapacidade. As fraturas de rádio distal também cursam com dor e limitação, mas, em geral, apresentam recuperação funcional satisfatória. A osteoporose e suas fraturas estão associadas a aumento da mortalidade, com exceção das fraturas de antebraço.(5)

No Brasil, estima-se que entre 15% e 30% dos pacientes com fratura de quadril evoluam ao óbito no primeiro ano após o evento. Esse desfecho ocorre devido a complicações decorrentes da própria fratura, como infecções, trombose venosa e úlceras por pressão, ou em razão de comorbidades pré-existentes, como por exemplo as doenças cardiovasculares. (6)

## **2.4 Impacto da doença**

As fraturas osteoporóticas são o principal resultado da osteoporose e impõem uma importante carga da doença. Como citado acima, as fraturas impõem importante morbidade, podendo levar a incapacidade, dor, hospitalizações, e por vezes, institucionalização. (19)

Estudos internacionais reportam o impacto das fraturas osteoporóticas na qualidade de vida dos pacientes. Em um estudo observacional conduzido na Tailândia entre 2015 e 2017, a qualidade de vida foi avaliada por meio do EQ-5D-3L<sup>8</sup>, (20,21) com cálculo dos valores de utilidade em saúde específicos para a população tailandesa. A comparação entre o período pré-lesão e o seguimento de um ano após a fratura evidenciou redução média de 0,13 (desvio padrão [DP]: 0,16) no escore de utilidade, indicando comprometimento persistente da qualidade de vida após o evento. O impacto foi mais pronunciado em pacientes com idade igual ou superior a 80 anos, que apresentaram piores desfechos quando comparados aos indivíduos mais jovens. (22) De forma complementar, um estudo transversal conduzido nos Estados Unidos em 2016 mostrou

---

<sup>8</sup> Questionário genérico de Qualidade de vida relacionada à saúde que faz uma avaliação descritiva do status de saúde através de cinco dimensões funcionais (mobilidade, cuidados pessoais, atividades habituais, dor/mal-estar, ansiedade/depressão) e de uma escala visual analógica (EVA) na qual o paciente define seu estado de saúde atual em uma escala de 100 (melhor estado de saúde possível) a zero (pior estado de saúde imaginável). O escore de utilidade é derivado da avaliação das cinco dimensões, que possuem respostas de um a três, baseadas na percepção dos pacientes de ausência de problemas (1), alguns problemas (2) ou problemas substanciais (3). Estas respostas são convertidas em um escore de utilidade que varia de 0 a um. Uma variação ou diferença de sete pontos (na escala de zero a 100) da EVA ou de 0,08 pontos (na escala de zero a um) do escore de utilidade são consideradas clinicamente importantes.

que indivíduos com histórico de fratura apresentaram piores estado de saúde e qualidade de vida em comparação àqueles sem fraturas, com declínio progressivo conforme o número de fraturas, sendo mais acentuado nos casos de fraturas de quadril e Vértebra, embora fraturas em outros sítios também tenham impacto relevante.(23)

No cenário nacional, um estudo de base populacional, com delineamento transversal foi conduzido para avaliar o impacto de fraturas vertebrais assintomáticas na qualidade de vida de mulheres idosas residentes na comunidade. A qualidade de vida foi avaliada por através do instrumento validado *Quality of Life Questionnaire of the European Foundation for Osteoporosis* (QUALEFFO)<sup>9</sup>, sendo observado que mulheres com fratura apresentaram um escore de qualidade de vida significativamente pior (61,4 (DP: 15,4) que aquelas sem fraturas vertebrais (67,1 [DP: 14,2]; p-valor=0,031). Ainda, o domínio função física também foi significativamente pior no grupo com fraturas vertebrais (69,5 [DP: 20,1]) que no grupo sem fraturas (77,3 [DP: 17,1]; p-valor=0,018). Tal resultado indica o impacto negativo das fraturas em mulheres de idade avançada e que sofreram fraturas vertebrais, sendo o comprometimento físico um dos mais prejudicados pela morbidade do evento. (24)

O Estudo da Carga Global de Doenças de 2021 demonstrou que a baixa densidade mineral óssea tem impacto expressivo entre mulheres na pós-menopausa, sendo responsável por 219.552 mortes e 7,76 milhões de anos de vida ajustados por incapacidade (DALYs), com taxa padronizada por idade de 979,2 DALYs por 100.000 habitantes. Em comparação às mulheres na pré-menopausa, esse grupo apresentou mortalidade 15,17 vezes maior, além de impacto 5,84 vezes superior em DALYs e 6,29 vezes maior em anos vividos com incapacidade, evidenciando impacto substancial da doença tanto em mortalidade quanto em incapacidade. Adicionalmente, análises regionais indicam que a América Latina apresenta tendência temporal (1990–2021) menos favorável, com maior persistência de impacto na mortalidade e incapacidade associada à osteoporose. (25)

Este elevado impacto na incapacidade e mortalidade também é observado no cenário brasileiro. Evidências nacionais indicam que idosos com 60 anos ou mais que sofreram fratura de quadril por trauma de baixa energia apresentam aumento da incapacidade para deambular, maior necessidade de dispositivos de apoio e redução significativa da autonomia para a realização de

---

<sup>9</sup> O questionário O QUALEFFO é um instrumento específico para avaliação da qualidade de vida em indivíduos com fraturas vertebrais, contemplando domínios como dor, funcionamento físico, funcionamento social, percepção geral de saúde e funcionamento mental. A escala varia de zero a 100, na qual valores mais elevados indicam melhor qualidade de vida.

atividades básicas e instrumentais da vida diária. Adicionalmente, estudos nacionais apontam mortalidade global entre 21,5% e 23,2% no período de até um ano após a fratura de quadril. (6)

O impacto econômico da osteoporose foi avaliado em um estudo baseado em modelo de carga da doença, que estimou os custos associados às fraturas osteoporóticas considerando hospitalizações, exames diagnósticos, procedimentos cirúrgicos, uso de medicamentos e perdas de produtividade. As análises, expressas em dólares de 2018, estimaram a ocorrência de mais de 840 mil fraturas relacionadas à osteoporose na Argentina, Brasil, Colômbia e México. Considerando conjuntamente esses quatro países, o custo anual total foi estimado em 1,17 bilhão de USD, com projeção de 6,25 bilhões de USD em um horizonte de cinco anos. O maior ônus econômico anual foi observado no México (411 milhões de USD), seguido por Argentina (360 milhões de USD), Brasil (310 milhões de USD) e Colômbia (94 milhões de USD). No Brasil, a análise detalhada indica que as perdas de produtividade representaram a maior parcela dos custos (188 milhões de USD). Em seguida, destacaram-se os custos com hospitalizações (60 milhões de USD) e procedimentos cirúrgicos (42 milhões de USD). Exames diagnósticos (12 milhões de USD) e medicamentos (8 milhões de USD) representam proporções menores do gasto total. (7)

Em relação aos custos associados às fraturas por fragilidade no SUS, um estudo avaliou o padrão de utilização de recursos considerando custos diretos, a partir de revisão da literatura e microcusteio. Para fraturas de fêmur proximal, o custo médio do tratamento cirúrgico por paciente foi estimado em 5.612,13 BRL. Para fraturas do terço distal do rádio, os custos médios por paciente foram estimados em 661,53 BRL para o tratamento conservador e 1.405,21 BRL para o tratamento cirúrgico. Enquanto nas fraturas vertebrais, foi descrito maior impacto econômico, com custos médios por paciente de 1.165,93 BRL no tratamento conservador e de 9.775,56 BRL quando indicado tratamento cirúrgico. (26)

## **2.5 Diagnóstico e estratificação de risco**

O PCDT da Osteoporose, publicado em outubro de 2025, estabelece que o diagnóstico da doença pode ser feito pela identificação de fratura por fragilidade ou pela avaliação da DMO. A DMO deve ser obtida por densitometria óssea (g/cm<sup>2</sup>) da Vértebra lombar, fêmur total, colo do fêmur ou terço médio do rádio. (8)

Não se recomenda a realização da densitometria para fins de rastreamento populacional, exceto para mulheres a partir de 65 anos, homens a partir de 70 anos e para indivíduos com fatores de risco para osteoporose, como baixo peso, histórico de fratura, uso de medicamentos ou presença de doenças que comprometem a saúde óssea. (8)

A medida T-escore, obtido pela densitometria óssea, avalia o grau de perda óssea, expresso pelo número de desvios-padrão em relação aos valores de referência de adultos jovens. Essa medida é utilizada para definir a osteoporose em mulheres e homens, geralmente, na pós-menopausa e acima dos 50 anos de idade, respectivamente. Apesar de se observar aumento do risco de fraturas com a redução da massa óssea, o T-escore reflete o risco relativo, e não risco absoluto para a ocorrência de fraturas. A maioria das fraturas ocorrem em indivíduos com osteopenia, faixa em que se concentra a maior parte da população, com valores entre  $-1,0$  e  $-2,5$  desvios-padrão (DP) em reação ao T-escore. (8)

Assim, o diagnóstico da osteoporose se dá quando:

- em homens acima dos 50 anos e mulheres na pós menopausa, o T-escore é  $\leq -2,5$  na Vértebra lombar (ântero-posterior), colo femoral, quadril total ou 1/3 do rádio, mesmo na ausência de uma fratura prevalente ou;
- presença de fratura osteoporótica (também chamada de fratura de fragilidade), ou seja, uma fratura decorrente de trauma mínimo, insuficiente para fraturar um osso normal, independentemente do T-escore ou;
- o T-escore entre  $-1$  e  $-2,49$  associado a um aumento de risco de fratura avaliado pela ferramenta FRAX® (*Fracture Risk Assessment Tool*). (8)

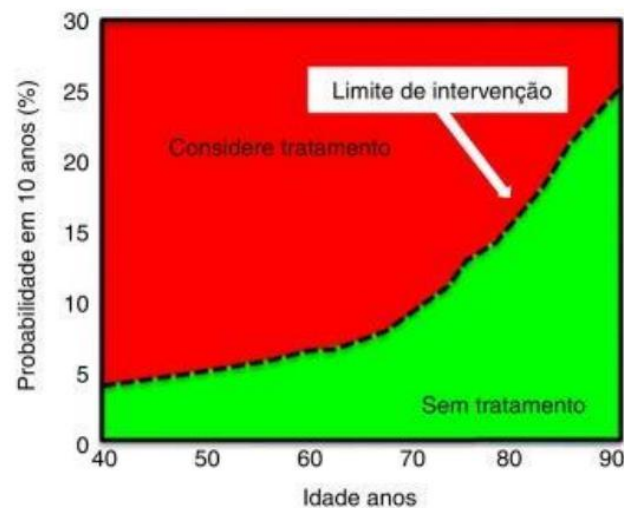
Define-se osteoporose grave quando o paciente apresenta T-escore  $\leq -2,5$ , associado a uma ou mais fraturas por fragilidade. Na ausência de densitometria óssea, a identificação de fraturas típicas de fragilidade e a avaliação pelo FRAX® permitem estratificar o risco e orientar o tratamento. (8)

Ferramentas que incorporam fatores clínicos de risco complementam a avaliação densitométrica ao estimar o risco individual de fraturas. O FRAX® é o primeiro modelo preditivo disponível, calibrado por país e validado para a população brasileira. Trata-se de um algoritmo *online* que estima a probabilidade, em dez anos, de uma fratura osteoporótica maior ou de uma fratura de quadril, em indivíduos de 40 a 90 anos, com base em informações clínicas como idade, sexo, índice de massa corporal (IMC), história pessoal ou familiar de fratura, tabagismo, uso de

glicocorticoides, artrite reumatoide, consumo de álcool e causas secundárias de osteoporose; a DMO do colo femoral pode ser incluída para aprimorar a estimativa. A ferramenta define um limiar de intervenção, equivalente ao risco observado em mulheres com fratura prévia por fragilidade, e orienta decisões terapêuticas de acordo com critérios do *National Osteoporosis Guideline Group*. (8)

O limite de intervenção FRAX é apresentado na Figura 1 e a Tabela 1 apresenta a estratificação do risco de fratura, conforme descrito no PCDT de osteoporose (2025). (8)

**Figura 1. Limite de intervenção FRAX.**



Fonte: PCDT de osteoporose, 2025. (8)

**Tabela 1. Categorias de estratificação de risco de fratura.**

| Risco            | Fatores                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Baixo a Moderado | Todos os fatores:<br><ul style="list-style-type: none"><li>- Paciente sem diagnóstico de osteoporose (T-escore maior que -2,5 DP), baixo risco de fratura no FRAX® e sem fraturas prévias.</li></ul>                                                                                                                                                                                                              |
| Alto             | Qualquer um dos fatores:<br><ul style="list-style-type: none"><li>- T-escore igual ou inferior a -2,5 DP; ou</li><li>- T-escore entre -1,0 e -2,49 DP e alto risco de fratura no FRAX®; ou</li><li>- Fratura prévia.</li></ul>                                                                                                                                                                                    |
| Muito alto       | Um ou mais dos seguintes fatores:<br><ul style="list-style-type: none"><li>- Fratura nos últimos 12 meses; ou</li><li>- Múltiplas fraturas; ou</li><li>- Fraturas durante o tratamento; ou</li><li>- Fraturas em uso de medicamento que altera o metabolismo ósseo; ou</li><li>- T-escore inferior a -3,0 DP; ou</li><li>- Muito alto risco de fratura no FRAX®; ou</li><li>- Risco de queda aumentado.</li></ul> |

Fonte: adaptado de PCDT de osteoporose, 2025. (8)

## 2.6 Tratamento

### PCDT – 2025

O PCDT da osteoporose de 2025, orienta o tratamento em duas frentes principais: intervenções não farmacológicas e tratamento medicamentoso. Para intervenções não medicamentosas, o PCDT orienta que todas as pacientes recebam recomendações formais para prática regular de atividade física, cessação do tabagismo e moderação da ingestão de álcool. Além disso, destaca-se a necessidade de ações estruturadas de prevenção de quedas, que incluem revisão dos medicamentos em uso, avaliação de possíveis distúrbios neurológicos, correção de alterações visuais e auditivas e implementação de medidas de segurança no ambiente domiciliar. (8)

Em relação ao tratamento farmacológico, o PCDT orienta a terapêutica inicial com a associação de cálcio e colecalciferol (vitamina D) a um bisfosfonato. Entre os bisfosfonatos, o alendronato de sódio (em dose de 10 mg/dia ou de 70 mg uma vez por semana) e o risedronato de sódio (em dose de 35 mg uma vez por semana) são considerados as primeiras escolhas por serem administrados por via oral. Para ambas as terapias, os pacientes devem administrar o

comprimido em jejum, obedecendo a um intervalo mínimo de 30 minutos antes da primeira refeição ou de outros medicamentos com um copo de água. Além disso, os pacientes devem permanecer de pé ou sentado por 30 minutos após a administração. (8)

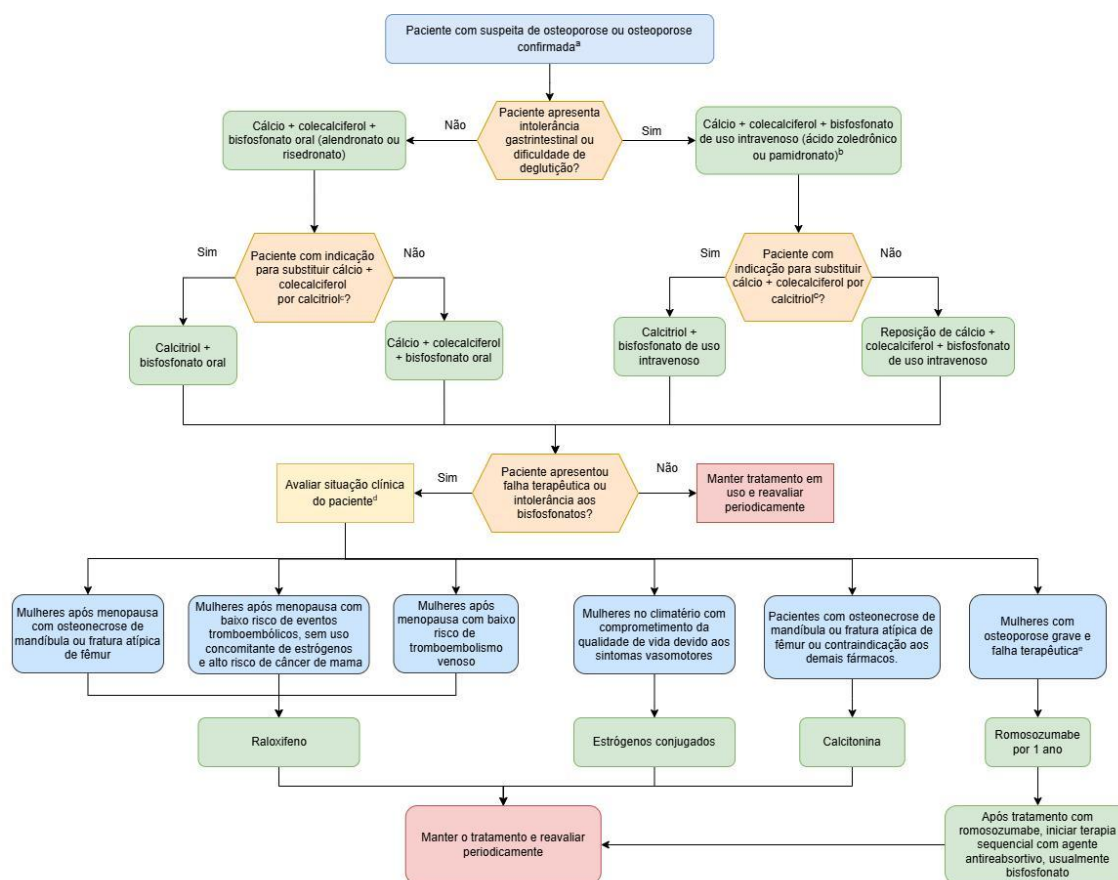
A diretriz ressalta, entretanto, que nem todas as pacientes conseguem utilizar bisfosfonatos por via oral. Situações como intolerância gastrointestinal, dificuldade de deglutição, anormalidades do esôfago que retardem o esvaziamento ou condições que comprometam de maneira significativa a absorção gastrointestinal desses medicamentos demandam a utilização de alternativas intravenosas. Nesses casos, o ácido zoledrônico é a opção recomendada, enquanto o pamidronato deve ser reservado apenas quando houver indisponibilidade ou contraindicação ao ácido zoledrônico, dadas suas exigências de administração mais frequente. (8)

Além dos bisfosfonatos, que são a terapia de primeira escolha para manejo da osteoporose, o PCDT contempla outras terapias que podem ser empregadas em situações clínicas específicas. O raloxifeno é indicado apenas para pacientes com baixo risco de eventos tromboembólicos, que não estejam em uso concomitante de estrógenos e que apresentem risco aumentado de câncer de mama, uma vez que esse medicamento possui potencial para reduzir esse risco. Também é uma alternativa para mulheres que apresentaram osteonecrose de mandíbula ou fratura atípica de fêmur associadas ao uso de bisfosfonatos, bem como para aquelas com intolerância ou contraindicação a essa classe e que apresentem baixo risco de tromboembolismo venoso. (8)

Os estrógenos conjugados são apresentados como opção para prevenção da osteoporose em pacientes no climatério que sofram impacto significativo na qualidade de vida devido aos sintomas vasomotores. Enquanto o romosozumabe é direcionado ao tratamento da osteoporose grave ou de indivíduos com falha terapêutica, sendo que seu uso deve limitar-se a um período máximo de um ano. A calcitonina é considerada uma alternativa para pacientes que tenham apresentado osteonecrose de mandíbula ou fratura atípica relacionada ao uso de bisfosfonatos, ou ainda na presença de contraindicação absoluta às demais opções farmacológicas disponíveis. (8)

A Figura 2 resume esse fluxograma de tratamento.

**Figura 2. Fluxograma para tratamento de osteoporose.**



Fonte: PCDT de osteoporose, 2025. (8)

## 2.7 Necessidades médicas não atendidas

A osteoporose aumenta o risco de fraturas e essas constituem a complicação mais grave da doença, associando-se a alta morbidade, maior mortalidade e tempo prolongado de recuperação. Esses desfechos comprometem a qualidade de vida e acarretam impactos funcionais, emocionais e econômicos relevantes para as mulheres, suas famílias e para o sistema de saúde. (1,12,13) De fato, o impacto das fraturas osteoporóticas é tão grande que o objetivo do tratamento da doença é reduzir a ocorrência desse tipo de evento, e assim reduzir suas complicações relacionadas. (8)

No contexto do SUS, o tratamento da osteoporose, conforme preconizado pelo PCDT, inicia-se com a associação de cálcio e colecalciferol ao uso de um bisfosfonato, sendo o alendronato de sódio e o risedronato de sódio considerados terapias de primeira escolha por serem administrados por via oral. Entretanto, essas são terapias com intervalos de administração pelo

menos semanal (alendronato de sódio possui administração diária) e que demandam jejum e organização da administração de outras terapias com espaçamento de 30 minutos, além de demandarem que o paciente fique sentado ou em pé pelo mesmo período. (8)

O jejum é orientado porque a biodisponibilidade desses medicamentos é baixa e sofre interferência significativa da presença de alimentos, bebidas e íons divalentes, como cálcio, ferro e magnésio que formam complexos iônicos com o fármaco, reduzindo de maneira acentuada sua absorção intestinal. (27,28) Na prática clínica, entretanto, essa exigência dificulta a incorporação do medicamento à rotina diária, especialmente entre pacientes idosos. Nessa população, a adesão ao tratamento da osteoporose é particularmente desafiadora devido à combinação de necessidade de administração em jejum, regimes posológicos complexos, polifarmácia, além de possíveis declínios cognitivos, visuais e funcionais. Soma-se a isso o caráter silencioso da doença, que reduz a percepção de benefício imediato, bem como o receio de eventos adversos (EAs), fatores que contribuem para menor persistência terapêutica. Em conjunto, esses fatores são associados à pior adesão ao tratamento em indivíduos idosos, limitando a efetividade das estratégias terapêuticas. (9)

Uma revisão sistemática demonstrou que a persistência ao uso de bisfosfonatos orais é baixa ao longo do tempo, variando entre 21% e 40% após três anos de tratamento. Estudos de acompanhamento de curto prazo mostram taxas iniciais mais elevadas de adesão, com proporções de pacientes aderentes ao alendronato e ao risedronato de 72,8% para esquemas diários e 80% para esquemas semanais após três meses. Entretanto, a adesão diminui com o tempo e a adesão em dois anos variou entre 34,5% e 47,9%, evidenciando perda importante da continuidade terapêutica ao longo do tratamento. Adicionalmente, pacientes com idade superior a 80 anos demonstra pior persistência e adesão, sendo um dos determinantes desses desfechos. (29)

É importante destacar que a baixa adesão aos bisfosfonatos aumenta o risco de fratura e assim, a morbidade e mortalidade dos pacientes com osteoporose. De fato, o número de fraturas prevenidas em um cenário com adesão reduzida (mundo real) é apenas 40% que aquele de um cenário com adesão total, o que corrobora com a afirmação de que a baixa adesão reduz o benefício dos bisfosfonatos, apresentando impactos não apenas clínicos, mas também econômicos. (30)

Nesse cenário, os comprimidos de liberação retardada (gastrorresistente) de 35 mg de risedronato foram desenvolvidos para contornar algumas das limitações observadas com os

bisfosfonatos orais tradicionais. Essa formulação utiliza ácido etilenodiamino tetra-acético (EDTA) como agente quelante, reduzindo a interação do fármaco com íons divalentes, e incorpora um revestimento entérico sensível ao pH, que se dissolve apenas no ambiente mais alcalino do intestino delgado proximal, onde a absorção dos bisfosfonatos é mais eficiente. Essa forma farmacêutica tem como finalidade minimizar o impacto dos alimentos sobre a absorção do risedronato, mantendo biodisponibilidade equivalente ao risedronato em comprimido revestido de liberação imediata. Evidências indicam que a administração da formulação gastrorresistente logo após o café da manhã pode apresentar biodisponibilidade duas a quatro vezes superior à da formulação de liberação imediata administrada durante o jejum, oferecendo uma alternativa terapêutica que pode ser melhor tolerada por determinadas pacientes. (10) Além disso, eliminar a limitação do jejum para administração da terapia, simplifica o processo de administração do tratamento para os pacientes e pode levar a melhor adesão.

Assim, o ACTONEL® CHRONOS (risedronato sódico) comprimido de 35 mg de liberação retardada (gastrorresistente) apresenta-se como uma alternativa terapêutica relevante no âmbito do SUS para o tratamento de mulheres com osteoporose e com idade  $\geq 70$  anos. No cenário internacional, o risedronato de liberação retardada (ACTONEL® CHRONOS) é reconhecido por *guidelines* como opção terapêutica alternativa no manejo da osteoporose, sendo indicado para mulheres na pós-menopausa com alto risco de fraturas, especialmente em pacientes com queixas ou intolerância gastrointestinal. (31)

### 3. Descrição da tecnologia proposta

ACTONEL® CHRONOS (risedronato sódico) é um bisfosfonato piridinil, aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) desde 2021 (Tabela 2) (32) e é indicado para:

- **Prevenção e tratamento da osteoporose em mulheres na pós-menopausa para reduzir o risco de fraturas vertebrais e não vertebrais, incluindo fraturas de quadril.**
- Tratamento da osteoporose em homens.
- Tratamento da osteoporose causada pelo uso de corticoides.
- Preservação da densidade mineral óssea de pacientes em tratamento prolongado com corticoide. (33)

No cenário internacional, o risedronato sódico de liberação retardada (gastroresistente) obteve registro pela *European Medicines Agency* (EMA) em 2021 para a comercialização na Europa. Adicionalmente, o risedronato sódico de liberação retardada (gastroresistente) possui registro desde 2015 pelo *Food and Drug Administration* (FDA). (34–36)

#### 3.1 Ficha técnica

Tabela 2. Ficha técnica de ACTONEL® CHRONOS.

|                                        |                                                                                                                                                                  |
|----------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Tipo:</b>                           | Medicamento.                                                                                                                                                     |
| <b>Tecnologia:</b>                     | Risedronato sódico                                                                                                                                               |
| <b>Nome comercial:</b>                 | ACTONEL® CHRONOS                                                                                                                                                 |
| <b>Apresentação:</b>                   | Comprimido revestido de liberação retardada 35 mg: embalagem com 1, 2, 4 ou 12                                                                                   |
| <b>Detentor do registro:</b>           | THERAMEX FARMACEUTICA LTDA.                                                                                                                                      |
| <b>Fabricante:</b>                     | Balkanpharma-Dupnitsa AD                                                                                                                                         |
| <b>Nº do registro:</b>                 | 197110007                                                                                                                                                        |
| <b>Data de publicação do registro:</b> | 15/12/2025                                                                                                                                                       |
| <b>Validade do registro</b>            | 01/2035                                                                                                                                                          |
| <b>Indicação aprovada na ANVISA:</b>   | - Prevenção e tratamento da osteoporose em mulheres na pós-menopausa para reduzir o risco de fraturas vertebrais e não vertebrais, incluindo fraturas de quadril |

|                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|--------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                            | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tratamento da osteoporose em homens</li> <li>- Tratamento da osteoporose causada pelo uso de corticoides</li> <li>- Preservação da densidade mineral óssea de pacientes em tratamento prolongado com corticoide</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Indicação proposta:</b>                 | Tratamento de mulheres com osteoporose e com idade $\geq 70$ anos.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Posologia e forma de administração:</b> | <p>A dose recomendada é de 35 mg uma vez por semana.</p> <p>O medicamento deve ser administrado imediatamente após o café da manhã, ingerido inteiro, com água e enquanto o paciente está sentado ou em pé. O comprimido não deve ser mastigado, cortado ou amassado.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Patente:</b>                            | Não disponível no Brasil                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Contraindicações:</b>                   | <p>O medicamento é contraindicado para:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pacientes com hipersensibilidade conhecida ao risedronato sódico ou a qualquer componente da fórmula;</li> <li>- Pacientes com hipocalcemia;</li> <li>- Indivíduos na gravidez e lactação;</li> <li>- Pacientes com insuficiência renal severa (clearance de creatinina <math>&lt; 30</math> mL/min);</li> <li>- Pacientes com inabilidade de sentar-se ou ficar em pé por pelo menos 30 minutos devido ao aumento do risco de efeitos adversos esofágicos;</li> <li>- Faixa etária pediátrica.</li> </ul> |
| <b>Precauções:</b>                         | <p>Bisfosfonatos podem causar osteonecrose de mandíbula, por isso os pacientes com risco concomitante podem realizar um exame dentário com foco preventivo e devem evitar procedimentos dentários invasivos.</p> <p>Para pacientes em uso do medicamento que apresentarem sintomas de ouvido, deve ser considerada a possibilidade de osteonecrose do canal auditivo externo.</p> <p>O medicamento não é recomendado para crianças, adolescentes, grávidas e pessoas com insuficiência renal severa.</p>                                                                                        |
| <b>Riscos associados:</b>                  | Categoria de risco na gravidez: categoria C. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>EAs:</b>                                | <p>Comuns: cefaleia, constipação, dispepsia, náusea, dor abdominal, diarreia, dor musculo esquelética, artralgia, mialgia e reações de fase aguda.</p> <p>Graves: osteonecrose de mandíbula e reações anafiláticas.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |

Fonte: Adaptado de ANVISA e Bula de ACTONEL® CHRONOS. (32,33)

### 3.2 Mecanismo de ação

O risedronato é um potente bisfosfonato piridinil, de terceira geração, que se liga à hidroxiapatita óssea e inibe a reabsorção óssea mediada pelos osteoclastos. Estudos pré-clínicos

demonstraram que o fármaco possui forte atividade anti-osteoclástica e antirreabsortiva, com aumento dose-dependente da massa óssea e da força biomecânica. Os efeitos foram confirmados por marcadores ósseos avaliados em estudos farmacodinâmicos e clínicos. (33)

### **3.3 Recomendação de agências internacionais de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS)**

O risedronato sódico 35 mg de liberação retardada (gastrorresistente) foi avaliado pela Agência de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) da Austrália em 2013, que emitiu recomendação favorável ao seu uso para tratar osteoporose em pacientes com 70 anos ou mais e T-escore de densidade mineral óssea  $\leq -2,5$ . A decisão foi baseada em uma análise de custo-minimização com alendronato em monoterapia. (37)

### **3.4 Posicionamento no mercado atual**

O uso de risedronato de liberação retardada (gastrorresistente) é recomendado pela diretriz da *American College of Endocrinology* (2020) como opção terapêutica que pode ser considerada em pacientes com queixas ou intolerância gastrointestinal alta, para o tratamento de mulheres com osteoporose pós-menopausa e alto risco de fraturas. (31)

No cenário nacional, o uso de risedronato de liberação retardada (gastrorresistente) é recomendado pelo Manual Brasileiro de Osteoporose (2022) da Associação Brasileira de Qualidade de Vida como uma opção terapêutica que pode ser considerada em situações específicas. O documento destaca que formulações com revestimento entérico, bem como esquemas de administração menos frequentes, podem representar alternativas para melhorar a adesão ao tratamento da osteoporose. (38)

## 4. Descrição das tecnologias alternativas

O PCDT de osteoporose, publicado em 2025, preconiza o alendronato de sódio ou o risedronato de sódio, associados à reposição de cálcio e colecalciferol, como tratamento de primeira escolha. (8)

As principais características desses medicamentos estão descritas na Tabela 3 abaixo.

Tabela 3. Características dos fármacos recomendados.

| Fármaco                     | Mecanismo de ação      | Apresentação                | Posologia e modo de administração              | Contraindicação                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-----------------------------|------------------------|-----------------------------|------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Alendronato de sódio</b> | Bisfosfonato           | Comprimidos de 10mg ou 70mg | Dose de 10 mg/dia ou 70 mg, uma vez por semana | <ul style="list-style-type: none"><li>- Anormalidades do esôfago que retardam o esvaziamento esofágico, tais como estenose ou acalasia;</li><li>- Incapacidade de permanecer em pé ou na posição sentada durante, no mínimo, 30 minutos;</li><li>- Hipersensibilidade a qualquer componente do produto;</li><li>- Hipocalcemia.</li></ul>                                                                                                                             |
| <b>Risedronato de sódio</b> | Bisfosfonato piridinil | Comprimidos de 35 mg        | Dose de 35 mg, uma vez por semana              | <ul style="list-style-type: none"><li>- pacientes com hipersensibilidade a qualquer componente da fórmula;</li><li>- com hipocalcemia (vide “Advertências e Precauções”);</li><li>- durante a gravidez e lactação e pacientes com insuficiência renal severa (clearance de creatinina &lt; 30 mL/min);</li><li>- pacientes com inabilidade de sentar-se ou ficar em pé por pelo menos 30 minutos devido ao aumento do risco de efeitos adversos esofágicos.</li></ul> |

Fonte: Adaptado de Belfar Ltda., 2022 e EMS S/A, 2024. (39,40)

## 5. Evidências científicas

### 5.1 Questão do Estudo

Para a revisão da literatura, a questão de pesquisa foi estruturada no formato PICO (Tabela 4).

**Tabela 4. Questão estruturada no formato PICO.**

|                          |                                                                                                  |
|--------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>P - População</b>     | Mulheres com osteoporose e com idade $\geq 70$ anos                                              |
| <b>I - Intervenção</b>   | ACTONEL® CHRONOS (risedronato sódico) comprimido 35 mg de liberação retardada (gastroresistente) |
| <b>C - Comparação</b>    | Risedronato sódico (comprimido revestido) e alendronato de sódio                                 |
| <b>O - Desfechos</b>     | Eficácia, segurança e qualidade de vida relacionada à saúde                                      |
| <b>Desenho de Estudo</b> | Revisões sistemáticas com ou sem meta-análise, ensaios clínicos e estudos observacionais         |

Fonte: elaboração própria.

**Pergunta:** ACTONEL® CHRONOS (risedronato sódico) comprimido 35 mg de liberação retardada (gastroresistente) é eficaz e seguro no tratamento de mulheres com osteoporose e com idade  $\geq 70$  anos quando comparado a risedronato sódico (comprimido revestido) e alendronato de sódio?

#### 5.1.1 Intervenção

ACTONEL® CHRONOS (risedronato sódico) comprimido 35 mg de liberação retardada (gastroresistente).

#### 5.1.2 População

Mulheres com osteoporose e com idade  $\geq 70$  anos.

#### 5.1.3 Comparação

Risedronato sódico (comprimido revestido) e alendronato de sódio.

## 5.2 Estratégia de busca

### 5.2.1 Fontes de dados

Buscaram-se revisões sistemáticas com ou sem meta-análise, ensaios clínicos (EC) e estudos observacionais que avaliaram ACTONEL® CHRONOS (risedronato sódico) comprimido 35 mg de liberação retardada (gastroresistente) no tratamento de mulheres com osteoporose de 2025 nas bases de dados: *The Cochrane Library*, MEDLINE via Pubmed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e Embase (Anexo 3).

Buscas complementares foram conduzidas em *websites* de agências de ATS e instituições correlatas e suas bases de dados. Mecanismos de busca incluíram adicionalmente Google® e outras ferramentas *online*. Buscas eletrônicas foram complementadas por buscas manuais de referências bibliográficas e *abstracts* de publicações selecionadas.

### 5.2.2 Vocabulário controlado

Na construção de estratégias de buscas, descritores, palavras-chave e termos MeSH foram utilizados para cada base de dado especificamente (Tabela 5). Não foram utilizados limites de idioma ou temporais. Não foi inserido comparador na estratégia original, para que esta fosse mais sensível e menos específica. Foi planejado que a seleção dos estudos com o comparador de interesse 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                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|---------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| PUBMED              | ("Osteoporosis"[Mesh] OR "Osteoporosis" OR "Osteoporoses" OR "Osteoporosis, Age-Related" OR "Osteoporosis, Age Related" OR "Age-Related Osteoporosis" OR "Age-Related Osteoporoses" OR "Age Related Osteoporosis" OR "Osteoporoses, Age-Related" OR "Bone Loss, Age-Related" OR "Age-Related Bone Loss" OR "Age-Related Bone Losses" OR "Bone Loss, Age Related" OR "Bone Losses, Age-Related" OR "Osteoporosis, Senile" OR "Osteoporoses, Senile" OR "Senile Osteoporoses" OR "Senile Osteoporosis" OR "Osteoporosis, Involutional" OR "Osteoporosis, Post-Traumatic" OR "Osteoporosis, Post Traumatic" OR "Post-Traumatic Osteoporoses" OR "Post-Traumatic Osteoporosis") |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | ("Risedronic Acid"[Mesh] OR "Risedronic Acid" OR "Bisphosphonate Risedronate Sodium" OR "Risedronate Sodium, Bisphosphonate" OR "Sodium, Bisphosphonate Risedronate" OR "Risedronate Sodium" OR "Actonel" OR "Risedronic Acid, Monosodium Salt" OR "Risedronate" OR "1-Hydroxy-2-(3-pyridyl)ethylidene diphosphonate" OR "2-(3-pyridinyl)-1-hydroxyethylidenebisphosphonate" OR "2-(3-pyridinyl)-1-hydroxyethylidenebisphosphonate") |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| LILACS              | ("Osteoporose" OR "Osteoporose Pós-Traumática" OR "Osteoporose Relacionada à Idade" OR "Osteoporose Senil" OR "Perda Óssea Relacionada à Idade" OR "Osteoporosis")                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | ("Ácido Risedrônico" OR "Risedronic Acid" OR "Ácido Risedrónico" OR "1-Hidroxi-2-(3-Piridil)Etilideno Difosfonato" OR "2-(3-Piridinil)-1-Hidroxietylidenobisfosfonato" OR "2-(3-Piridinil)-1-Hidroxietylidenobisfosfonato" OR "Actonel" OR "Bisfosfonato Risedronato Sódico" OR "Risedronato" OR "Risedronato Sódico" OR "Risedronato de Sódio" OR "Sal Monossódico do Ácido Risedrônico")                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| BIBLIOTECA COCHRANE | #1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | MeSH descriptor: [Osteoporosis] explode all trees                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | #4                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | MeSH descriptor: [Risedronic Acid] explode all trees                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|                     | #2                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | ("Osteoporoses" OR "Senile Osteoporoses" OR "Osteoporosis, Senile" OR "Osteoporoses, Senile" OR "Osteoporosis, Involutional" OR "Senile Osteoporosis" OR "Bone Losses, Age-Related" OR "Bone Loss, Age-Related" OR "Osteoporosis, Age-Related" OR "Age-Related Osteoporoses" OR "Osteoporoses, Age-Related" OR "Age-Related Bone Loss" OR "Age-Related Osteoporosis" OR "Osteoporosis, Age-Related" OR "Age Related Osteoporosis" OR "Bone Loss, Age Related" OR "Age-Related Bone Losses" OR "Post-Traumatic Osteoporosis" OR "Osteoporosis, Post Traumatic" OR "Osteoporosis, Post-Traumatic" OR "Post-Traumatic Osteoporoses") | #5                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | ("Risedronic Acid, Monosodium Salt" OR "2-(3-pyridinyl)-1-hydroxyethylidenebisphosphonate" OR "2-(3-pyridinyl)-1-hydroxyethylidenebisphosphonate" OR "Risedronate" OR "1-Hydroxy-2-(3-pyridyl)ethylidene diphosphonate" OR "Sodium, Bisphosphonate Risedronate" OR "Bisphosphonate Risedronate Sodium" OR "Risedronate Sodium, Bisphosphonate" OR "Risedronate Sodium" OR "Actonel") |
|                     | #3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | #1 OR #2                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | #6                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | #4 OR #5                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| EMBASE              | ('decalcification, pathologic':ti,ab OR 'endocrine osteoporosis':ti,ab OR 'osteoporosis':ti,ab OR 'osteoporotic decalcification':ti,ab OR 'pathologic decalcification':ti,ab)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | ('1 hydroxy 2 (3 pyridinyl) ethylidene 1, 1 bisphosphonic acid':ti,ab OR '1 hydroxy 2 (3 pyridyl) 1, 1 ethanebisphosphonic acid':ti,ab OR '1 hydroxy 2 (3 pyridyl) ethylidene 1, 1 bisphosphonate':ti,ab OR '1 hydroxy 2 (3 pyridyl) ethylidene 1, 1 bisphosphonic acid':ti,ab OR '2 (3 pyridinyl) 1 hydroxyethylidene 1, 1                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |

---

bisphosphonic acid':ti,ab OR 'actonel':ti,ab OR 'actonel once a week':ti,ab OR 'ne  
58019':ti,ab OR 'ne 58095':ti,ab OR 'ne58019':ti,ab OR 'ne58095':ti,ab OR  
'risedronate':ti,ab OR 'risedronate monosodium hemipentahydrate':ti,ab OR  
'risedronate sodium':ti,ab OR 'risedronic acid':ti,ab)

---

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

**CONFIDENCIAL**

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas  
sem o consentimento expresso da Theramex.

**Tabela 6. Estratégias de busca.**

**PUBMED**

▪ **BUSCA SIMPLES**

((("Osteoporosis"[Mesh] OR "Osteoporosis" OR "Osteoporoses" OR "Osteoporosis, Age-Related" OR "Osteoporosis, Age Related" OR "Age-Related Osteoporosis" OR "Age-Related Osteoporoses" OR "Age Related Osteoporosis" OR "Osteoporoses, Age-Related" OR "Bone Loss, Age-Related" OR "Age-Related Bone Loss" OR "Age-Related Bone Losses" OR "Bone Loss, Age Related" OR "Bone Losses, Age-Related" OR "Osteoporosis, Senile" OR "Osteoporoses, Senile" OR "Senile Osteoporoses" OR "Senile Osteoporosis" OR "Osteoporosis, Involutional" OR "Osteoporosis, Post-Traumatic" OR "Osteoporosis, Post Traumatic" OR "Post-Traumatic Osteoporoses" OR "Post-Traumatic Osteoporosis")) AND ((("Risedronic Acid"[Mesh] OR "Risedronic Acid" OR "Bisphosphonate Risedronate Sodium" OR "Risedronate Sodium, Bisphosphonate" OR "Sodium, Bisphosphonate Risedronate" OR "Risedronate Sodium" OR "Actonel" OR "Risedronic Acid, Monosodium Salt" OR "Risedronate" OR "1-Hydroxy-2-(3-pyridyl)ethylidene diphosphonate" OR "2-(3-pyridinyl)-1-hydroxyethylidene-bisphosphonate" OR "2-(3-pyridinyl)-1-hydroxyethylidenebisphosphonate"))

**Resultados: 1.567 títulos.**

**LILACS**

▪ **BUSCA SIMPLES**

((("Osteoporose" OR "Osteoporose Pós-Traumática" OR "Osteoporose Relacionada à Idade" OR "Osteoporose Senil" OR "Perda Óssea Relacionada à Idade" OR "Osteoporosis")) AND ((("Ácido Risedrônico" OR "Risedronic Acid" OR "Ácido Risedrónico" OR "1-Hidroxi-2-(3-Piridil)Etilideno Difosfonato" OR "2-(3-Piridinil)-1-Hidroxietilideno-Bisfosfonato" OR "2-(3-Piridinil)-1-Hidroxietilidenobisfosfonato" OR "Actonel" OR "Bisfosfonato Risedronato Sódico" OR "Risedronato" OR "Risedronato Sódico" OR "Risedronato de Sódio" OR "Sal Monossódico do Ácido Risedrônico"))

**Resultados: 28 títulos.**

**COCHRANE**

▪ **BUSCA SIMPLES**

#1 MeSH descriptor: [Osteoporosis] explode all trees

#2 ("Osteoporoses" OR "Senile Osteoporoses" OR "Osteoporosis, Senile" OR "Osteoporoses, Senile" OR "Osteoporosis, Involutional" OR "Senile Osteoporosis" OR "Bone Losses, Age-Related" OR "Bone Loss, Age-Related" OR "Osteoporosis, Age Related" OR "Age-Related Osteoporoses" OR "Osteoporoses, Age-Related" OR "Age-Related Bone Loss" OR "Age-Related Osteoporosis" OR "Osteoporosis, Age-Related" OR "Age Related Osteoporosis" OR "Bone Loss, Age Related" OR "Age-Related Bone Losses" OR "Post-Traumatic Osteoporosis" OR "Osteoporosis, Post Traumatic" OR "Osteoporosis, Post-Traumatic" OR "Post-Traumatic Osteoporoses")

#3 #1 OR #2

#4 MeSH descriptor: [Risedronic Acid] explode all trees

#5 ("Risedronic Acid, Monosodium Salt" OR "2-(3-pyridinyl)-1-hydroxyethylidenebisphosphonate" OR "2-(3-pyridinyl)-1-hydroxyethylidene-bisphosphonate" OR "Risedronate" OR "1-Hydroxy-2-(3-pyridyl)ethylidene diphosphonate" OR "Sodium, Bisphosphonate Risedronate" OR "Bisphosphonate Risedronate Sodium" OR "Risedronate Sodium, Bisphosphonate" OR "Risedronate Sodium" OR "Actonel")

#6 #4 OR #5

#7 #3 AND #6

**Resultados: 16 títulos (revisão completa).**

#### EMBASE

##### ▪ BUSCA SIMPLES

('decalcification, pathologic':ti,ab OR 'endocrine osteoporosis':ti,ab OR 'osteoporosis':ti,ab OR 'osteoporotic decalcification':ti,ab OR 'pathologic decalcification':ti,ab) AND ('1 hydroxy 2 (3 pyridinyl) ethylidene 1, 1 bisphosphonic acid':ti,ab OR '1 hydroxy 2 (3 pyridyl) 1, 1 ethanebisphosphonic acid':ti,ab OR '1 hydroxy 2 (3 pyridyl) ethylidene 1, 1 bisphosphonate':ti,ab OR '1 hydroxy 2 (3 pyridyl) ethylidene 1, 1 bisphosphonic acid':ti,ab OR '2 (3 pyridinyl) 1 hydroxyethylidene 1, 1 bisphosphonic acid':ti,ab OR 'actonel':ti,ab OR 'actonel once a week':ti,ab OR 'ne 58019':ti,ab OR 'ne 58095':ti,ab OR 'ne58019':ti,ab OR 'ne58095':ti,ab OR 'risedronate':ti,ab OR 'risedronate monosodium hemipentahydrate':ti,ab OR 'risedronate sodium':ti,ab OR 'risedronic acid':ti,ab)

**Resultados: 2.270 títulos.**

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

### 5.3 Critérios de seleção e exclusão dos artigos

Foram incluídos artigos na íntegra que atenderam às seguintes características:

- Revisões sistemáticas com ou sem meta-análises, ECs e estudos observacionais;
- Incluindo mulheres com osteoporose e com idade  $\geq 70$  anos em uso de ACTONEL® CHRONOS (risedronato sódico) comprimido 35 mg de liberação retardada (gastrorresistente);
- Em comparação direta ou indireta com risedronato sódico (comprimido revestido) e alendronato de sódio.

Alguns critérios de exclusão foram estabelecidos: estudos de delineamento de revisões narrativas, relatos ou séries de casos, ensaios pré-clínicos (com modelos animais) e estudos de farmacocinética ou farmacodinâmica.

### 5.4 Seleção e extração

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 principais, resultados e limitações. Esta tabela também é apresentada como um resumo dos resultados a seguir. A síntese dos dados extraídos foi realizada de forma narrativa.

A seleção e a extração foram realizadas nos programas JabRef® e Microsoft® Excel®.

#### 5.4.1 Avaliação do risco de viés

De acordo com as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde (41), os estudos incluídos na revisão foram analisados de acordo com o questionário recomendado para cada 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 crítica encontram-se no Anexo 4 deste documento.

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

| Desenho de estudo                                    | Ferramenta                                                                                                                                                                                |
|------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Revisão sistemática                                  | AMSTAR-2(42)                                                                                                                                                                              |
| ECRs                                                 | <i>Cochrane Risk of Bias Tool for Randomized Controlled Trials</i> – versão 2.0 (RoB 2.0) (43)                                                                                            |
| Estudos observacionais – coorte com grupo comparador | Newcastle-Ottawa para coorte (44)<br><i>Risk Of Bias In Non-randomized Studies - of Interventions</i> (ROBINS-I) (45)                                                                     |
| Estudos quasi-experimentais                          | <i>Joanna Briggs Institute (JBI) Critical Appraisal Checklist for quasi-experimental studies</i> (46)<br><i>Risk Of Bias In Non-randomized Studies - of Interventions</i> (ROBINS-I) (45) |
| Estudos observacionais – coorte sem comparador       | <i>Joanna Briggs Institute (JBI) Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies</i> (47)<br><i>Risk Of Bias In Non-randomized Studies - of Interventions</i> (ROBINS-I) (45)             |

#### **5.4.2 Qualidade da evidência**

Ainda, segundo as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde (41), sugere-se a ponderação de outros aspectos que podem aumentar ou diminuir a qualidade da evidência sobre o efeito de uma intervenção para um desfecho. Para tal, foi utilizado o sistema *The Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation* (GRADE). A avaliação da qualidade ou “força” da evidência foi realizada por dois revisores, sendo as divergências solucionadas após consulta a um terceiro revisor.

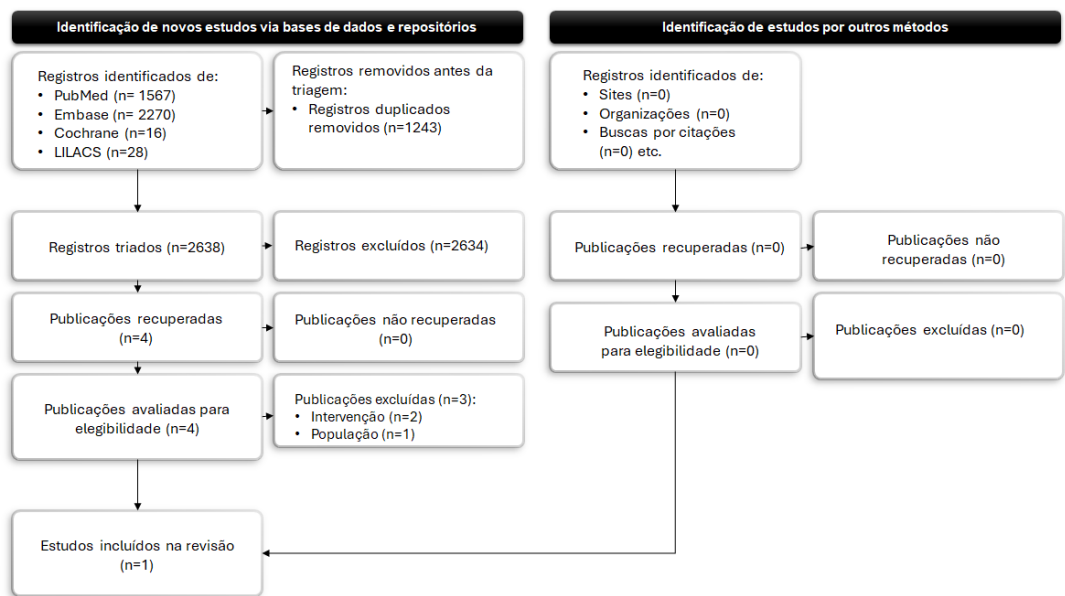
### **5.5 Resultados da busca realizada (eficácia e segurança)**

Após a realização da estratégia de busca nas bases de dados, 3.881 citações foram localizadas. Aplicados os critérios de elegibilidade, dois revisores selecionaram quatro citações para leitura na íntegra. Dessas, uma citação foi selecionada nesta revisão (Figura 3 e Tabela 8).

Os resultados dos estudos incluídos estão descritos abaixo.

Os estudos avaliados na íntegra e excluídos, assim como seus motivos para exclusão são apresentados no Anexo 3.

Figura 3. Fluxograma de seleção de estudos.



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

Tabela 8. Estudos incluídos para análise.

| Autores                 | Publicação                        | Ano  | Referência |
|-------------------------|-----------------------------------|------|------------|
| 1. Eisman <i>et al.</i> | <i>Osteoporosis Internacional</i> | 2023 | (48)       |

Fonte: elaboração própria.

5.5.1 Descrição dos estudos selecionados

Foi incluído um estudo observacional retrospectivo que avaliou os dados de mulheres com  $\geq 60$  anos e com osteoporose cobertas por plano de saúde e cadastradas nas bases *IBM® MarketScan® Commercial* e *Medicare Supplemental Databases* entre 2009 e 2019. Essas mulheres deveriam ter tido prescrições dispensadas para os bisfosfonatos de interesse do estudo. O principal desfecho avaliado foi a incidência de fraturas. Esse estudo apresentou uma análise específica frente aos dois comparadores para o subgrupo de pacientes com  $\geq 70$  anos. (48)

As principais características do estudo incluído estão descritas na Tabela 9**Erro! Fonte de referência não encontrada..**

Tabela 9. Resumo dos artigos incluídos.

|                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|--------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Autor, data                    | Eisman, 2023 (48)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Local de estudo                | Estados Unidos                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Fontes de financiamento        | Theramex                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Desenho                        | Estudo observacional retrospectivo                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| População                      | Mulheres com idade ≥60 anos com osteoporose e que apresentaram dispensação das terapias de interesse                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Intervenção e comparadores (n) | Risedronato de liberação retardada (gastroresistente) (1.080)<br>Risedronato de liberação imediata (1.080)<br>Alendronato (14.040)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Desfechos principais           | <p><b><u>Pacientes com ≥70 anos - risedronato de liberação retardada (gastroresistente) versus risedronato liberação imediata</u></b></p> <p><b>Análise ajustada - Razão da taxa de incidência (IC 95%)</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Qualquer local: 0,69 (0,50 a 0,96)*</li><li>• Quadril: 0,75 (0,45 a 1,23)</li><li>• Pelve: 0,24 (0,08 a 0,68)*</li><li>• Vértebra: 0,75 (0,44 a 1,29)</li><li>• Punho/braço: 0,81 (0,39 a 1,65)</li></ul> |
| Fraturas                       | <p><b><u>Pacientes com ≥70 anos - risedronato de liberação retardada (gastroresistente) versus alendronato</u></b></p> <p><b>Análise ajustada - Razão da taxa de incidência (IC 95%)</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Qualquer local: 0,72 (0,56 a 0,92)*</li><li>• Quadril: 0,77 (0,51 a 1,17)</li><li>• Pelve: 0,36 (0,15 a 0,84)*</li><li>• Vértebra: 0,87 (0,60 a 1,26)</li><li>• Punho/braço: 0,58 (0,36 a 0,94)*</li></ul>                   |

Fonte: Elaboração própria. IC: intervalo de confiança.

## Eisman, 2023

Eisman *et al.*, 2023 (48) conduziram um estudo observacional retrospectivo (ou seja, estudo de mundo real) com o objetivo de comparar o risco de fraturas em mulheres com osteoporose tratadas com risedronato de liberação retardada (gastroresistente) frente a risedronato de liberação imediata e frente a alendronato.

Assim, utilizando dados das bases *IBM® MarketScan® Commercial* e *Medicare Supplemental Databases* entre 2009 e 2019, foram incluídas no presente estudo mulheres com idade  $\geq 60$  anos na data índice, e que possuíam plano de saúde contínuo por  $\geq 6$  meses antes da data índice, que possuíam  $\geq 1$  indicador de osteoporose antes dessa data, com  $\geq 1$  ano de plano de saúde contínuo após a data índice sem iniciar uso de novo bisfosfonato oral no primeiro ano pós índice e tem outras indicações para uso de bisfosfonatos orais durante o período de baseline ou data índice e que iniciaram um dos tratamentos de interesse na data índice.

Destaca-se que todas as mulheres que iniciaram risedronato de liberação retardada (gastroresistente) na data índice foram incluídas no grupo risedronato de liberação retardada (gastroresistente), enquanto para os grupos risedronato de liberação imediata e alendronato, as mulheres elegíveis foram selecionadas de forma randômica para que a distribuição do ano índice dos grupos fosse pareada com a distribuição do ano índice do grupo risedronato de liberação retardada (gastroresistente). Para maximizar o número de pacientes nos grupos comparadores, utilizou-se a proporção de 1:1 para o grupo risedronato de liberação retardada (gastroresistente) e de 1:13 para o grupo alendronato.

Os desfechos avaliados foram frequência de fraturas, além de persistência também foram avaliados. A persistência não foi contemplada na PICO e por isso não será descrita. Os dados foram reportados para população total, por grupo de idade ( $\geq 65$  anos,  $\geq 70$  anos) e por grupo de risco por comorbidade. Para fins dessa revisão sistemática, serão reportados dados apenas para pacientes com  $\geq 70$  anos.

Assim, foram incluídas 1.080 pacientes no grupo risedronato de liberação retardada (gastroresistente) e 1.080 pacientes no grupo risedronato de liberação imediata e 14.040 no grupo alendronato. As taxas de fraturas foram medidas em uma mediana de observação de 29, 32 e 32 meses para os grupos risedronato de liberação retardada (gastroresistente), risedronato de liberação imediata e alendronato, respectivamente. As médias de idade foram de 69 a 70 anos, de acordo com o grupo avaliado (Tabela 10).

Tabela 10. Idade das pacientes incluídas no estudo.

|                              | Risedronato de liberação retardada (gastroresistente) (n = 1.080) | Risedronato liberação imediata (n = 1.080) | Alendronato (n = 14.040) |
|------------------------------|-------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|--------------------------|
| Idade - média (DP) [mediana] | 69,1 (8,9) [66,0]                                                 | 68,8 (8,5) [66,0]                          | 70,2 (9,2) [67,0]        |

Faixa etária - n (%)

|                 |            |            |              |
|-----------------|------------|------------|--------------|
| 60 a 64 anos    | 505 (46,8) | 494 (45,7) | 5.603 (39,9) |
| 65 a 69 anos    | 155 (14,4) | 186 (17,2) | 2.243 (16,0) |
| 70 a 74 anos    | 130 (12,0) | 124 (11,5) | 1.752 (12,5) |
| 75 a 79 anos    | 116 (10,7) | 113 (10,5) | 1.636 (11,7) |
| 80 anos ou mais | 174 (16,1) | 163 (15,1) | 2.806 (20,0) |

Fonte: Eisman, 2023.(48) DP: desvio padrão.

Na análise não ajustada, a taxa de fratura por 1000 mulheres-ano foi numericamente menor no grupo risedronato de liberação retardada (gastroresistente) que nos grupos comparadores para qualquer fratura, fraturas de quadril, de pelve, de vértebra e de punho/braço em pacientes com ≥70 anos (Tabela 11).

Tabela 11. Taxa de fratura não ajustada.

|                                                         | Pacientes com ≥70 anos |
|---------------------------------------------------------|------------------------|
| Mulheres - N (mulheres-ano de observação <sup>b</sup> ) |                        |
| Risedronato de liberação retardada (gastroresistente)   | 420 (1.394)            |
| Risedronato liberação imediata                          | 400 (1.428)            |
| Alendronato                                             | 6.194 (21.097)         |

|                                                         | Pacientes com ≥70 anos |
|---------------------------------------------------------|------------------------|
| Fraturas - n (taxa não ajustada por 1.000 mulheres-ano) |                        |
| Qualquer local                                          |                        |
| Risedronato de liberação retardada (gastroresistente)   | 94 (67,4)              |
| Risedronato liberação imediata                          | 139 (97,3)             |
| Alendronato                                             | 2.142 (101,5)          |

#### Quadril

|                                                       |            |
|-------------------------------------------------------|------------|
| Risedronato de liberação retardada (gastroresistente) | 31 (22,2)  |
| Risedronato liberação imediata                        | 42 (29,4)  |
| Alendronato                                           | 658 (31,2) |

|                                                       |            |
|-------------------------------------------------------|------------|
| Pelve                                                 |            |
| Risedronato de liberação retardada (gastroresistente) | 6 (4,3)    |
| Risedronato liberação imediata                        | 18 (12,6)  |
| Alendronato                                           | 248 (11,8) |

#### Vértebra

|                                                       |            |
|-------------------------------------------------------|------------|
| Risedronato de liberação retardada (gastroresistente) | 43 (30,9)  |
| Risedronato liberação imediata                        | 59 (41,3)  |
| Alendronato                                           | 840 (39,8) |

|                                                       |            |
|-------------------------------------------------------|------------|
| Punho/braço                                           |            |
| Risedronato de liberação retardada (gastroresistente) | 20 (14,4)  |
| Risedronato liberação imediata                        | 31 (21,7)  |
| Alendronato                                           | 527 (25,9) |

Fonte: Eisman, 2023. (48)

Na análise ajustada, o subgrupo de pacientes com  $\geq 70$  anos em uso de risedronato de liberação retardada (gastroresistente) apresentou risco significativamente menor de fraturas em qualquer local e de fratura de pelve para as comparações com risedronato de liberação imediata e alendronato e de fratura de punho/braço para a comparação com alendronato (Tabela 12).

**Tabela 12. Razão da taxa de incidência de fratura ajustada.**

| <b>Comparações</b>                                                                                 | <b>Pacientes com <math>\geq 70</math> anos - Razão da taxa de incidência (IC 95%)</b> |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Qualquer local</b>                                                                              |                                                                                       |
| Risedronato de liberação retardada (gastroresistente) <i>versus</i> risedronato liberação imediata | 0,69 (0,50 a 0,96) *                                                                  |
| Risedronato de liberação retardada (gastroresistente) <i>versus</i> alendronato                    | 0,72 (0,56 a 0,92) *                                                                  |

#### **Quadril**

|                                                                                                    |                    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| Risedronato de liberação retardada (gastroresistente) <i>versus</i> risedronato liberação imediata | 0,75 (0,45 a 1,23) |
| Risedronato de liberação retardada (gastroresistente) <i>versus</i> alendronato                    | 0,77 (0,51 a 1,17) |

|                                                                                                    |                      |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| <b>Pelve</b>                                                                                       |                      |
| Risedronato de liberação retardada (gastroresistente) <i>versus</i> risedronato liberação imediata | 0,24 (0,08 a 0,68) * |
| Risedronato de liberação retardada (gastroresistente) <i>versus</i> alendronato                    | 0,36 (0,15 a 0,84) * |

#### **Vértebra**

|                                                                                                    |                    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| Risedronato de liberação retardada (gastroresistente) <i>versus</i> risedronato liberação imediata | 0,75 (0,44 a 1,29) |
| Risedronato de liberação retardada (gastroresistente) <i>versus</i> alendronato                    | 0,87 (0,60 a 1,26) |

|                                                                                                    |                    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| <b>Punho/braço</b>                                                                                 |                    |
| Risedronato de liberação retardada (gastroresistente) <i>versus</i> risedronato liberação imediata | 0,81 (0,39 a 1,65) |

| Comparações                                                                     | Pacientes com ≥70 anos - Razão da taxa de incidência (IC 95%) |
|---------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|
| Risedronato de liberação retardada (gastroresistente) <i>versus</i> alendronato | 0,58 (0,36 a 0,94) *                                          |

Fonte: Eisman, 2023. (48) IC: intervalo de confiança. \*p-valor<0,05. Os modelos de regressão foram ajustados por idade, região censitária, tipo de seguro de saúde, comorbidades no *baseline*, fraturas prévias ao índice, dispensação de medicamentos que reduzem/aumentam o risco de fratura no *baseline*, duração (em dias) do suprimento do medicamento para a primeira dispensação da terapia índice e ano da data índice.

## 5.6 Avaliação da qualidade da evidência

A classificação da qualidade da evidência foi feita por desfecho conforme apresentado nas Tabela 13. A tabela completa conforme a metodologia GRADE encontra-se no Anexo 4.

O risco de viés do estudo observacional retrospectivo publicado por Eisman *et al.*, 2023 (48) foi avaliado pela ferramenta *Risk Of Bias In Non-randomized Studies - of Interventions* (ROBINS-I) (45), sendo concluído que o presente estudo possui risco de viés baixo.

Quanto a qualidade da evidência avaliada pelo GRADE, observou-se uma qualidade alta para o desfecho fraturas tanto para a comparação com risedronato de liberação imediata quanto para a comparação com alendronato. Não se considerou evidência indireta, uma vez que os autores apresentaram dados específicos para a população de interesse (mulheres com ≥70 anos). Ainda, é importante destacar que apesar da evidência principal se tratar de um estudo observacional, o GRADE considera que quando o risco de viés de estudos não randomizados são avaliados com o ROBINS-I, esses partem de qualidade metodológica alta. (49)

**Tabela 13. Classificação da qualidade das evidências.**

| Desfecho                                                   | Classificação                                   |
|------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| Fraturas - <i>versus</i> risedronato de liberação imediata | (x) Alta ( ) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa |
| Fraturas - <i>versus</i> alendronato                       | (x) Alta ( ) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa |

Fonte: elaboração própria.

## 5.7 Outras evidências científicas

Foram descritas separadamente nessa seção evidências científicas que não estavam de acordo com a pergunta PICO. Tais estudos são considerados apenas como fonte de informação adicional.

### Thomasius, 2022

Thomasius *et al.*, 2022 (50) conduziram um estudo observacional retrospectivo com o objetivo de quantificar e comparar as taxas de fraturas em mulheres com osteoporose tratadas com risedronato de liberação retardada (gastroresistente) frente a outros bisfosfonatos orais.

Assim, utilizando dados das bases *IBM® MarketScan® Commercial* e *Medicare Supplemental Databases* entre 2009 e 2019, foram incluídas no presente estudo mulheres adultas com pelo menos uma demanda médica associada ao diagnóstico de osteoporose e que apresentaram pelo menos uma prescrição para dispensação de bisfosfonato oral (alendronato sódico, ibandronato e risedronato). Ainda, essas pacientes deveriam ter elegibilidade contínua a benefício farmacêutico e médico por pelo menos seis meses antes da data índice e por pelo menos dois anos após a data índice para que se pudesse observar os eventos de fratura. Ainda, não foram permitidos dados de troca de tratamento durante o período de dois anos pelo menos. Foram excluídas pacientes com doença de Paget ou neoplasias malignas reportadas durante seis meses a partir do baseline.

Os desfechos avaliados foram frequência de fraturas, além de desfechos de utilização de recursos em saúde e custos e adesão e persistência também foram avaliados. Tais desfechos não foram contemplados na PICO e por isso não serão descritos. Os dados foram reportados para população total, para a comparação entre risedronato de liberação retardada (gastroresistente) e alendronato, e para pacientes com <65 e ≥65 anos. Para fins dessa revisão sistemática, serão reportados dados para a amostra total, uma vez que parte dos comparadores utilizou risedronato de liberação imediata, que é um comparador do estudo, além dos resultados para a comparação com alendronato e para pacientes com ≥65 anos.

Assim, foram incluídos 2.726 pacientes no grupo risedronato de liberação retardada (gastroresistente) e 2.726 pacientes no grupo outros bisfosfonatos. Nesse último grupo, 66,3% das pacientes estavam utilizando alendronato, 20,2% utilizaram ibandronato e 13,5% utilizaram

risedronato de liberação imediata. Assim, 79,8% das pacientes do grupo outros bisfosfonatos estavam utilizando um dos comparadores da PICO.

Em termos de idade, a mediana foi de 60,0 em ambos os grupos. A Tabela 14 detalha a proporção de pacientes em cada grupo por idade.

**Tabela 14. Idade das pacientes incluídas no estudo.**

|                              | Risedronato de liberação retardada (gastroresistente)<br>(n = 2.726) | Outros bisfosfonatos<br>(n = 2.726) | p-valor |
|------------------------------|----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|---------|
| Idade - média (DP) [mediana] | 62,0 (10,2) [60,0]                                                   | 62,1 (10,3) [60,0]                  | 0,815   |
| <b>Faixa etária - n (%)</b>  |                                                                      |                                     |         |
| 18 a 49 anos                 | 139 (5,1)                                                            | 139 (5,1)                           | –       |
| 50 a 54 anos                 | 440 (16,1)                                                           | 440 (16,1)                          | –       |
| 55 a 59 anos                 | 755 (27,7)                                                           | 755 (27,7)                          | –       |
| 60 a 64 anos                 | 562 (20,6)                                                           | 562 (20,6)                          | –       |
| 65 a 69 anos                 | 241 (8,8)                                                            | 241 (8,8)                           | –       |
| 70 a 74 anos                 | 197 (7,2)                                                            | 197 (7,2)                           | –       |
| 75 a 79 anos                 | 172 (6,3)                                                            | 172 (6,3)                           | –       |
| 80 anos ou mais              | 220 (8,1)                                                            | 220 (8,1)                           | –       |

Fonte: Thomasius, 2022. (50) DP: desvio padrão.

Para a amostra total, a incidência de fraturas foi pelo menos numericamente menor com o uso de risedronato de liberação retardada (gastroresistente) que com os demais bisfosfonatos, em todos os locais. Destaca-se que para qualquer local de fratura, a razão de taxa de incidência foi significativamente menor para o grupo risedronato de liberação retardada (gastroresistente), assim como para fratura de vértebras frente ao comparador. O risco de fratura em qualquer local e o risco de fratura em vértebra foi 17% e 29% menor com o uso de risedronato de liberação retardada (gastroresistente) que com o uso dos demais bisfosfonatos, respectivamente (Tabela 15). Um resultado similar foi observado para a comparação entre risedronato de liberação

retardada (gastroresistente) e alendronato, com risco 19% menor de fratura em qualquer local e 31% menor de fratura de vértebra com o uso de risedronato de liberação retardada (gastroresistente) que com alendronato (Tabela 16).

Em pacientes com idade  $\geq 65$  anos, a incidência de fraturas também foi numericamente menor em todos os locais menor com o uso de risedronato de liberação retardada (gastroresistente) que com os demais bisfosfonatos. Entretanto, para qualquer local de fratura, o risco de fratura foi 26% menor com o uso de risedronato de liberação retardada (gastroresistente) que com o uso dos demais bisfosfonatos (Tabela 17).

**Tabela 15. Incidência de fraturas na amostra total do estudo.**

|                | Risedronato de liberação retardada (gastroresistente) (n = 2.726) |                                      |                                        | Outros bisfosfonatos (n = 2.726) |                                      |                                        | Razão da taxa de incidência (IC 95%) <sup>a</sup> não ajustada |
|----------------|-------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|----------------------------------------|----------------------------------|--------------------------------------|----------------------------------------|----------------------------------------------------------------|
| Local          | Número total de fraturas                                          | Total de anos-paciente de observação | TI de fraturas por 1.000 anos-paciente | Número total de fraturas         | Total de anos-paciente de observação | TI de fraturas por 1.000 anos-paciente |                                                                |
| Qualquer local | 409                                                               | 11.804                               | 34,65                                  | 540                              | 12.818                               | 42,13                                  | 0,83 (0,70 a 0,97)*                                            |
| Quadril        | 100                                                               | 11.804                               | 8,47                                   | 114                              | 12.818                               | 8,89                                   | 0,98 (0,69 a 1,40)                                             |
| Pelve          | 28                                                                | 11.804                               | 2,37                                   | 43                               | 12.818                               | 3,35                                   | 0,71 (0,41 a 1,23)                                             |
| Vértebra       | 128                                                               | 11.804                               | 10,84                                  | 194                              | 12.818                               | 15,13                                  | 0,71 (0,54 a 0,95)*                                            |
| Punho/braço    | 180                                                               | 11.804                               | 15,25                                  | 215                              | 12.818                               | 16,77                                  | 0,91 (0,73 a 1,13)                                             |

Fonte: Thomasius, 2022. (50) TI: taxa de incidência; IC: intervalo de confiança. A. Valores <1 indicam menor incidência de fratura por paciente ano em mulheres tratadas com risedronato de liberação retardada (gastroresistente). \*p-valor<0,005

**CONFIDENCIAL**

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Theramex.

**Tabela 16. Incidência de fraturas para a comparação com alendronato.**

|                | Risedronato de liberação retardada (gastroresistente) (n = 1.807) |                                      |                                        | Alendronato (n = 1.807)  |                                      |                                        | Razão da taxa de incidência (IC 95%) <sup>a</sup> não ajustada |
|----------------|-------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|----------------------------------------|--------------------------|--------------------------------------|----------------------------------------|----------------------------------------------------------------|
| Local          | Número total de fraturas                                          | Total de anos-paciente de observação | TI de fraturas por 1.000 anos-paciente | Número total de fraturas | Total de anos-paciente de observação | TI de fraturas por 1.000 anos-paciente |                                                                |
| Qualquer local | 262                                                               | 7.712                                | 33,97                                  | 354                      | 8.323                                | 42,53                                  | 0,81 (0,66 a 0,98)*                                            |
| Quadril        | 71                                                                | 7.712                                | 9,21                                   | 80                       | 8.323                                | 9,61                                   | 0,99 (0,65 a 1,51)                                             |
| Pelve          | 16                                                                | 7.712                                | 2,07                                   | 26                       | 8.323                                | 3,12                                   | 0,68 (0,35 a 1,33)                                             |
| Vértebra       | 83                                                                | 7.712                                | 10,76                                  | 132                      | 8.323                                | 15,86                                  | 0,69 (0,49 a 0,97)*                                            |
| Punho/braço    | 112                                                               | 7.712                                | 14,52                                  | 132                      | 8.323                                | 15,86                                  | 0,91 (0,70 a 1,20)                                             |

Fonte: Thomasius, 2022. (50) TI: taxa de incidência; IC: intervalo de confiança. A. Valores <1 indicam menor incidência de fratura por paciente ano em mulheres tratadas com risedronato gastroresistente. \*p-valor<0,005.

**CONFIDENCIAL**

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Theramex.

**Tabela 17. Incidência de fraturas em pacientes com idade ≥65 anos.**

|                       | Risedronato de liberação retardada (gastrorresistente) (n =830) |                                      |                                        | Outros bisfosfonatos (n = 830) |                                      |                                        | Razão da taxa de incidência (IC 95%) <sup>a</sup> não ajustada |
|-----------------------|-----------------------------------------------------------------|--------------------------------------|----------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------------|----------------------------------------|----------------------------------------------------------------|
| Local                 | Número total de fraturas                                        | Total de anos-paciente de observação | TI de fraturas por 1.000 anos-paciente | Número total de fraturas       | Total de anos-paciente de observação | TI de fraturas por 1.000 anos-paciente |                                                                |
| <b>Qualquer local</b> | 217                                                             | 3.700                                | 58,65                                  | 326                            | 4.035                                | 80,79                                  | 0,74 (0,60 a 0,91)*                                            |
| <b>  Quadril</b>      | 64                                                              | 3.700                                | 17,30                                  | 92                             | 4.035                                | 22,80                                  | 0,78 (0,52 a 1,17)                                             |
| <b>  Pelve</b>        | 24                                                              | 3.700                                | 6,49                                   | 34                             | 4.035                                | 8,43                                   | 0,78 (0,42 a 1,42)                                             |
| <b>  Vértebra</b>     | 83                                                              | 3.700                                | 22,43                                  | 125                            | 4.035                                | 30,98                                  | 0,74 (0,52 a 1,05)                                             |
| <b>  Punho/braço</b>  | 66                                                              | 3.700                                | 17,84                                  | 95                             | 4.035                                | 23,54                                  | 0,76 (0,55 a 1,05)                                             |

Fonte: Thomasius, 2022. (50) TI: taxa de incidência; IC: intervalo de confiança. A. Valores <1 indicam menor incidência de fratura por paciente ano em mulheres tratadas com risedronato gastrorrestistente. \*p-valor<0,005.

**CONFIDENCIAL**

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Theramex.

## 6. Avaliação econômica

### 6.1 Introdução

Foi realizada uma avaliação econômica para estimar a razão de custo-utilidade incremental (RCUI) de ACTONEL® CHRONOS (risedronato sódico) comprimido 35 mg de liberação retardada (gastrorresistente) no tratamento de mulheres com osteoporose e com idade  $\geq 70$  anos.

Com o objetivo de aumentar a transparência do estudo proposto, os principais aspectos foram avaliados conforme *checklist* da *Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards 2022* (CHEERS 2022) (51) e a Tabela 18 apresenta as principais características do estudo desenvolvido.

**Tabela 18. Características da análise de custo-utilidade.**

|                                 |                                                                                                           |
|---------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>População-alvo</b>           | Mulheres com osteoporose e idade $\geq 70$ anos.                                                          |
| <b>Perspectiva da análise</b>   | Sistema Único de Saúde                                                                                    |
| <b>Intervenção</b>              | ACTONEL® CHRONOS (risedronato sódico) comprimido 35mg de liberação retardada (gastrorresistente)          |
| <b>Comparadores</b>             | Risedronato sódico (comprimido revestido) e alendronato de sódio                                          |
| <b>Horizonte temporal</b>       | <i>Life-time</i>                                                                                          |
| <b>Medidas de efetividade</b>   | QALY                                                                                                      |
| <b>Taxa de desconto</b>         | Foi aplicada uma taxa de desconto anual de 5% para custos e desfechos                                     |
| <b>Estimativa de custos</b>     | Foram considerados os custos médicos diretos                                                              |
| <b>Moeda</b>                    | Real (R\$)                                                                                                |
| <b>Tipo de modelo</b>           | Análise de Custo-utilidade                                                                                |
| <b>Tipo de modelagem</b>        | Modelo de Markov                                                                                          |
| <b>Análise de sensibilidade</b> | Análise de sensibilidade determinística e análise de sensibilidade probabilística – Método de Monte Carlo |

Fonte: Elaboração própria. QALY: Anos de vida ajustados pela qualidade.

## **6.2 Métodos**

### **6.2.1 População alvo**

A população-alvo considerada na análise de custo-utilidade inclui mulheres com osteoporose e idade  $\geq 70$  anos.

### **6.2.2 Intervenção**

A intervenção considerada na avaliação econômica foi o ACTONEL® CHRONOS (risedronato sódico) comprimido 35 mg de liberação retardada (gastroresistente).

### **6.2.3 Comparadores**

Como comparadores, o modelo considerou os dois medicamentos atualmente disponíveis para o tratamento da população de interesse, sendo o risedronato sódico (comprimido revestido) e alendronato de sódio.

### **6.2.4 Perspectiva**

O modelo foi desenvolvido sob a perspectiva do SUS, considerando exclusivamente os custos diretos relacionados à assistência médica prestada pelo SUS.

### **6.2.5 Horizonte temporal e duração do ciclo**

O modelo considerou os custos e desfechos clínicos ao longo de um horizonte temporal de toda a vida (*lifetime*), de modo a capturar integralmente as implicações econômicas e clínicas associadas às alternativas avaliadas. (52)

A duração do ciclo utilizada na modelagem compreende ciclos anuais, dada a característica crônica da doença avaliada.

6.2.6 Taxa de desconto

Tanto os custos quanto os desfechos foram ajustados para o valor presente, utilizando-se uma taxa de desconto anual de 5%, conforme recomendado pelas diretrizes metodológicas para avaliações econômicas em saúde no Brasil. (52)

6.2.7 Desfechos considerados no modelo

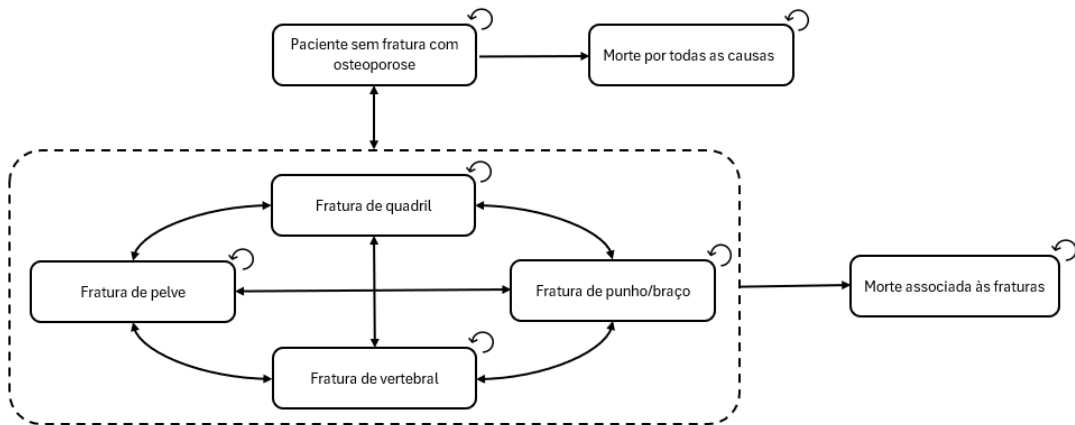
Como desfecho primário, foram considerados os benefícios clínicos em termos de Anos de Vida Ajustados por Qualidade (QALY) e a Relação de Custo-utilidade Incremental (RCUI) para o uso de ACTONEL® CHRONOS (risedronato sódico) comprimido 35 mg de liberação retardada (gastrorresistente).

Foi adotado o limiar formal de custo-utilidade do Brasil, sendo neste caso considerado o limiar de R\$ 40.000,00 por QALY. (53)

6.2.8 Modelo econômico

Para a presente análise econômica um modelo de Markov contendo 7 estados de saúde foi desenvolvido e está apresentado na Figura 4.

Figura 4. Estrutura do modelo desenvolvido.



Fonte: Elaboração própria.

Os pacientes iniciam o modelo no estado de saúde “Paciente sem fratura com osteoporose”. O modelo contempla quatro categorias de fraturas mutuamente excludentes: Fratura de quadril, fratura de punho/braço, fratura de pelve e fratura vertebral.

Os estados de saúde relacionados às fraturas são interconectados, permitindo a ocorrência sequencial de múltiplas fraturas ao longo do horizonte temporal analisado. Assim, o indivíduo que sofre uma fratura pode permanecer no mesmo estado, ou seja, sofrendo uma nova fratura no mesmo local ou transitar para fraturas adicionais entre as diferentes possibilidades.

Além disso, duas categorias de mortalidade são incorporadas ao modelo:

Morte por todas as causas – representa a probabilidade de óbito independente de histórico de fraturas, estando disponível como transição diretamente a partir do estado inicial.

Morte associada às fraturas – aplica-se exclusivamente a indivíduos que sofreram fraturas. O risco é modelado como aumentado em comparação ao risco de mortalidade geral, representando o impacto clínico e epidemiológico das complicações relacionadas às fraturas osteoporóticas.

Em síntese, o modelo estrutura o percurso clínico esperado de pacientes com osteoporose ao longo do tempo, incorporando risco de novos eventos e morbimortalidade associada. Essa abordagem possibilita estimar os desfechos clínicos e econômicos relacionados ao manejo da osteoporose em mulheres com idade  $\geq 70$  anos.

#### **6.2.9 Principais pressupostos do modelo**

O modelo assume que o risco de fratura permanece constante ao longo do horizonte temporal, não sendo modelado incremento progressivo de probabilidade relacionado ao histórico de fraturas prévias. Dessa forma, um indivíduo que já sofreu uma fratura mantém a probabilidade basal de sofrer novos eventos subsequentes, independentemente do número ou do tipo de fraturas já ocorridas. Além disso, o modelo não contempla a possibilidade de fraturas concomitantes, ou seja, não se admite que um mesmo paciente apresente duas ou mais fraturas simultâneas em diferentes sítios anatômicos durante um mesmo ciclo. Outro pressuposto adotado diz respeito à restrição de ocorrência de apenas uma fratura por ciclo anual, o que implica que fraturas múltiplas em curto intervalo temporal não são consideradas. Esses pressupostos reduzem a complexidade estrutural do modelo e permitem maior transparência

analítica, ainda que impliquem simplificação frente ao comportamento clínico real da osteoporose. Vale pontuar que os pressupostos adotados no modelo possuem caráter conservador, uma vez que, o medicamento avaliado reduz a probabilidade de fraturas e consequentemente tais simplificações reduzem o ganho clínico da tecnologia avaliada.

**6.2.10 Dados de eficácia**

Os dados de eficácia considerados no modelo correspondem às probabilidades anuais de ocorrência de fraturas por tipo de fratura. Os valores foram obtidos do estudo retrospectivo de Eisman et al., 2023. (48) Os valores considerados estão apresentados na Tabela 19.

**Tabela 19. Probabilidade anual de ocorrência de fraturas.**

| Medicamento    | Fratura de Quadril | Fratura de Pelve | Fratura Vertebral | Fratura de punho/braço |
|----------------|--------------------|------------------|-------------------|------------------------|
| Risedronato GR | 2,22%              | 0,43%            | 3,09%             | 1,44%                  |
| Risedronato IR | 2,94%              | 1,26%            | 4,13%             | 2,17%                  |
| Alendronato    | 3,12%              | 1,18%            | 3,98%             | 2,59%                  |

Fonte: elaboração própria. Risedronato GR: ACTONEL® CHRONOS (risedronato sódico) comprimido 35 mg de liberação retardada (gastroresistente. Risedronato IR: Risedronato sódico (comprimido revestido).

**6.2.11 Dados de utilidade**

Os valores de utilidade utilizados no modelo foram obtidos a partir de dados da literatura e aplicados a cada estado de saúde. Para o estado basal, caracterizado por pacientes com osteoporose sem ocorrência de fratura, foi atribuída utilidade de 0,86, conforme estimado por Abimanyi-Ochom *et al.*, 2015 (54), refletindo o nível médio de qualidade de vida nessa população. Para os estados de saúde por tipo de fratura, as utilidades foram obtidas a partir de Svedbom *et al.*, 2018 (55), sendo atribuídos valores de 0,55 para fratura de quadril, 0,68 para fratura vertebral e 0,83 para fratura de punho/braço. No caso de fratura de pelve, devido à

ausência de estimativas específicas robustas, assumiu-se valor equivalente ao observado para fratura de quadril (0,55), considerando similaridade clínica e funcional entre os eventos.

#### **6.2.12 Dados de mortalidade**

A presente análise incorpora duas possibilidades distintas de mortalidade ao longo do horizonte temporal do modelo. Para os indivíduos com osteoporose que não apresentam histórico de fratura no ciclo corrente, assume-se risco de mortalidade equivalente ao da população feminina brasileira, utilizando-se as Tábuas de Mortalidade do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) referentes ao ano de 2024. (56)

Para os pacientes que evoluem para qualquer tipo de fratura osteoporótica ao longo do modelo, foi aplicado um risco relativo sobre a probabilidade basal de mortalidade, com o objetivo de refletir o aumento substancial do risco de óbito associado a esses eventos. Assim, os indivíduos em estados de saúde com fratura apresentam probabilidade de morte multiplicada por um risco relativo de 2,47. (57)

Essa abordagem permite capturar adequadamente a distinção entre mortalidade populacional esperada em indivíduos sem fratura e o impacto clínico documentado em pacientes que sofrem fraturas osteoporóticas, assegurando maior precisão na estimativa de anos de vida e qualidade de vida ao longo do modelo.

#### **6.2.13 Custos dos medicamentos**

Os custos unitários dos comparadores incluídos na análise foram estimados com base no menor preço de aquisição disponível no Banco de Preços em Saúde, especificamente a partir da base SIASG. (58) O valor unitário considerado para o risedronato sódico (comprimido revestido) foi de R\$ 1,23 por comprimido revestido. Já para o alendronato de sódio, o custo unitário considerado foi de R\$ 0,10.

Para ACTONEL® CHRONOS (risedronato sódico) comprimido 35 mg de liberação retardada (gastroresistente) o preço proposto para incorporação considerado na análise é de R\$ 79,22 por embalagem contendo 4 unidades. Assim, o custo unitário proposto para incorporação é equivalente a R\$ 19,81 por comprimido. Importante pontuar que esse valor representa um desconto de 48,66% sob o PMVG 18%. (59)

Utilizando os custos unitários, foram calculados os custos de tratamento anual com cada uma das tecnologias avaliadas, os valores considerados na análise estão apresentados na Tabela 20.

**Tabela 20. Custos de tratamento anual.**

| Medicamento    | Quantidade por ano | Custo unitário | Custo anual  |
|----------------|--------------------|----------------|--------------|
| Risedronato GR | 52                 | R\$ 19,81      | R\$ 1.029,86 |
| Risedronato IR | 52                 | R\$ 1,23       | R\$ 63,96    |
| Alendronato    | 52                 | R\$ 0,10       | R\$ 5,20     |

Fonte: elaboração própria. Risedronato GR: ACTONEL® CHRONOS (risedronato sódico) comprimido 35 mg de liberação retardada (gastroresistente. Risedronato IR: Risedronato sódico (comprimido revestido).

#### 6.2.14 Custos por estado de saúde

Os custos de acompanhamento e de manejo das fraturas considerados no modelo foram estimados por meio de microcusteio, conforme apresentado na Tabela 21, abrangendo despesas médicas diretas associadas ao tratamento, internação, reabilitação e cuidados subsequentes relacionados a cada tipo de fratura. Os valores utilizados encontram-se alinhados às estimativas previamente publicadas na literatura nacional, reforçando a consistência metodológica dos custos adotados. (26)

Contudo, devido ao fato de que os valores atualmente registrados nas bases oficiais de remuneração do Sistema Único de Saúde não refletem integralmente o custo real dos cuidados ofertados, foi aplicado um fator de correção de 2,8 aos valores estimados. Essa correção visa aproximar os custos modelados da realidade financeira observada na prestação dos serviços, uma vez que estudos nacionais têm demonstrado defasagem relevante entre valores de tabela e gastos efetivos, especialmente em condições clínicas de maior complexidade, como as fraturas osteoporóticas.

O microcusteio na íntegra está apresentado no ANEXO 7.

**Tabela 21. Custos de manejo dos pacientes por estado de saúde.**

| Estado de Saúde        | Valor         |
|------------------------|---------------|
| Paciente sem fratura   | R\$ 491,68    |
| Fratura vertebral      | R\$ 24.670,24 |
| Fratura de quadril     | R\$ 19.968,72 |
| Fratura de punho/braço | R\$ 6.639,49  |
| Fratura de pelve       | R\$ 19.968,72 |

Fonte: elaboração própria.

### **6.2.15 Caracterização da incerteza**

A incerteza paramétrica foi avaliada por meio de uma análise de sensibilidade determinística univariada (DSA), na qual os principais parâmetros do modelo foram individualmente variados para mensurar seu impacto sobre a Razão de Custo-utilidade Incremental (RCUI). Adicionalmente, foram conduzidas análises de sensibilidade probabilísticas (PSA). Nessas análises, os parâmetros foram amostrados a partir de distribuições de probabilidade previamente definidas, utilizando-se simulações de Monte Carlo de segunda ordem com 1.000 iterações. Os resultados da PSA foram apresentados por meio de gráficos de dispersão no plano de custo-utilidade. Todas as análises foram implementadas em planilhas do Microsoft Excel®, com uso de programação em Visual Basic for Applications (VBA).

## **6.3 Resultados**

### **6.3.1 Análise de custo-utilidade: ACTONEL® CHRONOS (risedronato GR) vs. risedronato IR**

Os resultados da análise de custo-utilidade estão apresentados na Tabela 22.

**Tabela 22. Resultados da análise de custo-utilidade de ACTONEL® CHRONOS (risedronato GR) vs. risedronato IR.**

| Parâmetros      | ACTONEL® CHRONOS<br>(risedronato GR) | Risedronato IR | Incremental   |
|-----------------|--------------------------------------|----------------|---------------|
| Custo total     | R\$ 28.131,16                        | R\$ 24.391,21  | R\$ 3.739,95  |
| QALY Total      | 8,6995                               | 8,5249         | 0,1747        |
| RCUI (R\$/QALY) |                                      |                | R\$ 21.410,59 |

Fonte: elaboração própria. Risedronato GR: ACTONEL® CHRONOS (risedronato sódico) comprimido 35 mg de liberação retardada (gastroresistente). Risedronato IR: Risedronato sódico (comprimido revestido). QALY: Anos de vida ajustados pela qualidade.

A análise de custo-utilidade comparando ACTONEL® CHRONOS (risedronato sódico) comprimido 35 mg de liberação retardada (gastroresistente) com risedronato sódico (comprimido revestido) demonstrou superioridade clínica e incremento de custos associadas ao uso da tecnologia proposta. O custo total acumulado ao longo do horizonte do modelo foi de R\$ 28.131,16 para ACTONEL® CHRONOS (risedronato sódico) comprimido 35 mg de liberação retardada (gastroresistente), em comparação a R\$ 24.391,21 para risedronato sódico (comprimido revestido), resultando em um incremento de R\$ 3.739,95 por paciente tratado.

No que se refere aos desfechos de efetividade, ACTONEL® CHRONOS (risedronato sódico) comprimido 35 mg de liberação retardada (gastroresistente) apresentou ganho incremental de qualidade de vida, com QALY total de 8,6995 frente a 8,5249 observado com risedronato sódico (comprimido revestido), o que corresponde a incremento de 0,1747 QALYs por paciente ao longo do período avaliado.

A incorporação de ACTONEL® CHRONOS (risedronato sódico) comprimido 35 mg de liberação retardada (gastroresistente) quando comparada a risedronato sódico (comprimido revestido) demonstrou uma RCUI de R\$ 21.410,59 por QALY. Vale pontuar que de acordo com as diretrizes de limiar de custo-efetividade, podemos então concluir que ACTONEL® CHRONOS (risedronato sódico) comprimido 35 mg de liberação retardada (gastroresistente) se mostrou uma opção custo-efetiva frente a risedronato sódico (comprimido revestido).

### 6.3.2 Análise de custo-utilidade: ACTONEL® CHRONOS (risedronato GR) vs. alendronato

Os resultados da análise de custo-utilidade estão apresentados na Tabela 23.

**Tabela 23. Resultados da análise de custo-utilidade de ACTONEL® CHRONOS (risedronato GR) vs. alendronato.**

| Parâmetros      | ACTONEL® CHRONOS<br>(risedronato GR) | Alendronato   | Incremental  |
|-----------------|--------------------------------------|---------------|--------------|
| Custo total     | R\$ 28.131,16                        | R\$ 23.907,05 | R\$ 4.224,10 |
| QALY Total      | 8,6995                               | 8,5116        | 0,1880       |
| RCUI (R\$/QALY) | R\$ 3.295,16                         |               |              |

Fonte: elaboração própria. Risedronato GR: ACTONEL® CHRONOS (risedronato sódico) comprimido 35 mg de liberação retardada (gastroresistente). QALY: Anos de vida ajustados pela qualidade.

A análise de custo-utilidade comparando ACTONEL® CHRONOS (risedronato sódico) comprimido 35 mg de liberação retardada (gastroresistente) com alendronato também demonstrou superioridade clínica e incremento de custos associadas ao uso da tecnologia proposta. O custo total acumulado ao longo do horizonte do modelo foi de R\$ 28.131,16 para ACTONEL® CHRONOS (risedronato sódico) comprimido 35 mg de liberação retardada (gastroresistente), em comparação a R\$ 23.907,05 para alendronato, resultando em um incremento de R\$ 4.224,10 por paciente tratado.

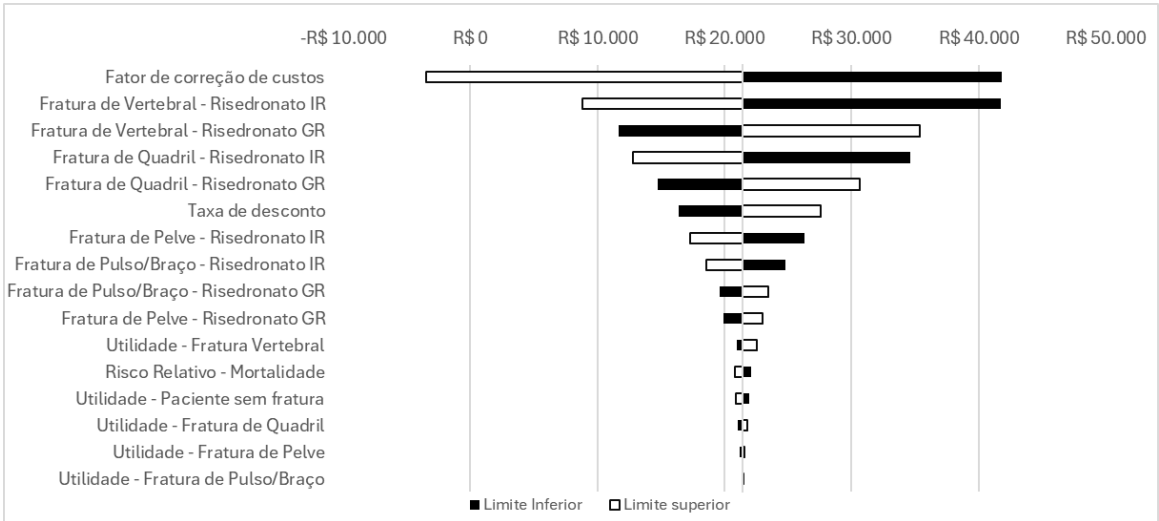
No que se refere aos desfechos de efetividade, ACTONEL® CHRONOS (risedronato sódico) comprimido 35 mg de liberação retardada (gastroresistente) apresentou ganho incremental de qualidade de vida, com QALY total de 8,6995 frente a 8,5116 observado com alendronato, o que corresponde a incremento de 0,1880 QALYs por paciente ao longo do período avaliado.

A incorporação de ACTONEL® CHRONOS (risedronato sódico) comprimido 35 mg de liberação retardada (gastroresistente) quando comparada a alendronato demonstrou uma RCUI de R\$ 22.470,84 por QALY. Vale pontuar que de acordo com as diretrizes de limiar de custo-efetividade, podemos então concluir que ACTONEL® CHRONOS (risedronato sódico) comprimido 35 mg de liberação retardada (gastroresistente) se mostrou uma opção custo-efetiva frente ao alendronato.

6.3.3 Análise de sensibilidade determinística (DSA)

Os resultados da DSA para a comparação de risedronato GR vs. risedronato IR estão apresentados na Tabela 24.

Tabela 24. Diagrama de tornado – risedronato GR vs. risedronato IR.



Fonte: Elaboração própria. Risedronato GR: ACTONEL® CHRONOS (risedronato sódico) comprimido 35 mg de liberação retardada (gastroresistente). Risedronato IR: Risedronato sódico (comprimido revestido).

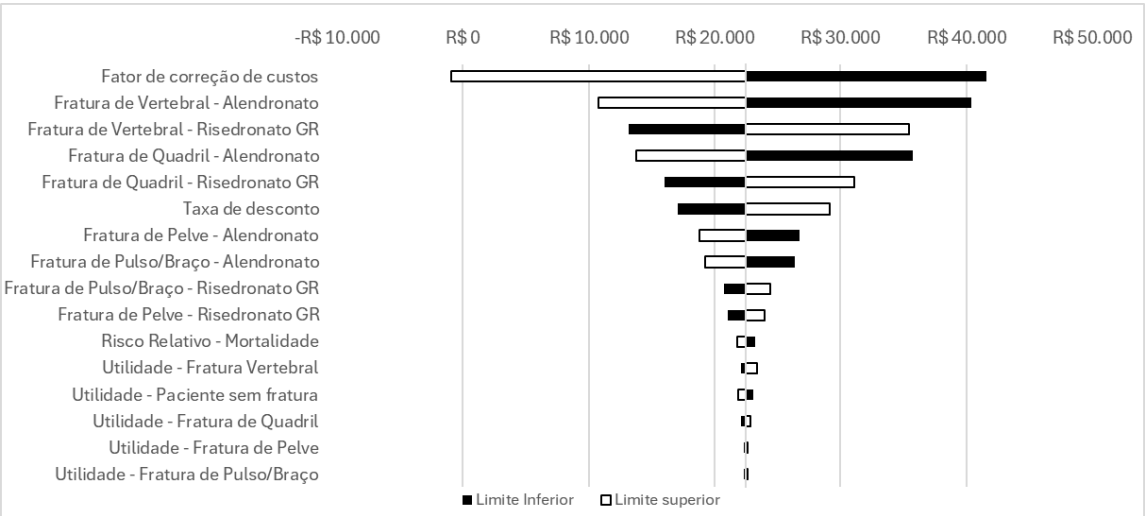
A análise de sensibilidade determinística univariada demonstrou que os resultados do modelo são majoritariamente influenciados por parâmetros de custo e de efetividade clínica associados ao uso de risedronato sódico. O fator de correção de custos foi o principal direcionador da variabilidade, apresentando a maior amplitude de impacto sobre o resultado incremental. Em seguida, destacam-se os parâmetros relacionados às fraturas vertebrais associadas ao risedronato sódico (comprimido revestido) e ao ACTONEL® CHRONOS (risedronato sódico) comprimido de 35 mg de liberação retardada (gastroresistente), que também exercem influência substancial, seguidos pelas fraturas de quadril e pela taxa de desconto, todos com impacto relevante no desfecho econômico.

Por outro lado, os parâmetros associados a fraturas de pelve e de pulso/braço relacionados às duas apresentações do risedronato apresentaram impacto limitado, enquanto as variáveis de utilidade dos estados de saúde e o risco relativo de mortalidade tiveram influência marginal sobre os resultados. De forma geral, a análise indica que a incerteza do modelo está concentrada

nos parâmetros de custo e efetividade do tratamento, sem evidência de alterações relevantes decorrentes da variação isolada dos demais parâmetros, o que sugere consistência dos resultados frente às principais fontes de incerteza avaliadas.

Os resultados da DSA para a comparação de risedronato GR vs. alendronato estão apresentados na Tabela 25.

**Tabela 25. Diagrama de tornado – risedronato GR vs. alendronato.**



Fonte: elaboração própria. Risedronato GR: ACTONEL® CHRONOS (risedronato sódico) comprimido 35 mg de liberação retardada (gastroresistente).

A análise de sensibilidade determinística univariada demonstra que os resultados do modelo são predominantemente influenciados por parâmetros de custo e de efetividade clínica associados ao uso de alendronato e do ACTONEL® CHRONOS (risedronato sódico) comprimido de 35 mg de liberação retardada (gastroresistente). O fator de correção de custos permanece como o principal direcionador da variabilidade, apresentando a maior amplitude de impacto sobre o resultado incremental.

Na sequência, destacam-se os parâmetros relacionados às fraturas vertebrais, tanto para o alendronato quanto para o ACTONEL® CHRONOS, que exercem influência expressiva sobre o desfecho. As fraturas de quadril também apresentam impacto relevante para ambas as alternativas terapêuticas, seguidas pela taxa de desconto, que se mantém como um importante determinante econômico do modelo.

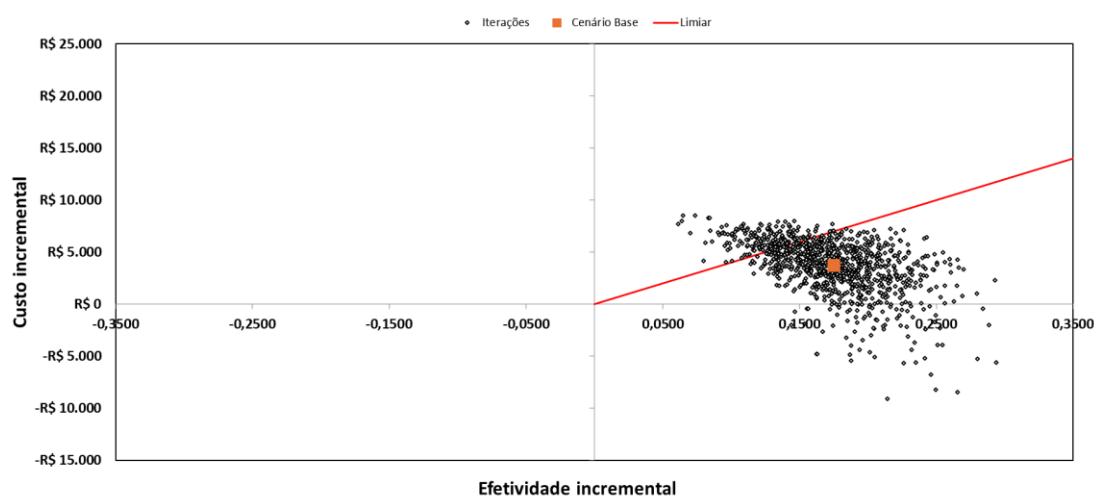
Os parâmetros associados a fraturas de pelve e de pulso/braço, para ambas as tecnologias, apresentam impacto reduzido sobre o resultado incremental. De forma semelhante, as variáveis de utilidade dos estados de saúde e o risco relativo de mortalidade demonstram influência marginal, com variações próximas ao valor de referência do modelo.

De maneira geral, os resultados indicam que a incerteza está concentrada nos parâmetros de custo e de efetividade relacionados às fraturas vertebrais e de quadril, sem evidência de alterações relevantes decorrentes da variação isolada dos demais parâmetros, o que sugere consistência dos resultados frente às principais fontes de incerteza avaliadas.

### 6.3.4 Análise de sensibilidade probabilística (PSA)

Os resultados da PSA entre risedronato GR vs. risedronato IR estão apresentados na Figura 5.

**Figura 5. Resultados da PSA entre risedronato GR vs. risedronato IR.**



Fonte: Elaboração própria.

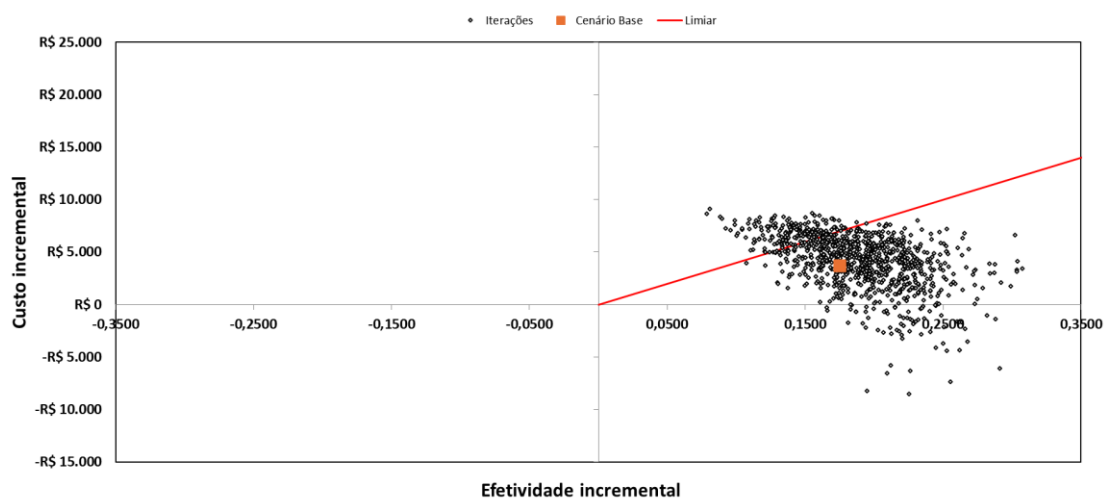
A análise de sensibilidade probabilística demonstra que a maioria das simulações se concentra no quadrante I do plano de custo-efetividade, indicando que a tecnologia avaliada está associada a maior efetividade e maior custo em comparação ao comparador. Especificamente, 91,8% das iterações foram observadas nesse quadrante, enquanto 8,2% situaram-se no quadrante IV, refletindo cenários em que a tecnologia apresenta menor custo e maior efetividade. Não foram observadas iterações nos quadrantes II e III.

O cenário base encontra-se no quadrante I, com ganho incremental de efetividade e aumento de custos, alinhado à distribuição central das simulações. A dispersão dos pontos sugere variabilidade moderada, porém concentrada em torno da média, sem evidência de cenários extremos predominantes.

Em relação ao limiar de disposição a pagar de R\$ 40.000 por QALY, observa-se que 17,50% das iterações ultrapassam esse valor, indicando que, embora a maior parte das simulações permaneça abaixo do limiar, existe uma proporção de incerteza em que a tecnologia não se apresenta custo-efetiva sob esse critério. Ainda assim, a predominância de resultados abaixo do limiar sugere uma probabilidade favorável de custo-efetividade na maior parte dos cenários simulados.

Os resultados da PSA entre risedronato GR vs. alendronato estão apresentados na Figura 6.

**Figura 6. Resultados da PSA entre risedronato GR vs. alendronato.**



Fonte: Elaboração própria.

A análise de sensibilidade probabilística demonstra que a maior parte das simulações se concentra no quadrante I do plano de custo-efetividade, indicando que a tecnologia avaliada está associada a maior efetividade e maior custo em relação ao comparador. Especificamente, 93,1% das iterações foram observadas nesse quadrante, enquanto 6,9% situaram-se no quadrante IV, representando cenários em que a tecnologia apresenta menor custo e maior efetividade. Não foram observadas iterações nos quadrantes II e III.

O cenário base encontra-se no quadrante I, com ganho incremental de efetividade acompanhado de aumento de custos, consistente com a distribuição central das simulações. A dispersão dos resultados indica variabilidade moderada, com concentração dos pontos em torno da média e sem predomínio de valores extremos.

Considerando o limiar de disposição a pagar de R\$ 40.000 por QALY, observa-se que 18,0% das iterações se encontram acima desse valor, indicando que, embora a maioria das simulações permaneça abaixo do limiar, há uma parcela de incerteza em que a tecnologia não se apresenta custo-efetiva sob esse critério. Ainda assim, a predominância de resultados abaixo do limiar sugere uma probabilidade global favorável de custo-efetividade na maior parte dos cenários avaliados.



## 7. Impacto orçamentário

### 7.1 Introdução

Foi realizada uma análise de impacto orçamentário de ACTONEL® CHRONOS (risedronato sódico) comprimido 35 mg de liberação retardada (gastroresistente) no tratamento de mulheres com osteoporose e com idade  $\geq 70$  anos.

Com o objetivo de aumentar a transparência do estudo proposto, os principais aspectos foram avaliados conforme *checklist* da *Consolidates Health Economic Evaluation Reporting Standards 2022* (CHEERS 2022) (51) e a Tabela 26 apresenta as principais características do estudo desenvolvido.

**Tabela 26. Características da análise de impacto orçamentário.**

|                                 |                                                                                                 |
|---------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>População-alvo</b>           | Mulheres com osteoporose e idade $\geq 70$ anos.                                                |
| <b>Perspectiva da análise</b>   | Sistema Único de Saúde                                                                          |
| <b>Intervenção</b>              | ACTONEL® CHRONOS (risedronato sódico) comprimido 35mg de liberação retardada (gastroresistente) |
| <b>Comparadores</b>             | Risedronato sódico (comprimido revestido) e alendronato de sódio                                |
| <b>Horizonte temporal</b>       | 5 anos                                                                                          |
| <b>Taxa de desconto</b>         | Não se aplica                                                                                   |
| <b>Estimativa de custos</b>     | Foram considerados os custos médicos diretos                                                    |
| <b>Moeda</b>                    | Real (R\$)                                                                                      |
| <b>Tipo de modelagem</b>        | Impacto orçamentário                                                                            |
| <b>Análise de sensibilidade</b> | Análise de cenários                                                                             |

Fonte: Elaboração própria.

### 7.2 Métodos

#### 7.2.1 População alvo

A população-alvo considerada na análise de custo-utilidade inclui mulheres com osteoporose e idade  $\geq 70$  anos.

### **7.2.2 Intervenção**

A intervenção considerada na avaliação econômica foi o ACTONEL® CHRONOS (risedronato sódico) comprimido 35 mg de liberação retardada (gastroresistente).

### **7.2.3 Comparadores**

Como comparadores, o modelo considerou os dois medicamentos atualmente disponíveis para o tratamento da população de interesse, sendo o risedronato sódico (comprimido revestido) e alendronato de sódio.

### **7.2.4 Perspectiva**

O modelo foi desenvolvido sob a perspectiva do SUS, considerando exclusivamente os custos diretos relacionados à assistência médica prestada pelo SUS.

### **7.2.5 Horizonte temporal**

O modelo considerou o horizonte temporal de cinco anos, conforme diretrizes metodológicas brasileiras de análise de impacto orçamentário. (60)

### **7.2.6 Taxa de desconto**

Não foram aplicadas taxas de desconto, conforme preconizado nas Diretrizes Metodológicas para Análise de Impacto Orçamentário, publicado pelo Ministério da Saúde. (60)

### **7.2.7 População elegível**

A população elegível foi estimada a partir de parâmetros epidemiológicos. A metodologia empregada foi bastante simples. A população inicia com o número de mulheres de idade  $\geq 70$  anos reportado pelo IBGE e em seguida é aplicado um valor de 2,4%, referente ao percentual de mulheres idosas que possuem osteoporose e utilizam o SUS. (61) Esse valor foi utilizado anteriormente pela CONITEC e foi obtido pela identificação do número de usuários do

Componente Especializado da Assistência farmacêutica com osteoporose através da Sala Aberta de Inteligência em Saúde.

Os números de pacientes elegíveis ao tratamento estão apresentados na Tabela 27.

**Tabela 27. População elegível considerada no impacto orçamentário.**

| Parâmetros         | 2026      | 2027       | 2028       | 2029       | 2030       |
|--------------------|-----------|------------|------------|------------|------------|
| Mulheres ≥ 70 anos | 9.681.786 | 10.100.032 | 10.532.605 | 10.980.494 | 11.443.745 |
| % Osteoporose      | 2,40%     | 2,40%      | 2,40%      | 2,40%      | 2,40%      |
| População elegível | 232.363   | 242.401    | 252.783    | 263.532    | 274.650    |

Fonte: elaboração própria.

**7.2.8 Dados de custo**

Os dados de custo utilizados no modelo de impacto orçamentário foram derivados diretamente da análise de custo-utilidade previamente descrita, assegurando consistência metodológica entre as avaliações econômicas apresentadas. Dessa forma, os custos considerados compreendem tanto os valores associados ao tratamento farmacológico quanto aqueles relacionados ao manejo clínico das fraturas osteoporóticas.

Essa abordagem permite que os benefícios clínicos estimados na análise de custo-utilidade, especialmente a redução prevista na incidência de fraturas, sejam refletidos na análise de impacto orçamentário por meio das diferenças de custo acumuladas entre as alternativas.

Os custos anuais estimados para cada tratamento utilizado no modelo estão apresentados na Tabela 28.

**Tabela 28. Custos considerados no modelo de impacto orçamentário.**

| Ano de tratamento | Risedronato GR | Risedronato IR | Alendronato  |
|-------------------|----------------|----------------|--------------|
| Ano 1             | R\$ 2.138,07   | R\$ 1.507,30   | R\$ 1.456,48 |
| Ano 2             | R\$ 2.728,42   | R\$ 2.434,57   | R\$ 2.392,00 |
| Ano 3             | R\$ 2.674,33   | R\$ 2.384,17   | R\$ 2.342,25 |
| Ano 4             | R\$ 2.616,19   | R\$ 2.330,05   | R\$ 2.288,83 |
| Ano 5             | R\$ 2.552,88   | R\$ 2.271,18   | R\$ 2.230,73 |

Fonte: elaboração própria. Risedronato GR: ACTONEL® CHRONOS (risedronato sódico) comprimido 35 mg de liberação retardada (gastroresistente). Risedronato IR: Risedronato sódico (comprimido revestido).

#### **7.2.9 Market-share**

Para a projeção do cenário atual de utilização de tratamentos para osteoporose no SUS, assumiu-se que o alendronato detém aproximadamente 85% de participação de mercado, enquanto o risedronato IR corresponde aos 15% restantes.

No cenário proposto de incorporação, considerou-se que ACTONEL® CHRONOS (risedronato sódico 35 mg de liberação retardada) iniciaria sua participação com 5% no primeiro ano, com incremento anual de 5 pontos percentuais, alcançando 25% de market-share ao final do horizonte de análise. Esse ganho progressivo de participação ocorre de forma proporcional à redução de market-share dos comparadores existentes, assumindo substituição gradual no padrão terapêutico vigente.

A Tabela 29, apresenta os valores de market-share utilizados no modelo para o cenário proposto.

**Tabela 29. Market-share cenário proposto.**

| Ano  | Risedronato GR | Risedronato IR | Alendronato |
|------|----------------|----------------|-------------|
| 2026 | 5%             | 14,25%         | 80,75%      |
| 2027 | 10%            | 13,50%         | 76,50%      |
| 2028 | 15%            | 12,75%         | 72,25%      |
| 2029 | 20%            | 12,00%         | 68,00%      |
| 2030 | 25%            | 11,25%         | 63,75%      |

Fonte: elaboração própria. Risedronato GR: ACTONEL® CHRONOS (risedronato sódico) comprimido 35 mg de liberação retardada (gastroresistente). Risedronato IR: Risedronato sódico (comprimido revestido).

## 7.3 Resultados

### 7.3.1 Impacto orçamentário – cenário base

Os resultados da análise de impacto orçamentário estão apresentados na Tabela 30.

**Tabela 30. Resultados da análise de impacto orçamentário (R\$).**

| Cenários          | 2026        | 2027        | 2028        | 2029        | 2030        | Total         |
|-------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|---------------|
| Cenário atual     | 340.202.490 | 571.991.494 | 584.987.786 | 597.488.414 | 609.225.765 | 2.703.895.949 |
| Cenário projetado | 348.032.712 | 581.918.491 | 599.370.785 | 616.935.733 | 634.475.927 | 2.780.733.647 |
| Incremental       | 7.830.222   | 9.926.996   | 14.382.999  | 19.447.319  | 25.250.162  | 76.837.698    |

Fonte: elaboração própria.

No cenário atual, sem a incorporação da nova tecnologia, o custo total acumulado ao longo do período analisado é de R\$ 2.703.895.949. Quando o modelo incorpora ACTONEL® CHRONOS e aplica as premissas de participação de mercado previamente descritas, o custo total projetado reduz-se para R\$ 2.780.733.647.

Essa diferença resulta em impacto orçamentário incremental de R\$ 76.837.698 ao longo dos cinco anos avaliados, indicando incremento de custos ao sistema público de saúde caso a tecnologia seja incorporada.

### 7.3.2 Impacto orçamentário – Análise de cenários

Com o objetivo de explorar a incerteza associada à evolução da participação de mercado (market share), uma análise de cenários foi desenvolvida. Foram definidos cenários alternativos ao caso-base, variando-se exclusivamente a taxa de difusão de ACTONEL® CHRONOS (risedronato sódico 35 mg de liberação retardada), mantendo-se constantes os demais parâmetros do modelo.

- **Difusão moderada:** Cenário onde ACTONEL® CHRONOS (risedronato sódico 35 mg de liberação retardada) inicia com 20% de participação de mercado (2026), com aumento gradual de 10% ao ano, chegando ao quinto ano com 60% de participação (2030).

- **Difusão acelerada:** Cenário onde ACTONEL® CHRONOS (risedronato sódico 35 mg de liberação retardada) inicia com 40% de participação de mercado (2026), com aumento gradual de 15% ao ano, chegando ao quinto ano com 100% de participação (2030).

Os resultados dos cenários estão apresentados a seguir.

**Tabela 31. Resultados da análise de impacto orçamentário – Difusão moderada (R\$).**

| Cenários          | 2026        | 2027        | 2028        | 2029        | 2030        | Total         |
|-------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|---------------|
| Cenário atual     | 340.202.490 | 571.991.494 | 584.987.786 | 597.488.414 | 609.225.765 | 2.703.895.949 |
| Cenário projetado | 371.523.379 | 589.874.882 | 612.805.166 | 637.186.599 | 663.215.231 | 2.874.605.257 |
| Incremental       | 31.320.889  | 17.883.388  | 27.817.380  | 39.698.185  | 53.989.466  | 170.709.308   |

Fonte: elaboração própria.

**Tabela 32. Resultados da análise de impacto orçamentário – Difusão acelerada.**

| <b>Cenários</b>          | <b>2026</b>       | <b>2027</b>       | <b>2028</b>       | <b>2029</b>       | <b>2030</b>       | <b>Total</b>       |
|--------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|--------------------|
| <b>Cenário atual</b>     | 340.202.490       | 571.991.494       | 584.987.786       | 597.488.414       | 609.225.765       | 2.703.895.949      |
| <b>Cenário projetado</b> | 402.844.267       | 601.535.090       | 630.106.084       | 661.499.948       | 696.253.763       | 2.992.239.151      |
| <b>Incremental</b>       | <b>62.641.778</b> | <b>29.543.595</b> | <b>45.118.298</b> | <b>64.011.534</b> | <b>87.027.997</b> | <b>288.343.202</b> |

Fonte: elaboração própria.

No cenário de difusão moderada, observa-se impacto orçamentário incremental positivo ao, indicando potencial incremento para o sistema de saúde após o primeiro ano de incorporação. O incremento total acumulado em cinco anos para este cenário foi de R\$ 170.709.308.

No cenário de difusão acelerada, o padrão observado é semelhante, porém com maior magnitude de impacto econômico. O incremento total acumulado em cinco anos foi de R\$ 288.343.202.

Os resultados indicam que, independentemente do cenário de difusão considerado, a incorporação de ACTONEL® CHRONOS (risedronato sódico 35 mg de liberação retardada) tende a gerar um incremento orçamentário. Observa-se que cenários com maior velocidade de adoção estão associados a maior incremento de custos acumulados, sugerindo sensibilidade relevante do modelo à taxa de incorporação da tecnologia.

## 8. Considerações finais

Foi conduzida uma revisão sistemática da literatura com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança de ACTONEL® CHRONOS (risedronato sódico) comprimido 35 mg de liberação retardada (gastroresistente) no tratamento de mulheres com osteoporose e com idade  $\geq 70$  anos quando comparado a risedronato sódico (comprimido revestido) e alendronato de sódio. Foi incluído um estudo observacional retrospectivo. (48)

Esse estudo publicado por Eisman *et al.*, 2023 (48) avaliou os dados de mulheres com  $\geq 60$  anos e com osteoporose e comparou dados de risedronato de liberação retardada (gastroresistente) a risedronato de liberação imediata e alendronato para o desfecho de fraturas. Esse estudo apresentou uma análise específica frente aos dois comparadores para o subgrupo de pacientes com  $\geq 70$  anos, o que o tornou elegível para a presente revisão sistemática. (48)

Considerando a população de interesse, na análise não ajustada, o uso de risedronato de liberação retardada (gastroresistente) levou a uma redução numérica na frequência de fraturas em todos os locais avaliados frente a ambos os comparadores. Já na análise ajustada, observou-se que o uso de risedronato de liberação retardada (gastroresistente) apresentou risco significativamente menor de fraturas em qualquer local e de fratura de pelve para as comparações com risedronato de liberação imediata e alendronato. Além disso, para a comparação com alendronato, risedronato de liberação retardada (gastroresistente) apresentou menor risco de fratura de punho/braço. Os autores concluíram que o uso de risedronato de liberação retardada (gastroresistente) levou a redução significativa do risco de fraturas em diversos sítios frente aos comparadores e que esse efeito é particularmente elevado em pacientes com idade  $\geq 70$  anos. (48)

É importante destacar que em estudo observacional retrospectivo, descrito como evidência adicional, conduzido em pacientes com faixa etária mais ampla e com um grupo de comparadores maior e agrupado, o benefício de risedronato de liberação retardada (gastroresistente) também foi observado para redução do risco de fraturas. (50)

Ainda, risedronato já é uma terapia presente no SUS para o tratamento da osteoporose, o que comprova sua eficácia e segurança. Entretanto, seu uso, assim como o de alendronato é limitado por questões relacionadas à adesão (principalmente pela complexidade da administração em jejum), o que prejudica sua eficácia. (8,9,29,30)

Dessa forma, conclui-se que risedronato de liberação retardada (gastrorresistente) é uma alternativa terapêutica eficaz segura e custo-efetiva para o tratamento de mulheres com osteoporose e com idade  $\geq 70$  anos no SUS.

ORION  
HEALTH

## 9. Referências bibliográficas

1. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention D and T. Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. JAMA: The Journal of the American Medical Association. 14 de fevereiro de 2001;285(6):785–95. doi:10.1001/jama.285.6.785
2. Porter JL, Varacallo MA. Osteoporosis [Internet]. 4 de agosto de 2023. PubMed PMID: 28722930.
3. Elias N, Ribeiro JEG, Campinho LA, Reis C, Elias LAMS, Labronici PJ. Review of Osteoporotic Fractures: Occurrence, Prevention, and Consequences. Rev Bras Ortop (Sao Paulo). 14 de abril de 2025;60(02):001–8. doi:10.1055/s-0044-1789220
4. Baccaro LF, Conde D, Costa-Paiva L, Pinto-Neto AM. The epidemiology and management of postmenopausal osteoporosis: a viewpoint from Brazil. Clin Interv Aging. março de 2015;583. doi:10.2147/CIA.S54614
5. Kanis JA, McCloskey E V., Johansson H, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. Osteoporosis International. 19 de janeiro de 2013;24(1):23–57. doi:10.1007/s00198-012-2074-y
6. Marinho BCG, Guerra LP, Drummond JB, Silva BC, Soares MMS. The burden of osteoporosis in Brazil. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia. julho de 2014;58(5):434–43. doi:10.1590/0004-2730000003203
7. Aziziyeh R, Amin M, Habib M, Garcia Perlaza J, Szafranski K, McTavish RK, et al. The burden of osteoporosis in four Latin American countries: Brazil, Mexico, Colombia, and Argentina. J Med Econ. 3 de julho de 2019;22(7):638–44. doi:10.1080/13696998.2019.1590843
8. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Osteoporose. PORTARIA CONJUNTA SAES/SECTICS Nº 22, DE 22 DE OUTUBRO DE 2025. Brasília; 2025.
9. Gold DT. Understanding Patient Compliance and Persistence with Osteoporosis Therapy. Drugs Aging. abril de 2011;28(4):249–55. doi:10.2165/11586880-000000000-00000

10. Pazianas M, Abrahamsen B, Ferrari S, Russell RG. Eliminating the need for fasting with oral administration of bisphosphonates. *Ther Clin Risk Manag.* outubro de 2013;395. doi:10.2147/TCRM.S52291
11. Weaver CM, Gordon CM, Janz KF, Kalkwarf HJ, Lappe JM, Lewis R, et al. The National Osteoporosis Foundation's position statement on peak bone mass development and lifestyle factors: a systematic review and implementation recommendations. *Osteoporosis International.* 8 de abril de 2016;27(4):1281–386. doi:10.1007/s00198-015-3440-3
12. Li L, Wang Z. Ovarian Aging and Osteoporosis. *Em.* 2018. p. 199–215. doi:10.1007/978-981-13-1117-8\_13
13. Gao S, Zhao Y. Quality of life in postmenopausal women with osteoporosis: a systematic review and meta-analysis. *Quality of Life Research.* 16 de junho de 2023;32(6):1551–65. doi:10.1007/s11136-022-03281-1
14. Salari N, Ghasemi H, Mohammadi L, Behzadi M hasan, Rabieenia E, Shohaimi S, et al. The global prevalence of osteoporosis in the world: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *J Orthop Surg Res.* 17 de outubro de 2021;16(1):609. doi:10.1186/s13018-021-02772-0
15. Xiao PL, Cui AY, Hsu CJ, Peng R, Jiang N, Xu XH, et al. Global, regional prevalence, and risk factors of osteoporosis according to the World Health Organization diagnostic criteria: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporosis International.* 10 de outubro de 2022;33(10):2137–53. doi:10.1007/s00198-022-06454-3
16. World Health Organization. WHO SCIENTIFIC GROUP ON THE ASSESSMENT OF OSTEOPOROSIS AT PRIMARY HEALTH CARE LEVEL. 2007.
17. Pinheiro MM, Reis Neto ET dos, Machado FS, Omura F, Yang JHK, Szejnfeld J, et al. Risk factors for osteoporotic fractures and low bone density in pre and postmenopausal women. *Rev Saude Publica.* junho de 2010;44(3):479–85. doi:10.1590/S0034-89102010000300011
18. International Osteoporosis Foundation. SOLUTIONS FOR FRACTURE PREVENTION IN BRAZIL. 2024.

19. Johnell O, Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporosis International*. 19 de outubro de 2006;17(12):1726–33. doi:10.1007/s00198-006-0172-4
20. Endarti D, Kristina SA, Noorizzati R, Nugraha AE, Maharani F, Putri KA, et al. COMPARISON OF EQ-5D-3L AND EQ-5D-5L FOR HEALTH-RELATED QUALITY OF LIFE MEASUREMENT IN INDONESIAN POPULATION WITH SEVERAL CONDITIONS. *International Research Journal Of Pharmacy*. 6 de setembro de 2019;10(8):25–31. doi:10.7897/2230-8407.1008241
21. Bagattini ÂM, Camey SA, Miguel SR, Andrade MV, de Souza Noronha KVM, de C. Teixeira MA, et al. Electronic Version of the EQ-5D Quality-of-Life Questionnaire: Adaptation to a Brazilian Population Sample. *Value Health Reg Issues*. dezembro de 2018;17:88–93. doi:10.1016/j.vhri.2017.11.002
22. Amphansap T, Sujarekul P. Quality of life and factors that affect osteoporotic hip fracture patients in Thailand. *Osteoporos Sarcopenia*. dezembro de 2018;4(4):140–4. doi:10.1016/j.afos.2018.11.082
23. Gold DT, Williams SA, Weiss RJ, Wang Y, Watkins C, Carroll J, et al. Impact of fractures on quality of life in patients with osteoporosis: a US cross-sectional survey. *J Drug Assess*. 1º de janeiro de 2019;8(1):175–83. doi:10.1080/21556660.2019.1677674
24. Lopes JB, Fung LK, Cha CC, Gabriel GM, Takayama L, Figueiredo CP, et al. The impact of asymptomatic vertebral fractures on quality of life in older community-dwelling women: the São Paulo Ageing & Health Study. *Clinics*. 2012;67(12):1401–6. doi:10.6061/clinics/2012(12)09
25. Liang H, Chen S, Shi M, Xu J, Zhao C, Yang B, et al. Global epidemiology and burden of osteoporosis among postmenopausal women: insights from the Global Burden of Disease Study 2021. *npj Aging*. 1º de setembro de 2025;11(1):78. doi:10.1038/s41514-025-00269-2
26. 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*. 20 de dezembro de 2021;13(3):288–99. doi:10.21115/JBES.v13.n3.p288-99

27. Zielińska M, Garbacz G, Sczodrok J, Voelkel A. The Effects of Various Food Products on Bisphosphonate's Availability. *Pharmaceutics*. 27 de março de 2022;14(4):717. doi:10.3390/pharmaceutics14040717
28. Lin JH. Bisphosphonates: A review of their pharmacokinetic properties. *Bone*. fevereiro de 1996;18(2):75–85. doi:10.1016/8756-3282(95)00445-9
29. Fatoye F, Smith P, Gebrye T, Yeowell G. Real-world persistence and adherence with oral bisphosphonates for osteoporosis: a systematic review. *BMJ Open*. 14 de abril de 2019;9(4):e027049. doi:10.1136/bmjopen-2018-027049
30. Hiligsmann M, Rabenda V, Bruyère O, Reginster JY. The clinical and economic burden of non-adherence with oral bisphosphonates in osteoporotic patients. *Health Policy (New York)*. julho de 2010;96(2):170–7. doi:10.1016/j.healthpol.2010.01.014
31. 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*. maio de 2020;26:1–46. doi:10.4158/GL-2020-0524SUPPL
32. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Consulta- Detalhe do Produto: ACTONEL [Internet]. 2026 [citado 8 de dezembro de 2025]. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/3894437?nomeProduto=actonel>
33. THERAMEX FARMACÊUTICA LTDA. ACTONEL® CHRONOS [Bula]. 2026. p. 31.
34. European Medicines Agency. risedronate: List of nationally authorised medicinal products - PSUSA/00002648/202103 [Internet]. 2021 [citado 8 de dezembro de 2025]. Disponível em: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/psusa/risedronate-list-nationally-authorised-medicinal-products-psusa-00002648-202103\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/psusa/risedronate-list-nationally-authorised-medicinal-products-psusa-00002648-202103_en.pdf)
35. US Food and Drug administration (FDA). RISEDRONATE SODIUM - 203217 [Internet]. 2015 [citado 8 de dezembro de 2025]. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=203217>

36. US Food and Drug administration (FDA). ACTONEL® (risedronate sodium) tablets, for oral use [Internet]. 2019 [citado 8 de dezembro de 2025]. p. 43. Disponível em: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2019/020835s052lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/020835s052lbl.pdf)
37. Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS). Risedronate sodium, tablets, 5mg Actonel®, tablet 35mg (enteric coated) Actonel EC®, tablet 150mg Actonel Once-a-Month® [Internet]. 2013 [citado 8 de dezembro de 2025]. Disponível em: <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2013-03/risedronate>
38. Pedro AO, Plapler PG, Szejnfeld VL, organizators. Manual brasileiro de osteoporose: orientações práticas para os profissionais de saúde. São Paulo: Clannad; 2021. 146 p.
39. Belfar Ltda. MINUSORB® (alendronato de sódio) [Bula]. 2022. p. 12.
40. EMS S/A. Risedronato sódico [Bula]. 2024.
41. Ministério da Saúde (Brasil). Secretária da Ciência-Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos. Brasília: Ministério da Saúde; 2021. 122 p.
42. 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. doi:10.1136/bmj.j4008
43. Higgins P, Savovic H, Page M, Sterne J. Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2) short version (CRIBSHEET). RoB 2.0 Development Group. 2019. 72 p.
44. 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. Ottawa, ON: Ottawa Hospital Research Institute; 2013. p. 4.
45. Sterne JA, 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. outubro de 2016;i4919. doi:10.1136/bmj.i4919
46. Tufanaru C, Munn Z, Aromataris, Campbell J, Hopp L. Chapter 3: Systematic reviews of effectiveness. Em: JBI Manual for Evidence Synthesis. 2020.

47. Moola S, Munn Z, Tufanaru C, Aromataris E, Sears K, Sfetcu R, et al. Chapter 7: Systematic reviews of etiology and risk. Em: Aromataris E MZ, organizador. JBI Manual for Evidence Synthesis. 2020.
48. Eisman JA, Cortet B, Boolell M, Ionescu-Iltu R, Vekeman F, Heroux J, et al. Fracture risk in women with osteoporosis initiated on gastro-resistant risedronate versus immediate release risedronate or alendronate: a claims data analysis in the USA. *Osteoporosis International*. 6 de maio de 2023;34(5):977–91. doi:10.1007/s00198-022-06627-0
49. Schünemann HJ, Cuello C, Akl EA, Mustafa RA, Meerpohl JJ, Thayer K, et al. GRADE guidelines: 18. How ROBINS-I and other tools to assess risk of bias in nonrandomized studies should be used to rate the certainty of a body of evidence. *J Clin Epidemiol*. julho de 2019;111:105–14. doi:10.1016/j.jclinepi.2018.01.012
50. Thomasius F, Palacios S, Alam A, Boolell M, Vekeman F, Gauthier G. Fracture rates and economic outcomes in patients with osteoporosis prescribed risedronate gastro-resistant versus other oral bisphosphonates: a claims data analysis. *Osteoporosis International*. 6 de janeiro de 2022;33(1):217–28. doi:10.1007/s00198-021-06108-w
51. Husereau D, Drummond M, Augustovski F, de Bekker-Grob E, Briggs AH, Carswell C, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) 2022 Explanation and Elaboration: A Report of the ISPOR CHEERS II Good Practices Task Force. *Value Health*. janeiro de 2022;25(1):10–31. doi:10.1016/j.jval.2021.10.008 PubMed PMID: 35031088.
52. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Ciência-Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde. 2º ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. 132 p.
53. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos, Saúde Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. O uso de limiares de custo-efetividade nas decisões em saúde - Proposta para as incorporações de tecnologias no Sistema Único de Saúde. 2021. p. 49.
54. Abimanyi-Ochom J, Watts JJ, Borgström F, Nicholson GC, Shore-Lorenti C, Stuart AL, et al. Changes in quality of life associated with fragility fractures: Australian arm of the International Cost and Utility Related to Osteoporotic Fractures Study (AusICUROS).

- Osteoporosis International. 17 de junho de 2015;26(6):1781–90. doi:10.1007/s00198-015-3088-z PubMed PMID: 25792491.
55. Svedbom A, Borgstöm F, Hernlund E, Ström O, Alekna V, Bianchi ML, et al. Quality of life for up to 18 months after low-energy hip, vertebral, and distal forearm fractures—results from the ICUROS. Osteoporosis International. 11 de março de 2018;29(3):557–66. doi:10.1007/s00198-017-4317-4
  56. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Tábuas Completas de Mortalidade [Internet]. 2024 [citado 18 de dezembro de 2025]. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9126-tabuas-completas-de-mortalidade.html>
  57. Brown JP, Adachi JD, Schemitsch E, Tarride JE, Brown V, Bell A, et al. Mortality in older adults following a fragility fracture: real-world retrospective matched-cohort study in Ontario. BMC Musculoskelet Disord. 1º de dezembro de 2021;22(1). doi:10.1186/s12891-021-03960-z PubMed PMID: 33485305.
  58. Ministério da Saúde (Brasil). Sistema BPS-Legado [Internet]. [citado 18 de dezembro de 2025]. Disponível em: <https://bps-legado.saude.gov.br/login.jsf>
  59. Ministério da Saúde (Brasil). Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED): Listas de Preços de Medicamentos [Internet]. 2025. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/cmed>
  60. Ministério da Saúde. (Brasil). Secretaria de Ciência- Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário: manual para o Sistema de Saúde do Brasil. Brasília: Ministério da Saúde; 2012. p. 76.
  61. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Ciência TI e IET e IEstratégicosCN de I de T no S (CONITEC). 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. Report.
  62. Lan Z, Lin X, Xue D, Yang Y, Saad M, Jin Q. Can Bisphosphonate Therapy Reduce Overall Mortality in Patients With Osteoporosis? A Meta-analysis of Randomized Controlled

Trials. Clin Orthop Relat Res. janeiro de 2025;483(1):91–101.  
doi:10.1097/CORR.0000000000003204

63. Beaudart C, Veronese N, Douchils J, Thiyagarajan JA, Bolzetta F, Albanese P, et al. PTH1 receptor agonists for fracture risk: a systematic review and network meta-analysis. Osteoporosis International. 6 de junho de 2025;36(6):951–67. doi:10.1007/s00198-025-07440-1

CONFIDENTIAL

# **ANEXO 1. DIÁRIO OFICIAL DA UNIÃO - PUBLICAÇÃO REGISTRO – ACTONEL® CHRONOS**

PDF anexado

PROTON  
HERAFT

**CONFIDENCIAL**

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas  
sem o consentimento expresso da Theramex.

ANEXO 2. PREÇO - ACTONEL® CHRONOS

|  <b>ANVISA</b><br>Agência Nacional de Vigilância Sanitária |                                                       | PREÇOS MÁXIMOS DE MEDICAMENTOS POR PRINCÍPIO ATIVO  |         |          |          |            |          |          |            |          |            |          |          |            |          | Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos<br>- CMED - |  |  |  |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|---------|----------|----------|------------|----------|----------|------------|----------|------------|----------|----------|------------|----------|------------------------------------------------------------|--|--|--|
| PREÇO FÁBRICA - PF (PREÇO PARA LABORATÓRIOS E DISTRIBUIDORES)                                                                               |                                                       |                                                     |         |          |          |            |          |          |            |          |            |          |          |            |          |                                                            |  |  |  |
| Publicada em 09/03/2026 12h30min.                                                                                                           |                                                       |                                                     |         |          |          |            |          |          |            |          |            |          |          |            |          |                                                            |  |  |  |
| GGREM                                                                                                                                       | Medicamento (Laboratório)                             | Apresentação                                        | CMED 0% | CMED 12% | CMED 17% | CMED 17.5% | CMED 18% | CMED 19% | CMED 19.5% | CMED 20% | CMED 20.5% | CMED 21% | CMED 22% | CMED 22.5% | CMED 23% |                                                            |  |  |  |
| Laboratório                                                                                                                                 |                                                       |                                                     | PF 0%   | PF 12%   | PF 17%   | PF 17.5%   | PF 18%   | PF 19%   | PF 19.5%   | PF 20%   | PF 21%     | PF 21%   | PF 22%   | PF 22.5%   | PF 23%   |                                                            |  |  |  |
| Disc. Just. Inv. Réc. CAP Reg. Preço ICMS25%                                                                                                |                                                       |                                                     | PMVG 0% | PMVG 12% | PMVG 17% | PMVG 17.5% | PMVG 18% | PMVG 19% | PMVG 19.5% | PMVG 20% | PMVG 21%   | PMVG 21% | PMVG 22% | PMVG 22.5% | PMVG 23% |                                                            |  |  |  |
| RISEDRONATO SÓDICO                                                                                                                          |                                                       |                                                     |         |          |          |            |          |          |            |          |            |          |          |            |          |                                                            |  |  |  |
| 538818100055303                                                                                                                             | RISEDRONEL<br>(LABORATÓRIO REGISTRO FARMACÉUTICO) CAP | 35 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 2                 | 70,23   | 79,81    | 84,81    | 85,13      | 85,60    | 86,70    | 87,24      | 87,79    | 88,34      | 88,90    | 90,00    | 90,62      | 91,21    |                                                            |  |  |  |
|                                                                                                                                             |                                                       |                                                     | 55,11   | 62,63    | 66,39    | 66,80      | 67,21    | 68,03    | 68,46      | 68,89    | 69,32      | 69,76    | 70,54    | 71,11      | 71,57    |                                                            |  |  |  |
| 538818100055403                                                                                                                             | RISEDRONEL<br>(LABORATÓRIO REGISTRO FARMACÉUTICO) CAP | 35 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 10                | 351,22  | 399,11   | 423,16   | 425,72     | 428,32   | 433,60   | 436,30     | 439,03   | 441,79     | 444,58   | 450,28   | 453,19     | 456,13   |                                                            |  |  |  |
|                                                                                                                                             |                                                       |                                                     | 279,60  | 313,19   | 332,09   | 334,09     | 336,10   | 340,24   | 342,37     | 344,51   | 346,67     | 348,84   | 351,03   | 353,23     | 355,47   |                                                            |  |  |  |
| 538818100055503                                                                                                                             | RISEDRONEL<br>(LABORATÓRIO REGISTRO FARMACÉUTICO) CAP | 35 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 12                | 421,47  | 478,94   | 507,80   | 510,87     | 513,99   | 520,33   | 523,01     | 526,54   | 530,10     | 533,51   | 540,35   | 543,83     | 547,36   |                                                            |  |  |  |
|                                                                                                                                             |                                                       |                                                     | 330,73  | 375,82   | 398,47   | 400,89     | 403,33   | 406,30   | 410,85     | 413,41   | 416,01     | 418,65   | 424,01   | 426,74     | 429,51   |                                                            |  |  |  |
| 538818100055603                                                                                                                             | RISEDRONEL<br>(LABORATÓRIO REGISTRO FARMACÉUTICO) CAP | 35 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 14                | 491,69  | 558,74   | 592,40   | 595,99     | 599,62   | 607,02   | 610,80     | 614,61   | 618,46     | 622,39   | 630,37   | 634,44     | 638,58   |                                                            |  |  |  |
|                                                                                                                                             |                                                       |                                                     | 385,83  | 438,44   | 464,86   | 467,87     | 470,52   | 476,33   | 479,30     | 482,28   | 485,32     | 488,39   | 494,65   | 497,85     | 501,08   |                                                            |  |  |  |
| 538818100055703                                                                                                                             | RISEDRONEL<br>(LABORATÓRIO REGISTRO FARMACÉUTICO) CAP | 35 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 16                | 561,94  | 638,57   | 677,64   | 681,14     | 685,29   | 693,76   | 698,06     | 702,43   | 706,84     | 711,32   | 720,44   | 725,08     | 729,79   |                                                            |  |  |  |
|                                                                                                                                             |                                                       |                                                     | 440,95  | 501,09   | 531,27   | 534,49     | 537,79   | 544,38   | 547,77     | 551,20   | 554,66     | 558,17   | 565,33   | 568,97     | 572,67   |                                                            |  |  |  |
| 538819030564203                                                                                                                             | RISEDRONEL<br>(LABORATÓRIO REGISTRO FARMACÉUTICO) CAP | 150 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 2                | 301,04  | 342,09   | 362,70   | 364,90     | 367,12   | 371,65   | 373,96     | 376,30   | 378,67     | 381,06   | 385,95   | 388,44     | 390,96   |                                                            |  |  |  |
|                                                                                                                                             |                                                       |                                                     | 236,23  | 266,44   | 284,61   | 286,34     | 288,08   | 291,63   | 293,45     | 295,28   | 297,14     | 299,02   | 302,86   | 304,81     | 306,79   |                                                            |  |  |  |
| 575821110001317                                                                                                                             | ACTONEL<br>(LABORATÓRIO REGISTRO FARMACÉUTICO) CAP    | 850 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC TRANS X 1          | 154,92  | 176,06   | 186,65   | 187,78     | 188,93   | 191,26   | 192,45     | 193,65   | 194,87     | 196,10   | 198,62   | 199,90     | 201,19   |                                                            |  |  |  |
|                                                                                                                                             |                                                       |                                                     | 121,57  | 138,15   | 146,46   | 147,35     | 148,25   | 150,06   | 151,02     | 151,96   | 152,91     | 153,86   | 155,06   | 156,06     | 157,87   |                                                            |  |  |  |
| 575821110001417                                                                                                                             | ACTONEL<br>(LABORATÓRIO REGISTRO FARMACÉUTICO) CAP    | 35 MG COM REV UB RETARD CT BL AL PLAS PVC TRANS X 4 | 161,23  | 183,22   | 194,25   | 195,43     | 196,62   | 199,05   | 200,29     | 201,54   | 202,81     | 204,09   | 205,71   | 206,94     | 209,39   |                                                            |  |  |  |
|                                                                                                                                             |                                                       |                                                     | 126,52  | 143,77   | 152,43   | 153,35     | 154,29   | 156,15   | 157,17     | 158,15   | 159,15     | 160,15   | 162,21   | 163,25     | 164,31   |                                                            |  |  |  |

## ANEXO 3. BASES DE DADOS PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

| Bases de Dados          | Endereço                                                                   | Acesso   |
|-------------------------|----------------------------------------------------------------------------|----------|
| <i>Cochrane Library</i> | <a href="http://www.thecochranelibrary.com">www.thecochranelibrary.com</a> | LIVRE    |
| PubMed                  | <a href="http://www.pubmed.gov">www.pubmed.gov</a>                         | LIVRE    |
| LILACS                  | <a href="http://www.bireme.br">www.bireme.br</a>                           | LIVRE    |
| EMBASE                  | <a href="http://www.embase.com">www.embase.com</a>                         | RESTRITO |

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

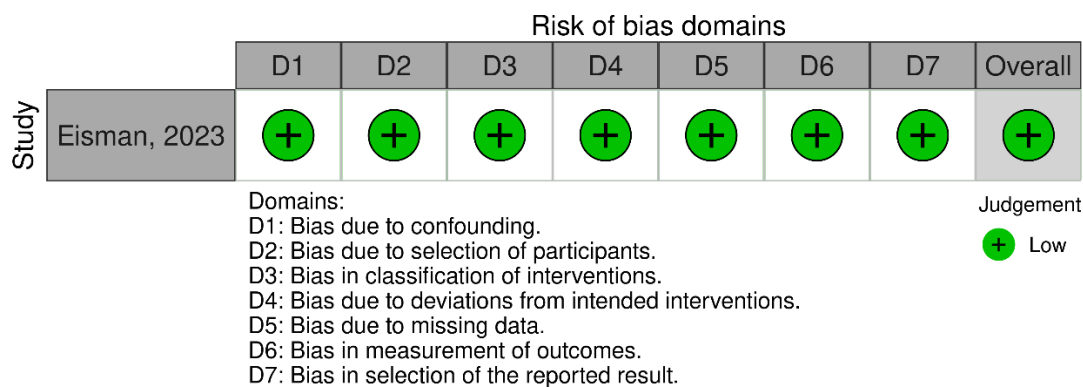
PROTON

# ANEXO 4. FICHAS DE AVALIAÇÃO DOS ESTUDOS ANALISADOS

A ferramenta ROBINS-I (45) é utilizada para avaliação de estudos não randomizados ou *quasi-randomizados* e inclui os seguintes domínios: viés devido a confundimento (*bias due to confounding*), viés na seleção dos participantes no estudo (*bias in selection of participants into the study*), viés na classificação das intervenções (*bias in classification of interventions*), viés devido a desvios das intervenções pretendidas (*deviations from intended interventions*), viés devido a dados faltantes (*bias due to missing data*), viés na mensuração de desfechos (*measurement of the outcomes*), viés na 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, moderado, grave ou crítico.

No estudo observacional conduzido Eisman *et al.*, 2023 (48), o risco de viés foi considerado baixo (Figura 7).

Figura 7. ROBINS-I para estudos não randomizados.



Fonte: Sterne, 2016. (45) ROBINS-I: *Risk Of Bias In Non-randomised Studies - of Interventions*.

# ANEXO 5. ESTUDOS EXCLUÍDOS

Durante leitura do título ou resumo, todos os estudos que não se enquadravam nos critérios de elegibilidade foram excluídos.

Os motivos para exclusão dos estudos lidos na íntegra estão apresentados na tabela abaixo.

| Autor                      | Ano  | Referência | Motivo da exclusão                                                                                                                     |
|----------------------------|------|------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. Thomasius <i>et al.</i> | 2023 | (50)       | População (inclui pacientes em diferentes idades e sem análise específica para o subgrupo de interesse) não está de acordo com a PICO. |
| 2. Lan <i>et al.</i>       | 2025 | (62)       | Intervenção (não é gastrorresistente) não está de acordo com a PICO.                                                                   |
| 3. Beaudart <i>et al.</i>  | 2025 | (63)       | Intervenção (não é gastrorresistente) não está de acordo com a PICO.                                                                   |

Fonte: elaboração própria.

ANEXO 6. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA – GRADE

| Certainty assessment                                       |                        |               |                |                    |            |                      | Certainty    |
|------------------------------------------------------------|------------------------|---------------|----------------|--------------------|------------|----------------------|--------------|
| Nº dos estudos                                             | Delineamento do estudo | Risco de viés | Inconsistência | Evidência indireta | Imprecisão | Outras considerações |              |
| Fraturas – <i>versus</i> risedronato de liberação imediata |                        |               |                |                    |            |                      |              |
| 1                                                          | Estudo observacional   | Não grave     | Não grave      | Não grave          | Não grave  | Nenhum               | ⊕⊕⊕⊕<br>Alta |
| Fraturas – <i>versus</i> alendronato                       |                        |               |                |                    |            |                      |              |
| 1                                                          | Estudo observacional   | Não grave     | Não grave      | Não grave          | Não grave  | Nenhum               | ⊕⊕⊕⊕<br>Alta |

Fonte: elaboração própria.



# ANEXO 7. MICROCUSTEIO

Custo Total Médio do Evento por Paciente

| Eventos                                                  | Tratamento Conservador | Tratamento Cirúrgico | % de tratamento conservador | Custos ponderados |
|----------------------------------------------------------|------------------------|----------------------|-----------------------------|-------------------|
| Fraturas de fêmur proximal (ou fraturas do quadril)      | -                      | R\$ 7.131,68         | -                           | R\$ 7.131,68      |
| Fraturas do terço distal do rádio (ou fraturas do punho) | R\$ 2.151,76           | R\$ 2.883,39         | 70%                         | R\$ 2.371,25      |
| Fraturas vertebrais                                      | R\$ 2.656,16           | R\$ 11.448,51        | 30%                         | R\$ 8.810,80      |

Microcusteios

I. Fraturas de fêmur proximal (ou fraturas do quadril)

| Parâmetros                                                          | % em uso | Quantidade | Custo unitário | Custo total         |
|---------------------------------------------------------------------|----------|------------|----------------|---------------------|
| Fratura de colo de fêmur (Artroplastia parcial de quadril)          | 15,48%   | 1          | R\$ 5.768,93   | R\$ 892,99          |
| Fratura de colo de fêmur (Artroplastia total primária do quadril nã | 19,71%   | 1          | R\$ 9.176,37   | R\$ 1.808,38        |
| Fratura de colo de fêmur (Artroplastia total primária cimentada di  | 7,00%    | 1          | R\$ 6.395,65   | R\$ 447,96          |
| Fratura transtrocanteriana                                          | 47,03%   | 1          | R\$ 3.982,81   | R\$ 1.872,93        |
| Fratura subtrocanterica                                             | 10,78%   | 1          | R\$ 3.471,42   | R\$ 374,36          |
| Complicações                                                        | 100,00%  | 1          | R\$ 244,83     | R\$ 244,83          |
| <b>Medicamentoso</b>                                                |          |            |                |                     |
| Ácido Zoledrônico 50mcg/mL x 100mL                                  | 93%      | 1          | R\$ 115,00     | R\$ 106,95          |
| Romosozumabe 90mg/mL x 1,17mL                                       | 7%       | 24         | R\$ 823,38     | R\$ 1.383,28        |
| <b>TOTAL</b>                                                        |          |            |                | <b>R\$ 7.131,68</b> |

I.a. Fratura de colo de fêmur (Artroplastia parcial de quadril)

| Parâmetros                                                     | % em uso | Quantidade | Custo unitário | Custo total         | Fonte          | Código         |
|----------------------------------------------------------------|----------|------------|----------------|---------------------|----------------|----------------|
| <b>Hospitalar</b>                                              |          |            |                |                     |                |                |
| Artroplastia parcial de quadril                                | 100,00%  | 1          | R\$ 4.435,21   | R\$ 4.435,21        | Tabnet, 2023   | 04.08.04.005-0 |
| Prótese parcial de quadril cimentada monobloco (tipo Thompson) | 100,00%  | 1          | R\$ 642,55     | R\$ 642,55          | SIGTAP 07/2025 | 07.02.03.122-4 |
| Cimento s/ antibiótico                                         | 100,00%  | 1          | R\$ 60,59      | R\$ 60,59           | SIGTAP 07/2025 | 07.02.03.138-0 |
| Restritor de cimento femoral/umeral                            | 100,00%  | 1          | R\$ 28,80      | R\$ 28,80           | SIGTAP 07/2025 | 07.02.03.125-9 |
| Fio de Kirchner                                                | 100,00%  | 2          | R\$ 13,00      | R\$ 26,00           | SIGTAP 07/2025 | 07.02.03.134-8 |
| Tomografia computadorizada quadril                             | 100,00%  | 1          | R\$ 86,75      | R\$ 86,75           | SIGTAP 07/2025 | 02.06.03.002-9 |
| Ressonância mgnética quadril                                   | 50,00%   | 1          | R\$ 268,75     | R\$ 134,38          | SIGTAP 07/2025 | 02.07.03.003-0 |
| <b>Ambulatorial</b>                                            |          |            |                |                     |                |                |
| Consultas em ambulatório                                       | 100,00%  | 6          | R\$ 10,00      | R\$ 60,00           | SIGTAP 07/2025 | 03.01.01.007-2 |
| Fisioterapia motora                                            | 100,00%  | 30         | R\$ 6,35       | R\$ 190,50          | SIGTAP 07/2025 | 03.02.05.001-9 |
| Radiografia de quadril                                         | 100,00%  | 2          | R\$ 7,77       | R\$ 15,54           | SIGTAP 07/2025 | 02.04.06.006-0 |
| Hemograma                                                      | 100,00%  | 1          | R\$ 4,11       | R\$ 4,11            | SIGTAP 07/2025 | 02.02.02.038-0 |
| Tomografia computadorizada quadril                             | 100,00%  | 1          | R\$ 86,75      | R\$ 86,75           | SIGTAP 07/2025 | 02.06.03.002-9 |
| Ressonância mgnética quadril                                   | 50,00%   | 1          | R\$ 268,75     | R\$ 134,38          | SIGTAP 07/2025 | 02.07.03.003-0 |
| <b>Medicamentoso</b>                                           |          |            |                |                     |                |                |
| Ácido Zoledrônico 4mg x 1                                      | 93%      | 1          | R\$ 115,00     | R\$ 106,95          | BPS SIASG      | BR0338411      |
| Romosozumabe 90mg/mL x 1,17mL                                  | 7%       | 24         | R\$ 823,38     | R\$ 1.383,28        | BPS SIASG      | BR0480015      |
| <b>TOTAL</b>                                                   |          |            |                | <b>R\$ 7.395,78</b> |                |                |

I.b. Fratura de colo de fêmur (Artroplastia total primária do quadril não cimentada/híbrida)

| Parâmetros                                                   | % em uso | Quantidade | Custo unitário | Custo total          | Fonte          | Código         |
|--------------------------------------------------------------|----------|------------|----------------|----------------------|----------------|----------------|
| <b>Hospitalar</b>                                            |          |            |                |                      |                |                |
| Artroplastia total primária de quadril não cimentada/híbrida | 100,00%  | 1          | R\$ 5.452,39   | R\$ 5.452,39         | Tabnet, 2023   | 04.08.04.009-2 |
| Componente femoral primário com fixação biológica            | 100,00%  | 1          | R\$ 1.671,60   | R\$ 1.671,60         | SIGTAP 07/2025 | 07.02.03.022-8 |
| Componente acetabular de polietileno de fixação biológica    | 100,00%  | 1          | R\$ 372,78     | R\$ 372,78           | SIGTAP 07/2025 | 07.02.03.059-7 |
| Parafuso para componente acetabular                          | 100,00%  | 3          | R\$ 109,67     | R\$ 329,01           | SIGTAP 07/2025 | 07.02.03.076-7 |
| Componente acetabular metálico de fixação biológica          | 100,00%  | 1          | R\$ 1.027,28   | R\$ 1.027,28         | SIGTAP 07/2025 | 07.02.03.010-4 |
| Cimento s/ antibiótico                                       | 100,00%  | 1          | R\$ 60,59      | R\$ 60,59            | SIGTAP 07/2025 | 07.02.03.138-0 |
| Restritor de cimento femoral/umeral                          | 100,00%  | 1          | R\$ 28,80      | R\$ 28,80            | SIGTAP 07/2025 | 07.02.03.125-9 |
| Fio de Kirchner                                              | 100,00%  | 2          | R\$ 13,00      | R\$ 26,00            | SIGTAP 07/2025 | 07.02.03.134-8 |
| Tomografia computadorizada quadril                           | 100,00%  | 1          | R\$ 86,75      | R\$ 86,75            | SIGTAP 07/2025 | 02.06.03.002-9 |
| Ressonância mgnética quadril                                 | 50,00%   | 1          | R\$ 268,75     | R\$ 134,38           | SIGTAP 07/2025 | 02.07.03.003-0 |
| <b>Ambulatorial</b>                                          |          |            |                |                      |                |                |
| Consultas em ambulatório                                     | 100,00%  | 4          | R\$ 10,00      | R\$ 40,00            | SIGTAP 07/2025 | 03.01.01.007-2 |
| Fisioterapia motora                                          | 100,00%  | 10         | R\$ 6,35       | R\$ 63,50            | SIGTAP 07/2025 | 03.02.05.001-9 |
| Radiografia de quadril                                       | 100,00%  | 3          | R\$ 7,77       | R\$ 23,31            | SIGTAP 07/2025 | 02.04.06.006-0 |
| Hemograma                                                    | 100,00%  | 1          | R\$ 4,11       | R\$ 4,11             | SIGTAP 07/2025 | 02.02.02.038-0 |
| Tomografia computadorizada quadril                           | 100,00%  | 1          | R\$ 86,75      | R\$ 86,75            | SIGTAP 07/2025 | 02.06.03.002-9 |
| Ressonância mgnética quadril                                 | 50,00%   | 1          | R\$ 268,75     | R\$ 134,38           | SIGTAP 07/2025 | 02.07.03.003-0 |
| <b>Medicamentoso</b>                                         |          |            |                |                      |                |                |
| Ácido Zoledrônico 4mg x 1                                    | 93%      | 1          | R\$ 115,00     | R\$ 106,95           | BPS SIASG      | BR0338411      |
| Romosozumabe 90mg/mL x 1,17mL                                | 7%       | 24         | R\$ 823,38     | R\$ 1.383,28         | BPS SIASG      | BR0480015      |
| <b>TOTAL</b>                                                 |          |            |                | <b>R\$ 11.031,85</b> |                |                |

I.c. Fratura de colo de fêmur (Artroplastia total primária cimentada de quadril)

| Parâmetros                                                      | % em uso | Quantidade | Custo unitário | Custo total         | Fonte          | Código         |
|-----------------------------------------------------------------|----------|------------|----------------|---------------------|----------------|----------------|
| <b>Hospitalar</b>                                               |          |            |                |                     |                |                |
| Artroplastia total primária cimentada de quadril                | 100,00%  | 1          | R\$ 4.421,54   | R\$ 4.421,54        | Tabnet, 2023   | 04.08.04.008-4 |
| Componente acetabular de polietileno cimentado primario / revis | 100,00%  | 1          | R\$ 282,87     | R\$ 282,87          | SIGTAP 07/2025 | 07.02.03.009-0 |
| Componente cefálico p/ artroplastia total do quadril            | 100,00%  | 1          | R\$ 463,48     | R\$ 463,48          | SIGTAP 07/2025 | 07.02.03.013-9 |
| Componente femoral cimentado modular primário                   | 100,00%  | 1          | R\$ 1.008,00   | R\$ 1.008,00        | SIGTAP 07/2025 | 07.02.03.016-3 |
| Centralizador para componente femoral cimentado modular         | 100,00%  | 1          | R\$ 104,44     | R\$ 104,44          | SIGTAP 07/2025 | 07.02.03.007-4 |
| Cimento s/ antibiótico                                          | 100,00%  | 1          | R\$ 60,59      | R\$ 60,59           | SIGTAP 07/2025 | 07.02.03.138-0 |
| Restritor de cimento femoral/umeral                             | 100,00%  | 1          | R\$ 28,80      | R\$ 28,80           | SIGTAP 07/2025 | 07.02.03.125-9 |
| Fio de Kirchner                                                 | 100,00%  | 2          | R\$ 13,00      | R\$ 26,00           | SIGTAP 07/2025 | 07.02.03.134-8 |
| Tomografia computadorizada quadril                              | 100,00%  | 1          | R\$ 86,75      | R\$ 86,75           | SIGTAP 07/2025 | 02.06.03.002-9 |
| Ressonância mgnética quadril                                    | 50,00%   | 1          | R\$ 268,75     | R\$ 134,38          | SIGTAP 07/2025 | 02.07.03.003-0 |
| <b>Ambulatorial</b>                                             |          |            |                |                     |                |                |
| Consultas em ambulatório                                        | 100,00%  | 4          | R\$ 10,00      | R\$ 40,00           | SIGTAP 07/2025 | 03.01.01.007-2 |
| Fisioterapia motora                                             | 100,00%  | 10         | R\$ 6,35       | R\$ 63,50           | SIGTAP 07/2025 | 03.02.05.001-9 |
| Radiografia de quadril                                          | 100,00%  | 3          | R\$ 7,77       | R\$ 23,31           | SIGTAP 07/2025 | 02.04.06.006-0 |
| Hemograma                                                       | 100,00%  | 1          | R\$ 4,11       | R\$ 4,11            | SIGTAP 07/2025 | 02.02.02.038-0 |
| Tomografia computadorizada quadril                              | 100,00%  | 1          | R\$ 86,75      | R\$ 86,75           | SIGTAP 07/2025 | 02.06.03.002-9 |
| Ressonância mgnética quadril                                    | 50,00%   | 1          | R\$ 268,75     | R\$ 134,38          | SIGTAP 07/2025 | 02.07.03.003-0 |
| <b>Medicamentoso</b>                                            |          |            |                |                     |                |                |
| Ácido Zoledrônico 4mg x 1                                       | 93%      | 1          | R\$ 115,00     | R\$ 106,95          | BPS SIASG      | BR0338411      |
| Romosozumabe 90mg/mL x 1,17mL                                   | 7%       | 24         | R\$ 823,38     | R\$ 1.383,28        | BPS SIASG      | BR0480015      |
| <b>TOTAL</b>                                                    |          |            |                | <b>R\$ 8.459,12</b> |                |                |

I.d. Fratura transtocantariana

| Parâmetros                                         | % em uso | Quantidade | Custo unitário | Custo total         | Fonte          | Código         |
|----------------------------------------------------|----------|------------|----------------|---------------------|----------------|----------------|
| <b>Hospitalar</b>                                  |          |            |                |                     |                |                |
| Tratamento cirúrgico de fratura transtrocantariana | 100,00%  | 1          | R\$ 2.830,92   | R\$ 2.830,92        | Tabnet, 2023   | 04.08.05.063-2 |
| Placa com parafuso deslizante de 135 ou 150 graus  | 100,00%  | 1          | R\$ 764,34     | R\$ 764,34          | SIGTAP 07/2025 | 07.02.03.081-3 |
| Fio de Kirchner                                    | 100,00%  | 2          | R\$ 13,00      | R\$ 26,00           | SIGTAP 07/2025 | 07.02.03.134-8 |
| Tomografia computadorizada quadril                 | 100,00%  | 1          | R\$ 86,75      | R\$ 86,75           | SIGTAP 07/2025 | 02.06.03.002-9 |
| Ressonância mgnética quadril                       | 50,00%   | 1          | R\$ 268,75     | R\$ 134,38          | SIGTAP 07/2025 | 02.07.03.003-0 |
| <b>Ambulatorial</b>                                |          |            |                |                     |                |                |
| Consultas em ambulatório                           | 100,00%  | 4          | R\$ 10,00      | R\$ 40,00           | SIGTAP 07/2025 | 03.01.01.007-2 |
| Fisioterapia motora                                | 100,00%  | 10         | R\$ 6,35       | R\$ 63,50           | SIGTAP 07/2025 | 03.02.05.001-9 |
| Radiografia de quadril                             | 100,00%  | 3          | R\$ 7,77       | R\$ 23,31           | SIGTAP 07/2025 | 02.04.06.006-0 |
| Hemograma                                          | 100,00%  | 1          | R\$ 4,11       | R\$ 4,11            | SIGTAP 07/2025 | 02.02.02.038-0 |
| Tomografia computadorizada quadril                 | 100,00%  | 1          | R\$ 86,75      | R\$ 86,75           | SIGTAP 07/2025 | 02.06.03.002-9 |
| Ressonância mgnética quadril                       | 50,00%   | 1          | R\$ 268,75     | R\$ 134,38          | SIGTAP 07/2025 | 02.07.03.003-0 |
| <b>Medicamentoso</b>                               |          |            |                |                     |                |                |
| Ácido Zoledrônico 4mg x 1                          | 93%      | 1          | R\$ 115,00     | R\$ 106,95          | BPS SIASG      | BR0338411      |
| Romosozumabe 90mg/mL x 1,17mL                      | 7%       | 24         | R\$ 823,38     | R\$ 1.383,28        | BPS SIASG      | BR0480015      |
| <b>TOTAL</b>                                       |          |            |                | <b>R\$ 5.684,66</b> |                |                |

I.e. Fratura subtrocanterica

| Parâmetros                                      | % em uso | Quantidade | Custo unitário | Custo total         | Fonte          | Código         |
|-------------------------------------------------|----------|------------|----------------|---------------------|----------------|----------------|
| <b>Hospitalar</b>                               |          |            |                |                     |                |                |
| Tratamento cirúrgico de fratura subtrocanterica | 100,00%  | 1          | R\$ 2.397,45   | R\$ 2.397,45        | Tabnet, 2023   | 04.08.05.061-6 |
| Placa com parafuso deslizante de 95 graus       | 100,00%  | 1          | R\$ 686,87     | R\$ 686,87          | SIGTAP 07/2025 | 07.02.03.082-1 |
| Fio de Kirchner                                 | 100,00%  | 2          | R\$ 13,00      | R\$ 26,00           | SIGTAP 07/2025 | 07.02.03.134-8 |
| Tomografia computadorizada quadril              | 100,00%  | 1          | R\$ 86,75      | R\$ 86,75           | SIGTAP 07/2025 | 02.06.03.002-9 |
| Ressonância mgnética quadril                    | 50,00%   | 1          | R\$ 268,75     | R\$ 134,38          | SIGTAP 07/2025 | 02.07.03.003-0 |
| <b>Ambulatorial</b>                             |          |            |                |                     |                |                |
| Consultas em ambulatório                        | 100,00%  | 4          | R\$ 10,00      | R\$ 40,00           | SIGTAP 07/2025 | 03.01.01.007-2 |
| Fisioterapia motora                             | 100,00%  | 10         | R\$ 6,35       | R\$ 63,50           | SIGTAP 07/2025 | 03.02.05.001-9 |
| Radiografia de quadril                          | 100,00%  | 3          | R\$ 7,77       | R\$ 23,31           | SIGTAP 07/2025 | 02.04.06.006-0 |
| Hemograma                                       | 100,00%  | 1          | R\$ 4,11       | R\$ 4,11            | SIGTAP 07/2025 | 02.02.02.038-0 |
| Tomografia computadorizada quadril              | 100,00%  | 1          | R\$ 86,75      | R\$ 86,75           | SIGTAP 07/2025 | 02.06.03.002-9 |
| Ressonância mgnética quadril                    | 50,00%   | 1          | R\$ 268,75     | R\$ 134,38          | SIGTAP 07/2025 | 02.07.03.003-0 |
| <b>Medicamentoso</b>                            |          |            |                |                     |                |                |
| Ácido Zoledrônico 4mg x 1                       | 93%      | 1          | R\$ 115,00     | R\$ 106,95          | BPS SIASG      | BR0338411      |
| Romosozumabe 90mg/mL x 1,17mL                   | 7%       | 24         | R\$ 823,38     | R\$ 1.383,28        | BPS SIASG      | BR0480015      |
| <b>TOTAL</b>                                    |          |            |                | <b>R\$ 5.173,72</b> |                |                |

I.f. Complicações associadas à fratura de fêmur proximal

| Parâmetros                                                  | % em uso | Quantidade | Custo unitário | Custo total       | Fonte        | Código         |
|-------------------------------------------------------------|----------|------------|----------------|-------------------|--------------|----------------|
| Complicação pulmonar                                        | 4,00%    | 1          | R\$ 1.332,46   | R\$ 53,30         | Tabnet, 2023 | 03.03.14.015-1 |
| Complicação cardíaca                                        | 8,00%    | 1          | R\$ 2.143,69   | R\$ 171,50        | Tabnet, 2023 | 03.03.06.021-2 |
| Sangramento gastrointestinal                                | 2,00%    | 1          | R\$ 884,10     | R\$ 17,68         | Tabnet, 2023 | 03.03.07.010-2 |
| Evento tromboembólico                                       | 1,00%    | 1          | R\$ 2.354,01   | R\$ 23,54         | Calculado    | -              |
| Acidente vascular encefálico   Ataque isquêmico transitório | 1,00%    | 1          | R\$ 3.955,23   | R\$ 39,55         | Calculado    | -              |
| <b>TOTAL</b>                                                |          |            |                | <b>R\$ 305,57</b> |              |                |

I.f.1. Embolia pulmonar

| Tratamento Hospitalar                 | % em uso | Quantidade | Custo unitário | Custo total         | Fonte          | Código         |
|---------------------------------------|----------|------------|----------------|---------------------|----------------|----------------|
| Hospitalização                        | 100,00%  | 1          | R\$ 2.457,06   | R\$ 2.457,06        | Tabnet, 2023   | 03.03.06.014-0 |
| Colocação de filtro de veia cava      | 2,00%    | 1          | R\$ 6.272,15   | R\$ 125,44          | Tabnet, 2023   | 04.06.04.014-1 |
| Guia e filtro de veia cava            | 2,00%    | 1          | R\$ 3.580,00   | R\$ 71,60           | Tabnet, 2023   | 07.02.04.039-8 |
| <b>Tratamento Ambulatorial</b>        |          |            |                |                     |                |                |
| Consulta com especialista             | 100,00%  | 3          | R\$ 10,00      | R\$ 30,00           | SIGTAP 07/2025 | 03.01.01.007-2 |
| Fisioterapia respiratória             | 60,00%   | 10         | R\$ 6,35       | R\$ 38,10           | SIGTAP 07/2025 | 03.02.04.001-3 |
| Varfarina                             | 100,00%  | 90         | R\$ 0,13       | R\$ 11,32           | BPS            | BR0279269      |
| Enoxaparina                           | 100,00%  | 5          | R\$ 11,53      | R\$ 57,63           | BPS            | BR0448982      |
| Hemograma                             | 100,00%  | 3          | R\$ 4,11       | R\$ 12,33           | SIGTAP 07/2025 | 02.02.02.038-0 |
| Tempo de protrombina ativada (TAP)    | 100,00%  | 10         | R\$ 2,73       | R\$ 27,30           | SIGTAP 07/2025 | 02.02.02.014-2 |
| Tempo de tromboplastina parcial (PTT) | 100,00%  | 10         | R\$ 5,77       | R\$ 57,70           | SIGTAP 07/2025 | 02.02.02.013-4 |
| Plaquetas                             | 100,00%  | 10         | R\$ 2,73       | R\$ 27,30           | SIGTAP 07/2025 | 02.02.02.002-9 |
| Radiografia de tórax                  | 100,00%  | 1          | R\$ 9,50       | R\$ 9,50            | SIGTAP 07/2025 | 02.04.03.015-3 |
| Doppler                               | 100,00%  | 1          | R\$ 39,60      | R\$ 39,60           | SIGTAP 07/2025 | 02.05.01.004-0 |
| ECG                                   | 100,00%  | 1          | R\$ 5,15       | R\$ 5,15            | SIGTAP 07/2025 | 02.11.02.003-6 |
| Ecocardiograma                        | 100,00%  | 1          | R\$ 39,94      | R\$ 39,94           | SIGTAP 07/2025 | 02.05.01.003-2 |
| <b>TOTAL</b>                          |          |            |                | <b>R\$ 3.009,97</b> |                |                |

I.f.2. Acidente vascular encefálico

| Parâmetros            | % em uso | Quantidade | Custo unitário | Custo total         | Fonte          | Código         |
|-----------------------|----------|------------|----------------|---------------------|----------------|----------------|
| Hospitalização        | 100,00%  | 1          | R\$ 1.848,71   | R\$ 1.848,71        | Tabnet, 2023   | 03.03.04.014-9 |
| Angioplastia          | 20,00%   | 1          | R\$ 8.213,98   | R\$ 1.642,80        | Tabnet, 2023   | 04.06.04.009-5 |
| Stent                 | 20,00%   | 2          | R\$ 2.034,50   | R\$ 813,80          | SIGTAP 07/2025 | 07.02.04.051-7 |
| <b>Acompanhamento</b> |          |            |                |                     |                |                |
| Consulta              | 60,00%   | 1          | R\$ 10,00      | R\$ 6,00            | SIGTAP 07/2025 | 03.01.01.007-2 |
| Fisioterapia          | 50,00%   | 10         | R\$ 4,67       | R\$ 23,35           | SIGTAP 07/2025 | 03.02.05.002-7 |
| Fonoaudiologia        | 30,00%   | 10         | R\$ 10,90      | R\$ 32,70           | SIGTAP 07/2025 | 03.01.07.011-3 |
| Hemograma             | 60,00%   | 1          | R\$ 4,11       | R\$ 2,47            | SIGTAP 07/2025 | 02.02.02.038-0 |
| TAP                   | 60,00%   | 1          | R\$ 2,73       | R\$ 1,64            | SIGTAP 07/2025 | 02.02.02.014-2 |
| PTT                   | 60,00%   | 1          | R\$ 5,77       | R\$ 3,46            | SIGTAP 07/2025 | 02.02.02.013-4 |
| Plaquetas             | 60,00%   | 1          | R\$ 2,73       | R\$ 1,64            | SIGTAP 07/2025 | 02.02.02.002-9 |
| Doppler de carótidas  | 30,00%   | 1          | R\$ 39,60      | R\$ 11,88           | SIGTAP 07/2025 | 02.05.01.004-0 |
| TC de crânio          | 30,00%   | 1          | R\$ 97,44      | R\$ 29,23           | SIGTAP 07/2025 | 02.06.01.007-9 |
| RNM de crânio         | 20,00%   | 1          | R\$ 268,75     | R\$ 53,75           | SIGTAP 07/2025 | 02.07.01.006-4 |
| ECG                   | 30,00%   | 1          | R\$ 5,15       | R\$ 1,55            | SIGTAP 07/2025 | 02.11.02.003-6 |
| AAS                   | 100,00%  | 30         | R\$ 0,03       | R\$ 1,04            | BPS            | BR0337678      |
| Cadeira de rodas      | 10,00%   | 1          | R\$ 571,90     | R\$ 57,19           | SIGTAP 07/2025 | 07.01.01.002-9 |
| Cadeira higiênica     | 10,00%   | 1          | R\$ 230,00     | R\$ 23,00           | SIGTAP 07/2025 | 07.01.01.003-7 |
| <b>TOTAL</b>          |          |            |                | <b>R\$ 4.554,20</b> |                |                |

II. Fraturas do terço distal do rádio (ou fraturas do punho)

| Parâmetros                                            | % em uso | Quantidade | Custo unitário | Custo total         | Fonte          | Código         |
|-------------------------------------------------------|----------|------------|----------------|---------------------|----------------|----------------|
| TRATAMENTO CONSERVADOR DE FRATURA DE PUNHO COM LUV    | 100,00%  | 6          | R\$ 40,68      | R\$ 244,08          | SIGTAP 07/2025 | 03.03.09.015-4 |
| REDUÇÃO INCRUENTA DE FRATURA / LESÃO FISARIA NO PUNHO | 100,00%  | 1          | R\$ 38,74      | R\$ 38,74           | SIGTAP 07/2025 | 04.08.02.017-2 |
| Consultas em ambulatório                              | 100,00%  | 6          | R\$ 10,00      | R\$ 60,00           | SIGTAP 07/2025 | 03.01.01.007-2 |
| Fisioterapia motora                                   | 100,00%  | 30         | R\$ 6,35       | R\$ 190,50          | SIGTAP 07/2025 | 03.02.05.001-9 |
| Radiografia de punho                                  | 100,00%  | 6          | R\$ 6,91       | R\$ 41,46           | SIGTAP 07/2025 | 02.04.04.012-4 |
| Tomografia computadorizada de punho                   | 50,00%   | 2          | R\$ 86,75      | R\$ 86,75           | SIGTAP 07/2025 | 02.06.02.001-5 |
| <b>Medicamentoso</b>                                  |          |            |                |                     |                |                |
| Ácido Zoledrônico 4mg x 1                             | 93%      | 1          | R\$ 115,00     | R\$ 106,95          | BPS SIASG      | BR0338411      |
| Romosozumabe 90mg/mL x 1,17mL                         | 7%       | 24         | R\$ 823,38     | R\$ 1.383,28        | BPS SIASG      | BR0480015      |
| <b>CUSTO TOTAL MÉDIO POR PACIENTE</b>                 |          |            |                | <b>R\$ 2.151,76</b> |                |                |

| Tratamento Cirúrgico                                  | % em uso | Quantidade | Custo unitário | Custo total         | Fonte          | Código         |
|-------------------------------------------------------|----------|------------|----------------|---------------------|----------------|----------------|
| REDUÇÃO INCRUENTA DE FRATURA / LESÃO FISARIA NO PUNHO | 100,00%  | 1          | R\$ 176,60     | R\$ 176,60          | SIGTAP 07/2025 | 04.08.02.017-2 |
| TRATAMENTO CIRÚRGICO DE FRATURA DA EXTREMIDADE / MET. | 100,00%  | 1          | R\$ 471,50     | R\$ 471,50          | Tabnet, 2023   | 04.08.02.040-7 |
| PLACA BLOQUEADA DE RÁDIO DISTAL (INCLUI PARAFUSO)     | 100,00%  | 1          | R\$ 293,42     | R\$ 293,42          | SIGTAP 07/2025 | 07.02.03.139-9 |
| Tomografia computadorizada de punho                   | 50,00%   | 2          | R\$ 86,75      | R\$ 86,75           | SIGTAP 07/2025 | 02.06.02.001-5 |
| <b>Acompanhamento</b>                                 |          |            |                |                     |                |                |
| Consultas em ambulatório                              | 100,00%  | 6          | R\$ 10,00      | R\$ 60,00           | SIGTAP 07/2025 | 03.01.01.007-2 |
| Fisioterapia motora                                   | 100,00%  | 30         | R\$ 6,35       | R\$ 190,50          | SIGTAP 07/2025 | 03.02.05.001-9 |
| Radiografia de punho                                  | 100,00%  | 4          | R\$ 6,91       | R\$ 27,64           | SIGTAP 07/2025 | 02.04.04.012-4 |
| Tomografia computadorizada de punho                   | 50,00%   | 2          | R\$ 86,75      | R\$ 86,75           | SIGTAP 07/2025 | 02.06.02.001-5 |
| <b>Medicamentoso</b>                                  |          |            |                |                     |                |                |
| Ácido Zoledrônico 4mg x 1                             | 93%      | 1          | R\$ 115,00     | R\$ 106,95          | BPS SIASG      | BR0338411      |
| Romosozumabe 90mg/mL x 1,17mL                         | 7%       | 24         | R\$ 823,38     | R\$ 1.383,28        | BPS SIASG      | BR0480015      |
| <b>CUSTO TOTAL MÉDIO POR PACIENTE</b>                 |          |            |                | <b>R\$ 2.883,39</b> |                |                |

III. Fraturas vertebrais

| Tratamento Ambulatorial                             | % em uso | Quantidade | Custo unitário | Custo total         | Fonte          | Código         |
|-----------------------------------------------------|----------|------------|----------------|---------------------|----------------|----------------|
| TRATAMENTO CONSERVADOR DE LESÃO DE COLUNA TORACO-LC | 100,00%  | 8          | R\$ 47,58      | R\$ 380,64          | SIGTAP 07/2025 | 03.03.09.025-1 |
| Consultas em ambulatório                            | 100,00%  | 8          | R\$ 10,00      | R\$ 80,00           | SIGTAP 07/2025 | 03.01.01.007-2 |
| Fisioterapia motora                                 | 100,00%  | 30         | R\$ 6,35       | R\$ 190,50          | SIGTAP 07/2025 | 03.02.05.001-9 |
| Radiografia de coluna                               | 100,00%  | 4          | R\$ 10,96      | R\$ 43,84           | SIGTAP 07/2025 | 02.04.02.006-9 |
| Tomografia computadorizada                          | 100,00%  | 2          | R\$ 101,10     | R\$ 202,20          | SIGTAP 07/2025 | 02.07.01.004-8 |
| Ressonância magnética                               | 100,00%  | 1          | R\$ 268,75     | R\$ 268,75          | SIGTAP 07/2025 | 02.06.01.002-8 |
| <b>Medicamentoso</b>                                |          |            |                |                     |                |                |
| Ácido Zoledrônico 4mg x 1                           | 93%      | 1          | R\$ 115,00     | R\$ 106,95          | BPS SIASG      | BR0338411      |
| Romosozumabe 90mg/mL x 1,17mL                       | 7%       | 24         | R\$ 823,38     | R\$ 1.383,28        | BPS SIASG      | BR0480015      |
| <b>CUSTO TOTAL MÉDIO POR PACIENTE</b>               |          |            |                | <b>R\$ 2.656,16</b> |                |                |

| Tratamento Hospitalar                                    | % em uso | Quantidade | Custo unitário | Custo total          | Fonte          | Código         |
|----------------------------------------------------------|----------|------------|----------------|----------------------|----------------|----------------|
| VERTEBROPLASTIA POR DISPOSITIVO GUIADO DOIS NIVEIS       | 25,00%   | 1          | R\$ 2.022,85   | R\$ 505,71           | Tabnet, 2023   | 04.08.03.078-0 |
| SISTEMA DE GUIAS E INJECÃO DE MATERIAL PRÓPRIO A VERTEBR | 25,00%   | 2          | R\$ 445,00     | R\$ 222,50           | SIGTAP 07/2025 | 07.02.03.127-5 |
| VERTEBROPLASTIA POR DISPOSITIVO GUIADO TRÊS NIVEIS       | 25,00%   | 1          | R\$ 2.068,88   | R\$ 517,22           | Tabnet, 2023   | 04.08.03.079-8 |
| SISTEMA DE GUIAS E INJECÃO DE MATERIAL PRÓPRIO A VERTEBR | 25,00%   | 3          | R\$ 445,00     | R\$ 333,75           | SIGTAP 07/2025 | 07.02.03.127-5 |
| Artroscopia intersomática via posterior /postero-lateral | 50,00%   | 1          | R\$ 8.412,59   | R\$ 4.206,30         | Tabnet, 2023   | 04.08.03.014-3 |
| DISPOSITIVO INTERSOMÁTICO DE MANUTENÇÃO DE ESPAÇO INT    | 50,00%   | 2          | R\$ 1.356,35   | R\$ 1.356,35         | SIGTAP 07/2025 | 07.02.05.015-6 |
| HASTE PARA ASSOCIAÇÃO COM PARAFUSOS DE TITÂNIO           | 50,00%   | 2          | R\$ 461,36     | R\$ 461,36           | SIGTAP 07/2025 | 07.02.05.033-4 |
| PARAFUSOS ASSOCIÁVEIS A PLACAS TÓRACO-LOMBO-SACRAIS DE   | 50,00%   | 6          | R\$ 209,30     | R\$ 627,90           | SIGTAP 07/2025 | 07.02.05.041-5 |
| Tomografia computadorizada                               | 100,00%  | 2          | R\$ 101,10     | R\$ 202,20           | SIGTAP 07/2025 | 02.07.01.004-8 |
| Ressonância magnética                                    | 100,00%  | 1          | R\$ 268,75     | R\$ 268,75           | SIGTAP 07/2025 | 02.06.01.002-8 |
| <b>Acompanhamento</b>                                    |          |            |                |                      |                |                |
| Consultas em ambulatório                                 | 100,00%  | 8          | R\$ 10,00      | R\$ 80,00            | SIGTAP 07/2025 | 03.01.01.007-2 |
| Fisioterapia motora                                      | 100,00%  | 30         | R\$ 6,35       | R\$ 190,50           | SIGTAP 07/2025 | 03.02.05.001-9 |
| Radiografia de coluna                                    | 100,00%  | 4          | R\$ 10,96      | R\$ 43,84            | SIGTAP 07/2025 | 02.04.02.006-9 |
| Tomografia computadorizada                               | 100,00%  | 4          | R\$ 101,10     | R\$ 404,40           | SIGTAP 07/2025 | 02.07.01.004-8 |
| Ressonância magnética                                    | 100,00%  | 2          | R\$ 268,75     | R\$ 537,50           | SIGTAP 07/2025 | 02.06.01.002-8 |
| <b>Medicamentoso</b>                                     |          |            |                |                      |                |                |
| Ácido Zoledrônico 4mg x 1                                | 93%      | 1          | R\$ 115,00     | R\$ 106,95           | BPS SIASG      | BR0338411      |
| Romosozumabe 90mg/mL x 1,17mL                            | 7%       | 24         | R\$ 823,38     | R\$ 1.383,28         | BPS SIASG      | BR0480015      |
| <b>CUSTO TOTAL MÉDIO POR PACIENTE</b>                    |          |            |                | <b>R\$ 11.448,51</b> |                |                |

Manejo do paciente com osteoporose (anual)

| Parâmetros                                                        | % em uso | Quantidade | Custo unitário | Custo total       | Fonte          | Código         |
|-------------------------------------------------------------------|----------|------------|----------------|-------------------|----------------|----------------|
| Consulta com especialista (reumatologista, ortopedista ou endocr) | 100%     | 2          | R\$ 10,00      | R\$ 20,00         | SIGTAP 07/2025 | 03.01.01.007-2 |
| Consulta com clínico geral                                        | 100%     | 2          | R\$ 10,00      | R\$ 20,00         | SIGTAP 07/2025 | 03.01.01.007-2 |
| Consulta com nutricionista                                        | 100%     | 2          | R\$ 0,00       | R\$ 0,00          | -              | -              |
| Densitometria óssea                                               | 100%     | 1          | R\$ 55,10      | R\$ 55,10         | SIGTAP 07/2025 | 02.04.06.002-8 |
| Calcio sérico total                                               | 100%     | 1          | R\$ 1,85       | R\$ 1,85          | SIGTAP 07/2025 | 02.02.01.021-0 |
| Calcio sérico ionizável                                           | 100%     | 1          | R\$ 3,51       | R\$ 3,51          | SIGTAP 07/2025 | 02.02.01.022-8 |
| Fósforo sérico                                                    | 100%     | 1          | R\$ 1,85       | R\$ 1,85          | SIGTAP 07/2025 | 02.02.01.043-0 |
| Creatinina                                                        | 100%     | 1          | R\$ 1,85       | R\$ 1,85          | SIGTAP 07/2025 | 02.02.01.031-7 |
| TSH                                                               | 100%     | 1          | R\$ 8,96       | R\$ 8,96          | SIGTAP 07/2025 | 02.02.06.025-0 |
| 25(OH)-vitamina D                                                 | 100%     | 1          | R\$ 15,24      | R\$ 15,24         | SIGTAP 07/2025 | 02.02.01.076-7 |
| PTH                                                               | 100%     | 1          | R\$ 43,13      | R\$ 43,13         | SIGTAP 07/2025 | 02.02.06.027-6 |
| Hemograma                                                         | 100%     | 1          | R\$ 4,11       | R\$ 4,11          | SIGTAP 07/2025 | 02.02.02.038-0 |
| <b>CUSTO TOTAL</b>                                                |          |            |                | <b>R\$ 175,60</b> |                |                |

## **ANEXO 8. DECLARAÇÃO DE POTENCIAIS CONFLITOS DE INTERESSE**

PDF anexados

PROPRION  
HEALTH

**CONFIDENCIAL**

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Theramex.