

Relatório de **recomendação**

M E D I C A M E N T O

2022

Denosumabe e teriparatida para o tratamento indivíduos com osteoporose grave e falha terapêutica aos medicamentos disponíveis no Sistema Único de Saúde



Conitec

2022 Ministério da Saúde

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

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

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde

Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias em Saúde

Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde

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

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-3466

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

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do relatório

COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO E AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE – CMATS/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

MARCO LEGAL

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

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

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

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

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

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

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

AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

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

diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

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

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

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

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

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

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

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

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Resultados para desfechos relativos à mudança da densidade mineral óssea (T-score).....	20
Tabela 2. Resultados para desfechos relativos a fraturas osteoporótica.	21
Tabela 3. Resultados para desfechos relativos à segurança.	22
Tabela 4. Custos, desfechos e RCEI por paciente.	25
Tabela 5. Impacto orçamentário anual, considerando somente custos de aquisição (caso-base).....	26
Tabela 6. T-scores (DP) em (ou abaixo) em que o denosumabe é recomendado quando o alendronato e o risedronato ou o etidronato são inadequados.....	29
Tabela 7. Resultados para desfechos relativos a fraturas osteoporótica.	57
Tabela 8. Meta-análises diretas da comparação entre teriparatida e risedronato.....	58
Tabela 9. Resultados para desfechos relativos à segurança.	60
Tabela 10. Meta-análises diretas da comparação entre teriparatida e risedronato.....	61
Tabela 11. Resultados para desfechos relativos à mudança da densidade mineral óssea (T-score).....	62
Tabela 12. Probabilidades de transição e valores de utilidade.....	92
Tabela 13. Custeio.	94
Tabela 14. Custos, desfechos e RCEI por paciente.	98
Tabela 15. Tabela de custos e consequências, sem desconto, das alternativas farmacológicas para tratamento de osteoporose grave e fratura prevalente em vigência de tratamento.	105
Tabela 16. Taxas de difusão adotadas na análise de impacto orçamentário para tecnologias em avaliação e disponíveis no SUS.....	113
Tabela 17. Custeio.	115
Tabela 18. Impacto orçamentário anual, considerando somente custos de aquisição (caso-base).....	116
Tabela 19. Impacto orçamentário anual, considerando somente custos de aquisição (cenário complementar) da incorporação de teriparatida, considerando outros medicamentos no contexto atual.	117
Tabela 20. Impacto orçamentário anual, considerando somente custos de aquisição (cenário complementar) da incorporação de denosumabe, considerando outros medicamentos no contexto atual.	118

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica de denosumabe, segundo informações da bula (30).	15
Quadro 2. Ficha com a descrição técnica de teriparatida, segundo informações da bula (32).	17
Quadro 3. Preço avaliado e custo anual mínimo do tratamento com denosumabe para osteoporose grave.	19
Quadro 4. Avaliação da qualidade da evidência (adaptado da ferramenta GRADE).	23
Quadro 5. Pergunta PICOS (paciente, intervenção, comparação, <i>outcomes</i> [desfecho] e <i>study types</i> [tipos de estudos]).	43
Quadro 6. Estratégia de busca nas plataformas consultadas em maio de 2021.	47
Quadro 7. Caracterização dos estudos selecionados pela busca estruturada, em ordem decrescente de publicação.	53
Quadro 8. Caracterização dos participantes incluídos nos estudos, segundo alternativa avaliada e em ordem decrescente de publicação.	54
Quadro 9. Avaliação dos estudos observacionais, segundo a ROBINS-I.	56
Quadro 10. Avaliação da qualidade da evidência (adaptado da ferramenta GRADE).	64
Quadro 11. Características da avaliação econômica (caso-base).	88
Quadro 12. Características da análise de impacto orçamentário (caso-base).	111

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fluxograma de seleção dos estudos.	51
Figura 2. Risco de viés por estudo e desfecho.	55
Figura 3. Diagramas das meta-análises em rede para desfechos relativos à fratura osteoporótica.	58
Figura 4. <i>Forest plots</i> das meta-análises em rede para desfechos relativos à fratura osteoporótica.	58
Figura 5. Diagramas das meta-análises em rede para desfechos relativos à segurança.	60
Figura 6. <i>Forest plots</i> das meta-análises em rede para desfechos relativos à segurança.	61
Figura 7. Diagramas das meta-análises em rede para desfechos relativos à densidade mineral óssea.	62
Figura 8. <i>Forest plots</i> das meta-análises em rede de desfechos relativos à densidade mineral óssea.	63
Figura 9. Modelo conceitual da avaliação de custo-efetividade e custo-utilidade.	91
Figura 10. Plano de custo-efetividade incremental, considerando PSA.	100
Figura 11. Curvas de aceitabilidade de custo-efetividade, considerando PSA.	101
Figura 12. Análise de sensibilidade determinística multidirecional da RCEI, considerando $\pm 10\%$ para parâmetros.	103
Figura 13. Análise de sensibilidade determinística multidirecional do impacto orçamentário em cinco anos da incorporação de teriparatida, considerando $\pm 10\%$ para parâmetros.	117

SUMÁRIO

1. APRESENTAÇÃO	8
2. CONFLITOS DE INTERESSE	8
3. RESUMO EXECUTIVO	9
4. INTRODUÇÃO	12
4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos	12
4.2 Diagnóstico da doença	13
4.3 Tratamento recomendado	13
5. FICHA TÉCNICA DAS TECNOLOGIAS	14
5.1 Características gerais	14
5.2 Preços das tecnologias	18
6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	19
6.1 Efeitos desejáveis da tecnologia	19
6.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia	20
6.3 Qualidade geral das evidências	22
6.4 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis	24
7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS	25
7.1 Avaliação econômica	25
7.2 Impacto orçamentário	25
8. ACEITABILIDADE	26
9. IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE	27
10. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	27
11. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS	29
11.1 Denosumabe	29
11.2 Teriparatida	30
12. CONSIDERAÇÕES FINAIS	31
13. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC	33
14. REFERÊNCIAS	34
MATERIAL SUPLEMENTAR 1 - SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS	39
MATERIAL SUPLEMENTAR 2 - AVALIAÇÃO ECONÔMICA	85
MATERIAL SUPLEMENTAR 3 – IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	109



1. APRESENTAÇÃO

Este relatório refere-se à avaliação de incorporação da avaliação de incorporação do **denosumabe** e **teriparatida** para o tratamento de osteoporose no Sistema Único de Saúde (SUS), demandada pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde do Ministério da Saúde (SCTIE/MS). Essa é uma demanda advinda do processo de atualização dos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas de Osteoporose. Os estudos que compõem este relatório foram elaborados pela Unidade de Avaliação de Tecnologias em Saúde (UATS) do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (HAOC) juntamente com a Secretaria-Executiva da Conitec, por meio da parceria com o Ministério Saúde via Programa de Apoio ao Desenvolvimento Institucional do SUS (PROADI-SUS). O objetivo do presente relatório é de avaliar a eficácia, a efetividade, a segurança, a custo-efetividade e o impacto orçamentário do **denosumabe** e **teriparatida** para o tratamento de pacientes com osteoporose grave com falha terapêutica aos medicamentos disponíveis no SUS (alendronato, pamidronato, raloxifeno e risedronato).

2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflito de interesses com a matéria.

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologias: Denosumabe (Prolia®) e teriparatida (Fortéo®).

Indicação: Indivíduos com osteoporose grave em falha terapêutica (fratura em vigência de tratamento).

Demandante: Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE/MS).

Introdução: A osteoporose, doença que aumenta da fragilidade óssea e suscetibilidade à fratura, afeta cerca de 200 milhões de pessoas no mundo. No geral, a prevalência de osteoporose em estudos brasileiros varia de 6% a 33% dependendo da população e outras variáveis avaliadas. Entre os indivíduos com osteoporose, aqueles que apresentaram fratura osteoporótica têm duas vezes o risco para nova fratura. Para evitar novas fraturas, o tratamento preconizado deve incluir estratégias medicamentosas e não medicamentosas. Entre as medicamentosas, suplementação de cálcio e colecalciferol, alendronato, risedronato, pamidronato, raloxifeno, calcitonina e estrógenos conjugados são opções disponíveis no Protocolo Clínico de Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de Osteoporose do Sistema Único de Saúde (SUS). Apesar da disponibilidade de tratamentos, estima-se que 25% dos pacientes continuam a apresentar falha terapêutica aos tratamentos disponíveis. Nesse contexto, as diretrizes clínicas nacionais e internacionais de sociedade médicas, recomendam o uso de denosumabe ou teriparatida a pacientes com osteoporose grave e falha terapêutica aos medicamentos disponíveis no SUS (alendronato, pamidronato, raloxifeno e risedronato). Entretanto, há incerteza se os benefícios identificados para população em tratamento de primeira linha, principal população incluída nos estudos, são sustentados em população com osteoporose grave e falha terapêutica em vigência de tratamento; e se a escolha, por estas opções terapêuticas, pode valer a pena e ser viável economicamente para o SUS. Assim, o objetivo do presente relatório é analisar as evidências científicas sobre eficácia, efetividade, segurança, bem como evidências econômicas do **denosumabe** e da **teriparatida** para o tratamento de pacientes com osteoporose grave com falha terapêutica aos medicamentos disponíveis no SUS (alendronato, pamidronato, raloxifeno e risedronato).

Pergunta: Os medicamentos denosumabe e teriparatida são eficazes, efetivos, seguros e custo-efetivos para o tratamento de indivíduos com osteoporose grave em falha terapêutica aos medicamentos disponíveis no SUS (alendronato, pamidronato, raloxifeno e risedronato)?

Evidências clínicas: Foram realizadas buscas nas plataformas PubMed, Embase e Cochrane Library. A avaliação do risco de viés dos ensaios clínicos randomizados (ECRs) e do estudo coorte foi conduzida utilizando-se os critérios de risco de viés sugeridos pela *Revised Cochrane risk of bias tool for randomized trials* (RoB 2.0) e *Risk Of Bias in Non-randomized Studies - of Interventions* (ROBINS-I). Avaliação da qualidade geral da evidência foi feita seguindo recomendações da ferramenta *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE). Foram encontradas 5.825 publicações, sendo incluídos seis estudos (cinco ECRs e um estudo coorte). Os seguintes desfechos primários foram priorizados: pacientes com novas fraturas vertebrais e não vertebrais, descontinuação de tratamento devido à evento adverso e os eventos adversos graves; os secundários foram: mudança no percentual da densidade mineral óssea (DMO) de colo femoral, coluna lombar e no quadril total, novas fraturas clínicas, nova ou piora de fratura relacionada à osteoporose e evento adverso não grave. Para o desfecho primário, pacientes com novas fraturas vertebrais, os resultados favoreceram a **teriparatida** em comparação ao risedronato (54% de redução do risco relativo) (baixa qualidade da evidência). Entretanto, para o mesmo desfecho primário, os resultados foram inconclusivos na comparação entre a **teriparatida** e o alendronato (muito baixa qualidade da evidência). Vale salientar que os estudos do **denosumabe** não avaliaram pacientes com novas fraturas vertebrais. Nos desfechos secundários relacionados à mudança da (DMO), **denosumabe** e **teriparatida** foram melhores que alendronato e risedronato (aumento da DMO maior que o comparador em 1,0% a 8,6%) (baixa qualidade da evidência) e para outros desfechos secundários relacionados a fraturas foram similares a alendronato e risedronato. **Denosumabe** e **teriparatida** só puderam ser avaliados entre si para os desfechos secundários de DMO (de colo femoral, da coluna lombar e do quadril total), mostrando resultados favoráveis e de significância clínica ao tratamento com **teriparatida** (aumento da DMO 2,2% a 7,4% maior) (moderada qualidade da evidência). Dessa forma, os achados da evidência apontam para uma melhora na DMO com a **teriparatida** em comparação ao tratamento com **denosumabe**. Em relação aos desfechos de segurança, a **teriparatida** e o **denosumabe** não parecem aumentar o número de pacientes com eventos adversos graves e não graves comparado a alendronato e risedronato (alta qualidade da evidência). Com relação ao risco de viés, foi identificado predomínio de 'algumas preocupações' para os ECR e grave risco de viés para o estudo coorte.



Avaliação econômica (AE): Uma vez que não foram identificados estudos comparativos de desfechos de eficácia/efetividade primários para **denosumabe**, pamidronato e raloxifeno, essas opções não puderam ser incluídas na AE. Em seu lugar, uma análise de custos e consequências foi realizada. As análises de custo-efetividade (ACE) e de custo-utilidade (ACU) de **teriparatida** foram realizadas para comparação com alendronato e risedronato em mulheres com 70 anos em média e ao menos uma fratura prévia e falha terapêutica aos tratamentos disponíveis no SUS (alendronato e risedronato). As ACE e a ACU foram feitas na perspectiva do SUS. Para isso, foi realizada modelagem considerando estados transitórios do tipo cadeias de Markov com horizonte temporal de 10 anos e um *offset time* de 10 anos (a duração pela qual um efeito persiste após o término do tratamento). A um custo anual de tratamento (aquisição) de cerca de **R\$ 25 mil**, **teriparatida** apresentou custos incrementais da ordem de R\$ 46 mil (i.e., considerando os custos diretos médicos de aquisição, de acompanhamento, de tratamento de fraturas e de morte – Banco de Preços em Saúde, Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS e TabNet), benefícios pequenos (0,068 fraturas evitadas) ou até mesmo ausência ou prejuízo de benefício (anos de vida ajustados pela qualidade anos de vida - QALY). Assim, o uso de **teriparatida** parece resultar em benefício clínico pouco significativo na comparação com alendronato e risedronato, mediante incremento grande de custos. Dessa forma, a avaliação econômica sugere que teriparatida não seja custo-efetiva. Análises de sensibilidade probabilística corroboraram com os achados da análise determinística do caso-base indicando que a **teriparatida** é melhor que alendronato em 78%, 18% e 21% das simulações para fratura evitada, QALY ganho e anos de vida ganho, respectivamente; e **teriparatida** é melhor que risedronato em 82%, 48% e 76% das simulações para fratura evitada, QALY ganho e anos de vida ganho, respectivamente. Análises de sensibilidade determinísticas não sugerem potencial de **teriparatida** ser custo-efetiva. Avaliações robustas da relação de eficiência de **denosumabe** não foram possíveis, entretanto, a análise comparativa dos custos e consequências com as demais alternativas terapêuticas sugere benefício ainda menor que o de **teriparatida** a um custo de aquisição nove vezes maior em relação às opções disponíveis no SUS (alendronato e risedronato) (custo anual de tratamento de **R\$ 1156**). Ainda que **denosumabe** tenha menor custo que **teriparatida**, não é possível com a evidência disponível para essa população afirmar se seria custo-efetivo para o SUS, uma vez que análises de custos e consequências para desfechos secundários não são consideradas avaliações econômicas completas.

Análise de Impacto Orçamentário (AIO): No caso base foram considerados os medicamentos para os quais foi identificada evidência comparativa para desfechos primários. Foram considerados os preços mínimos de aquisição (**teriparatida** R\$ 25.491, alendronato R\$ 7,8 e risedronato R\$ 54,60 ao ano) e uma população elegível definida por demanda aferida combinada à demanda epidemiológica (cerca de 15 mil indivíduos ao ano com osteoporose grave e falha terapêutica). A essa população elegível foi aplicada taxa de difusão de 20% (2022, N = 14.419), 40% (2023, N = 15.044), 60% (2024, N = 15.697; 2025 = 16.377; 2026, N = 17.087) para **teriparatida**. Em análises complementares outros medicamentos foram considerados no cenário atual (ácido zoledrônico [R\$ 610 ao ano], alendronato, pamidronato [R\$ 156,30 ao ano], raloxifeno [R\$ 821,25 ao ano] e risedronato) e proposto (mesmos medicamentos citados + **teriparatida** ou **denosumabe** [R\$ 1156 ao ano]). A incorporação de **teriparatida** elevaria o orçamento ao longo de cinco anos (R\$ 978,3 milhões), mesmo quando considerados outros medicamentos no cenário atual (R\$ 969,9 milhões). Ao avaliar a incorporação de denosumabe, um impacto de +R\$ 35,5 milhões ao longo de cinco anos foi identificado. Os resultados das análises de sensibilidade determinística variaram entre R\$ 808 milhões e R\$ 1,1 bilhão pela incorporação de **teriparatida**, principalmente devido a variações do preço de **teriparatida**, prevalência de osteoporose e proporção de pacientes com falha terapêutica.

Monitoramento do Horizonte Tecnológico (MHT): Foram realizadas buscas estruturadas nas bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, em 04 de outubro de 2021, a fim de se localizar medicamentos potenciais para o tratamento de adultos com osteoporose grave em falha terapêutica (fratura em vigência de tratamento). O MHT detectou-se uma tecnologia para essa indicação, romosozumabe, com registro na Anvisa desde 2020. O medicamento está em avaliação no *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) para a prevenção de fraturas por fragilidade osteoporótica em adultos com osteoporose grave com alto risco de fratura. No *Scottish Medicines Consortium* (SMC), está aprovado para tratamento da osteoporose grave em mulheres em pós-menopausa com alto risco de fratura.

Recomendações internacionais: Foram encontradas recomendações do NICE (Reino Unido), SMC (Escócia) e PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* - Austrália) listando o **denosumabe** e a **teriparatida** para tratamento de osteoporose grave, desde que critérios de idade, clínicos (e.g., falha terapêutica) e de preço sejam atendidos. CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* - Canadá) recomenda o uso apenas de denosumabe, enquanto

não foram encontradas avaliações de denosumabe e teriparatida na ANMAT (*National Administration of Drugs, Foods and Medical Devices - Argentina*).

Considerações finais: Foi encontrada evidência clínica escassa sobre **denosumabe** e **teriparatida** para indivíduos com osteoporose em falha terapêutica em vigência de tratamento, especialmente para **denosumabe**. O desfecho primário de eficácia/efetividade foi reportado por apenas três dos seis estudos incluídos, sendo que nenhum deles foi sobre **denosumabe**. Sabe-se que a DMO é um desfecho intermediário válido para predição de ocorrência de fraturas, a qual foi reportada por todos os estudos para colo femoral e coluna lombar. Assim, os resultados da DMO foram os únicos desfechos que permitiram uma comparação entre **denosumabe** e **teriparatida**, mostrando que **teriparatida** possui benefício em comparação ao **denosumabe**. Além disso, os resultados favoreceram também a **teriparatida** em comparação ao risedronato e ao alendronato (DMO da coluna lombar) e superior a alendronato (DMO colo femoral). O benefício de **denosumabe** e, especialmente, **teriparatida** em termos de eficácia, não implicou em prejuízos adicionais para o paciente decorrentes do tratamento, já que para todos os desfechos foi identificada similaridade com os seus comparadores para os desfechos de segurança. Estudos de mundo real foram ainda mais escassos para a pergunta norteadora deste relatório, sendo incluído apenas um que parece confirmar o benefício de **teriparatida** frente a alendronato para DMO na coluna lombar e acrescenta que **teriparatida** é tão segura quanto alendronato, o que não foi avaliado por nenhum ECR. Em termos de resultados da ACE e da ACU, o uso de **teriparatida** parece resultar em benefício clínico pouco significativo na comparação com alendronato e risedronato, mediante incremento grande de custos. Dessa forma, a avaliação econômica sugere que **teriparatida** não seja custo-efetiva. A AIO corrobora os achados da ACE e da ACU, mostrando que qualquer uma das terapias elevaria o orçamento ao longo de cinco anos (R\$ 35,5 milhões [**denosumabe**] a R\$ 969,9 milhões [**teriparatida**]). A maioria das diretrizes nacionais, internacionais e agências de avaliação de tecnologias em saúde recomenda o **denosumabe** e a **teriparatida** para osteoporose grave. Entretanto, além de critérios clínicos e de preço serem estipulados, as recomendações se sustentam em evidência clínica para população em primeira linha, i.e., uma população diferente do presente relatório (paciente com falha terapêutica em vigência de tratamento). Assim, parece que a recomendação de **denosumabe** e **teriparatida** como opções de segunda linha está mais relacionada ao alto custo das tecnologias comparado a tecnologias tradicionais, do que pela demonstração de eficácia ou efetividade para essa população com alto risco de fraturas. Apesar deste relatório não ter feito restrição para sexo e idade da população ou comparadores na revisão sistemática que compôs o relatório, a evidência clínica identificada foi para mulheres com 70 anos de idade em média, não sendo encontrada evidência para homens, indivíduos mais jovens ou comparações com outras opções disponíveis no SUS (i.e., raloxifeno e pamidronato). Assim, os dados dessa população povoaram a ACE e a ACU e a AIO, pois corresponde à população mais provável de preencher critérios de uso e ser usuária das tecnologias. Dessa forma, uma vez que as tecnologias sejam incorporadas no SUS para população mais ampla (bula), não é possível afirmar se os mesmos atributos de eficácia, efetividade, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário serão alcançados, nem se a troca de comparadores não avaliados nesse relatório será favorável.

Perspectiva do paciente: Foi aberta chamada pública para Perspectiva do Paciente no período de 12/2/2021 a 5/3/2021, que contou com quatro inscrições. Durante a participação, a representante relatou sua experiência com a osteoporose associada a outras condições de saúde, caracterizada por insegurança e medo de desenvolver fraturas durante a realização de atividades corriqueiras. Além disso, referiu-se ao tratamento realizado e às expectativas relacionadas ao uso da tecnologia avaliada para a melhora da qualidade de vida de pacientes com osteoporose.

Recomendação preliminar da Conitec: O Plenário da Conitec, em sua 106ª Reunião Ordinária, realizada no dia 10 de março de 2022, deliberou por unanimidade que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação de denosumabe e teriparatida para o tratamento de indivíduos com osteoporose grave e falha terapêutica aos medicamentos atualmente disponíveis no SUS. Para essa recomendação, a Conitec considerou que há substancial incerteza clínica dos benefícios de teriparatida e denosumabe para a população avaliada, além de ser necessário investimento vultoso de recursos financeiros, em uma eventual incorporação.

4. INTRODUÇÃO

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos

A osteoporose é definida como uma doença ou distúrbio esquelético sistêmica caracterizada por baixa massa ou força óssea (i.e., quantidade e qualidade óssea) e deterioração da microarquitetura do tecido ósseo, com consequente aumento da fragilidade óssea e suscetibilidade à fratura (1–3). Segundo sua etiologia, a osteoporose pode ser classificada em primária ou secundária. A forma primária, mais comum, é diagnosticada na ausência de doenças ou outras condições associadas à fragilidade óssea. Nesses casos a perda de massa óssea é atribuída ao processo de envelhecimento e/ou pós-menopausa. A osteoporose secundária deve ser considerada na presença de uma condição sabidamente associada à fragilidade óssea. Corresponde a aproximadamente 30% dos casos em mulheres na pós-menopausa, 40% a 50% em mulheres na pré-menopausa e 50% a 55% em homens com diagnóstico de osteoporose (4,5).

A osteoporose é a doença metabólica esquelética mais comum no mundo (6), afetando 200 milhões de pessoas e causando quase 9 milhões de fraturas anualmente (7). Estima-se que na Alemanha, França, Itália, Espanha e Reino Unido, aproximadamente 21% das mulheres com idade entre 50-84 anos são classificadas como portadoras de osteoporose, correspondendo a mais de 12 milhões de mulheres nesses países (8). A prevalência de osteoporose em homens com mais de 50 anos é 3 vezes menos frequente do que em mulheres (9). No geral, a prevalência de osteoporose em estudos brasileiros varia de 6% a 33% dependendo da população e outras variáveis avaliadas (10).

As fraturas osteoporóticas são um problema de saúde global, estimando-se que 9,0 milhões de fraturas osteoporóticas ocorreram em todo o mundo em 2000 (11). As fraturas podem causar dor, diminuição da mobilidade e função, medo de cair e estão associadas à diminuição da qualidade de vida e aumento da mortalidade (12). As fraturas do quadril são as mais graves e aumentam a taxa de mortalidade em 12 a 20% nos dois anos seguintes à fratura (13,14). Geralmente a osteoporose não se manifesta clinicamente até que uma fratura se desenvolva. O risco de fratura aumenta progressivamente com a diminuição da densidade mineral óssea (DMO), em aproximadamente duas vezes para cada diminuição do desvio padrão (DP) na DMO. O valor preditivo da DMO para fratura de quadril é pelo menos tão bom quanto o da pressão arterial para acidente vascular cerebral (15).

Estudo realizado no Brasil avaliou a prevalência e os principais fatores clínicos de risco associados às fraturas por fragilidade em homens e mulheres acima de 40 anos em 150 cidades brasileiras (16). Fraturas de baixo impacto foram identificadas em 15,1% das mulheres e 12,8% dos homens avaliados, sendo os principais sítios de fratura o antebraço distal (30%), o quadril (12%), o úmero (8%), as costelas (6%) e a coluna (4%). A maioria dos pacientes com fratura osteoporótica prévia (70% das mulheres e 85% dos homens) desconhecia a condição de fragilidade óssea associada ao



diagnóstico de osteoporose (16). Estudo conduzido em São Paulo em indivíduos com mais de 65 anos, por mais de 4 anos, mostrou incidência de fraturas vertebrais morfométricas em 17,1% das mulheres e 13,2% dos homens, sendo moderadas/graves em 7,6% e 5,4%, respectivamente (17). Nessa população, foi observada a associação entre fraturas vertebrais e piores escores de qualidade de vida, particularmente no domínio de desempenho físico (18). Estudo realizado na cidade de Joinville analisou todas as internações por fratura de quadril entre 2010 e 2012 e foi verificada incidência anual de 268 casos/100.000 mulheres e 153 casos/100.000 homens, com taxa de mortalidade hospitalar de 7,5% e de 25%, nos 12 meses seguintes ao evento (19).

4.2 Diagnóstico da doença

Segundo a última versão do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Osteoporose do Sistema Único de Saúde (SUS) (Portaria SAS/MS nº 451 de 09/06/2014), o diagnóstico clínico de osteoporose é baseado tanto na evidência de fratura por fragilidade, como na avaliação da DMO, por meio de densitometria óssea (g/cm^2) da coluna lombar, fêmur total, colo do fêmur ou terço médio do rádio (20). A DMO é convertida em um T-score, que indica o número de DPs acima ou abaixo da DMO média para adultos jovens. A osteoporose é diagnosticada quando os escores T são $< -2,5$ DP (20). A classificação de osteoporose grave ou estabelecida refere-se a uma condição em que a DMO se encontra abaixo de 2,5 DP associado a fratura por fragilidade (15,20).

Múltiplos fatores contribuem significativamente para identificar um paciente com alto risco para fratura, além do fornecido pelas medições de DMO. Estes incluem idade, sexo, baixo índice de massa corporal, fratura prévia por fragilidade, história parental de fratura de quadril, tratamento com glicocorticoides, tabagismo atual, ingestão de álcool de 3 ou mais unidades por dia e causas de osteoporose secundária (21). Com base nisso, a Organização Mundial de Saúde desenvolveu o índice FRAX® (*Fracture Assessment Tool*), que através dos fatores de risco e DMO de um indivíduo fornece o risco de fratura osteoporótica em 10 anos (22).

4.3 Tratamento recomendado

Para aumentar ou evitar diminuição da DMO, mas principalmente, evitar novas fraturas, o tratamento preconizado deve incluir estratégias medicamentosas e não medicamentosas. A última versão do PCDT de osteoporose (2014) preconiza entre as estratégias não medicamentosas, a prática de exercício físico, a prevenção de quedas e a cessação do tabagismo e da ingestão excessiva de álcool.

Entre as estratégias medicamentosas, o tratamento de primeira linha é composto por suplementação de cálcio e colecalciferol e os bifosfonatos (alendronato, risedronato e pamidronato); enquanto o tratamento de segunda linha é

composto por raloxifeno, calcitonina e estrógenos conjugados. Os motivos para início das terapias de segunda linha incluem distúrbios de deglutição, intolerância ou falha terapêutica (novas fraturas em vigência de tratamento) com os tratamentos de primeira linha (23).

Apesar da disponibilidade de tratamentos, estima-se que cerca de 25% dos pacientes continuam a apresentar falha terapêutica aos tratamentos disponíveis (24,25), que pode dobrar o risco de nova fratura osteoporótica (26). Na ocasião da elaboração do PCDT, **denosumabe** e **teriparatida**, já registrados na Anvisa, não foram considerados para incorporação, tendo em vista a ausência de evidência que demonstrasse superioridade em desfechos clínicos (**denosumabe** e **teriparatida**), inconveniência de administração subcutânea diária (**teriparatida**) e escassez de dados de segurança de longo prazo (**denosumabe**). Desde então novos estudos têm sido divulgados para osteoporose independentemente da gravidade e linha terapêutica, apontando para eficácia similar ou superior aos bifosfonatos disponíveis no SUS, segurança aceitável, melhor conveniência de administração no caso de **denosumabe** (administrado por via subcutânea semestralmente), mediante custo incremental elevado na comparação com bifosfonatos (27). Nesse contexto, diretrizes clínicas nacionais (13) e internacionais (28), recomendam o uso de **denosumabe** ou **teriparatida** a pacientes com osteoporose grave e falha terapêutica. Entretanto, há incerteza se os benefícios identificados para a população em tratamento em primeira linha, principalmente com os critérios de inclusão utilizados nos estudos, são sustentados para o tratamento de pacientes em segunda linha.

5. FICHA TÉCNICA DAS TECNOLOGIAS

5.1 Características gerais

As informações de **denosumabe** e **teriparatida** são apresentadas a seguir.

O **denosumabe** é um anticorpo monoclonal humano (IgG2) que tem como alvo o RANKL, ao qual se liga com grande afinidade e especificidade, impedindo que o ligante ative seu único receptor, o RANK, na superfície dos osteoclastos e seus precursores, independentemente da superfície óssea. A prevenção da interação RANKL/RANK inibe a formação, a função e a sobrevivência de osteoclastos. O denosumabe, portanto, reduz a reabsorção óssea e aumenta a massa e a resistência dos ossos corticais e trabeculares (29).

Atualmente, o denosumabe possui dois registros na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), com indicação para metástase óssea (Xgeva®) e o outro com indicação para o tratamento da osteoporose (Prolia®), o qual é alvo de avaliação neste relatório (30). Mais informações são apresentadas no quadro abaixo.

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica de denosumabe, segundo informações da bula (30).

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Denosumabe
Nome comercial	Prolia®
Apresentação	Solução injetável 60 mg/mL em embalagem com 1 seringa preenchida de 1,0 mL
Detentor do registro	Amgen Biotecnologia do Brasil Ltda (102440013)
Fabricante	Amgen Singapore Manufacturing PTE. LTD. - Cingapura, República Dominicana Amgen Manufacturing, LIMITED – Porto Rico, Estados Unidos
Indicação aprovada na Anvisa	Osteoporose pós-menopáusia: indicado para o tratamento de osteoporose em mulheres na fase de pós-menopausa. Perda óssea em pacientes submetidos a ablação hormonal contra câncer: indicado para o tratamento de perda óssea em pacientes submetidos a ablação hormonal contra câncer de próstata ou de mama. Osteoporose masculina: indicado para o tratamento de osteoporose em homens. Osteoporose induzida por glicocorticoide: indicado para o tratamento de osteoporose associada à terapia sistêmica com glicocorticoides recém iniciada ou sustentada, tanto em homens quanto em mulheres sob risco aumentado de fratura.
Indicação proposta	Tratamento de adultos com osteoporose grave e fratura em vigência de tratamento.
Posologia e Forma de Administração	Recomenda-se o uso de denosumabe em injeção subcutânea única de 60 mg administrada uma vez a cada seis meses. Os pacientes devem receber suplementos de cálcio e de vitamina D durante o tratamento. Na ausência de estudos de compatibilidade, o denosumabe não deve ser misturado com outros medicamentos.
Patente	A patente sob o número BR 11 2019 022188 3 A2, identificada no Instituto Nacional de Propriedade Industrial (INPI), está em exame e se concedida deve expirar em 27/04/2028, considerando sua data de depósito em 27/04/2018 (31).

Fonte: Bula do medicamento denosumabe (Prolia®), registrada na Anvisa (30).

Contraindicações e advertências: O texto a seguir foi extraído integralmente da bula registrada na Anvisa (26):

“É contraindicado em pacientes que apresentam hipocalcemia e pacientes que apresentam hipersensibilidade clinicamente significativa à denosumabe ou qualquer componente da formulação.

Deve-se tomar precaução com os pacientes nas seguintes condições:

Ingestão adequada de cálcio e vitamina D.

Identificar os pacientes em risco de desenvolver hipocalcemia. A hipocalcemia deve ser corrigida através de uma administração adequada de cálcio e de vitamina D antes de se iniciar o tratamento. Recomenda-se monitoramento clínico dos valores de cálcio antes de cada dose e nos pacientes com predisposição para a hipocalcemia nas duas semanas após a dose inicial.

Os pacientes em uso de denosumabe podem desenvolver infecções na pele (predominantemente celulite) levando à hospitalização.

A osteonecrose da mandíbula (ONM) tem sido notificada raramente em pacientes recebendo denosumabe para a osteoporose.

O início do tratamento/novo ciclo de tratamento deve ser adiado em pacientes com feridas abertas e não cicatrizadas nos tecidos moles na boca. É recomendada uma avaliação dentária com odontologia preventiva apropriada e uma avaliação individual do benefício-risco antes do tratamento com denosumabe em pacientes com fatores de risco concomitantes.



A osteonecrose do canal auditivo externo tem sido reportada associada à utilização de denosumabe. Potenciais fatores de risco para a osteonecrose do canal auditivo externo incluem a utilização de esteroides e quimioterapia e/ou fatores de risco locais como infecção ou trauma.

Fraturas atípicas do fêmur têm sido reportadas em pacientes recebendo denosumabe. As fraturas atípicas do fêmur podem ocorrer após um pequeno traumatismo ou sem traumatismo em regiões femorais subtrocantéricas e diafisárias. Durante o tratamento com denosumabe, os pacientes devem ser aconselhados a reportar dores novas ou atípicas na coxa, quadril ou virilha. Os pacientes que apresentem estes sintomas devem ser avaliados para uma fratura incompleta do fêmur.

A terapia antirreabsortiva a longo prazo (incluindo denosumabe e bifosfonatos) pode contribuir para um risco aumentado de reações adversas tais como osteonecrose da mandíbula e fraturas atípicas do fêmur, devido a uma supressão significativa da remodelação óssea.

Os pacientes em tratamento com denosumabe não devem ser tratados concomitantemente com outros medicamentos contendo denosumabe (para a prevenção de eventos relacionados ao esqueleto em adultos com metástases ósseas de tumores sólidos).

Os pacientes com disfunção renal grave (depuração da creatinina < 30 mL/min) ou em diálise apresentam um risco maior de desenvolver hipocalcemia. A administração adequada de cálcio, de vitamina D e a monitorização regular dos valores de cálcio é especialmente importante nestes pacientes, ver acima.

A tampa da agulha da seringa preenchida contém borracha natural seca (um derivado do látex), a qual pode causar reações alérgicas.

Este medicamento contém sorbitol. Os pacientes com problemas hereditários raros de intolerância à frutose não devem receber este medicamento. Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por 60 mg, isto é, essencialmente “isento de sódio”.

Fraturas vertebrais múltiplas (FVM) podem ocorrer após a descontinuação do tratamento com denosumabe, particularmente em pacientes com um histórico de fratura vertebral.

Não existem dados suficientes sobre a utilização de denosumabe em mulheres grávidas. É classificado como categoria B para gravidez: Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião dentista. Desconhece-se se denosumabe é excretado no leite humano. Tem de ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a abstenção da terapia com denosumabe tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício do medicamento para a mulher. Não existem dados sobre o efeito de denosumabe na fertilidade humana. Os estudos em animais não indicam quaisquer efeitos nefastos diretos ou indiretos no que diz respeito à fertilidade.”

Eventos adversos: As reações adversas mais frequentes, reportadas em pacientes com osteoporose e em pacientes com câncer de mama ou de próstata em ablação hormonal são as seguintes: infecção do trato urinário, infecção das vias respiratórias superiores, ciática, obstipação desconforto abdominal, erupção cutânea, eczema, alopecia, dor nas extremidades e dor musculoesquelética.

Teriparatida (Fortéo®) é derivada de ADN recombinante que contém um hormônio paratireoideano humano recombinante (1-34). O hormônio paratireoideano humano (PTH) regula o metabolismo de cálcio e fosfato no osso e no rim. As ações fisiológicas do PTH abrangem a estimulação de formação óssea por efeitos diretos nas células formadoras de osso (osteoblastos), e indiretos no aumento da reabsorção tubular renal de cálcio, na excreção do fosfato e no

aumento da absorção intestinal de cálcio. A **teriparatida** liga-se a esses receptores com a mesma afinidade do PTH e com as mesmas ações no osso e no rim. Como o PTH endógeno, a **teriparatida** não se acumula nos ossos ou em outros tecidos (32). Mais informações são apresentadas no quadro abaixo.

Quadro 2. Ficha com a descrição técnica de teriparatida, segundo informações da bula (32).

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Teriparatida
Nome comercial	Fortéo®
Apresentação	FORTÉO Colter Pen é apresentado em embalagem contendo uma caneta injetora e refil de 2,4 mL (250 mcg de teriparatida por mL), contendo 28 doses diárias de 20 mcg de teriparatida.
Detentor do registro	ELI LILLY DO BRASIL LTDA.
Fabricante	LILLY FRANCE S.A.S., Fegersheim, França
Indicação aprovada na Anvisa	FORTÉO Colter Pen é indicado para o tratamento da osteoporose com alto risco para fraturas tanto em mulheres na pós-menopausa como em homens. O alto risco para fraturas inclui uma história de fratura osteoporótica, ou a presença de múltiplos fatores de risco para fraturas, ou falha ao tratamento prévio para osteoporose conforme decisão médica. FORTÉO Colter Pen também é indicado para o tratamento da osteoporose associada à terapia sistêmica com glicocorticoides, tanto em homens quanto em mulheres.
Indicação proposta	Tratamento de adultos com osteoporose grave e fratura em vigência de tratamento
Posologia e Forma de Administração	FORTÉO Colter Pen deve ser administrado como uma injeção subcutânea na coxa ou abdome. A dose recomendada é de 20 mcg uma vez ao dia. Não é recomendado o uso de FORTÉO Colter Pen por período superior a 2 anos.
Patente	Pedido de patente de número PI 9813463-9 A2 depositado em 08/12/1998 no Brasil foi rejeitado, sendo que a demandante solicitou nulidade do parecer técnico em 2016 (último ato apresentado no site do INPI) (29). Portanto, não há patente concedida e mesmo que o recurso fosse atendido, a patente teria expirado em 08/12/2018.

Contraindicações e advertências: O texto a seguir foi extraído integralmente da bula registrada na Anvisa (29):

“FORTÉO Colter Pen não deve ser administrado a pacientes com hipersensibilidade à teriparatida ou a qualquer um dos seus excipientes.

FORTÉO Colter Pen não foi estudado em pacientes com hipercalcemia. Estes pacientes devem ser excluídos do tratamento com FORTÉO Colter Pen devido à possibilidade de exacerbação da hipercalcemia. A hipercalcemia deve ser excluída antes do tratamento com FORTÉO Colter Pen, mas não é necessária a monitoração de rotina do cálcio sérico durante o tratamento.

Os seguintes grupos de pacientes devem ser excluídos do tratamento com FORTÉO Colter Pen:

- pacientes com malignidades esqueléticas ou metástases ósseas;
- pacientes com outras doenças osteometabólicas diferentes da osteoporose (incluindo hiperparatireoidismo e Doença de Paget do osso) e aqueles pacientes com elevações inexplicadas da fosfatase alcalina sérica.



FORTÉO Colter Pen deve ser usado com cautela em pacientes previamente submetidos a radioterapia externa ou radioterapia por implante envolvendo os ossos, uma vez que estes pacientes possuem um risco basal aumentado para osteossarcoma.

FORTÉO Colter Pen não foi estudado em pacientes com urolitíase ativa; contudo, nenhum aumento em urolitíase foi observado nos estudos clínicos. Se houver suspeita de urolitíase ativa ou hipercalcúria preexistente, deve ser considerada a medida da excreção de cálcio urinário. FORTÉO Colter Pen deve ser usado com cuidado em pacientes com urolitíase ativa ou recente devido ao potencial de exacerbação desta condição.

Hipotensão: em estudos clínicos a curto prazo com teriparatida, foram observados episódios isolados de hipotensão ortostática transitória. Tipicamente, o evento iniciou nas 4 horas após a administração e desapareceu espontaneamente dentro de alguns minutos a poucas horas. Quando ocorreu hipotensão ortostática transitória, aconteceu nas primeiras doses, sendo aliviada pelo posicionamento dos pacientes em uma posição reclinada, e não impediu a continuação do tratamento.

Cálcio sérico: FORTÉO Colter Pen pode induzir aumentos pequenos e transitórios do cálcio sérico com efeito máximo observado em aproximadamente 4 a 6 horas pós-dose. Caso o cálcio sérico seja avaliado, amostras de sangue devem ser coletadas pelo menos 16 horas após a administração de FORTÉO Colter Pen para que haja tempo suficiente para ocorrer a diminuição dos efeitos da teriparatida.

Cálcio urinário: FORTÉO Colter Pen pode causar pequenos aumentos na excreção urinária de cálcio, mas a incidência de hipercalcúria não diferiu dos pacientes tratados com placebo em estudos clínicos. (ver CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS, Propriedades Farmacodinâmicas).

Ácido úrico sérico: FORTÉO Colter Pen pode causar pequenos aumentos nas concentrações séricas de ácido úrico. Em estudos clínicos, 3% dos pacientes tratados com FORTÉO Colter Pen tiveram uma concentração de ácido úrico elevada comparado a 1% dos pacientes tratados com placebo. Entretanto, a hiperuricemia não resultou em um aumento de gota, urolitíase ou artralgia.

Função renal: não foram observados eventos adversos renais significativos em estudos clínicos. As avaliações incluíram clearance de creatinina, medidas de ureia no sangue, creatinina e eletrólitos no soro, densidade e pH da urina e exame do sedimento urinário. Não foi realizada avaliação a longo prazo de pacientes com insuficiência renal grave, pacientes em diálise crônica ou pacientes que tenham um transplante renal.

Imunogenicidade: no estudo clínico, os anticorpos com reação cruzada com a teriparatida foram detectados em 3,0% das pacientes recebendo FORTÉO Colter Pen. Geralmente, anticorpos foram detectados primeiramente após 12 meses de tratamento e diminuíram após a retirada da terapia. Não houve evidências de reações de hipersensibilidade e de reações alérgicas entre estes pacientes. A formação de anticorpo não teve efeito aparente sobre o cálcio sérico ou sobre a resposta da DMO.”

Eventos adversos: As reações adversas de maior frequência ($> 1/100$) são espasmos musculares, náusea e hiperuricemia; enquanto as de maior importância e menor frequência ($\geq 1/10.000$ a $<1/100$) são hipercalcemia e espasmos musculares graves na região dorso-lombar (32).

5.2 Preços das tecnologias

Foram realizadas consultas nas plataformas de preços praticados em compras públicas federais, estaduais e municipais, via Banco de Preços em Saúde (BPS) (33), e na Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) (34). Foram considerados os menores preços de compras públicas, praticados em pregões, e os menores valores

fornecidos na tabela CMED de 2021. O preço máximo de venda ao governo (PMVG) (ICMS 18%), encontrado para o **denosumabe**, foi de R\$ 636,03 a seringa preenchida, contendo 1 dose (lista publicada em 06/08/2021 e atualizada em 09/08/2021). Por outro lado, os resultados da pesquisa em preços de compras públicas do **denosumabe** no BPS (em consulta realizada em 30/07/2021 e preços disponíveis entre janeiro de 2020 e julho de 2021) demonstram preços variando entre R\$ 578,00 a R\$ 948,75 (média ponderada das compras administrativas R\$ 714,94). Já o PMGV 18% da **teriparatida** é de R\$ 2.268,55 a caneta injetora, contendo 28 doses (lista publicada em 06/08/2021 e atualizada em 09/08/2021). A consulta ao BPS (realizada em 30/07/2021 preços disponíveis entre janeiro de 2020 e julho de 2021) apontou para preços variando entre R\$ 2.124,31 a R\$ 2.163,29 (média ponderada de R\$ 2137,38). Todos os preços avaliados neste relatório e o custo anual médio dos tratamentos estão apresentados no quadro 2 abaixo.

Quadro 3. Preço avaliado e custo anual mínimo do tratamento com denosumabe para osteoporose grave.

Medicamento	Apresentação	Preço mínimo em compras estaduais e municipais (avaliado)	Custo anual mínimo do tratamento (avaliado)	CMED – PMVG 18%	Custo anual considerando CMED – PMVG 18%
DENOSUMABE	Seringa preenchida, contendo 1 dose de denosumabe	R\$ 578,00	R\$ 1156,00	R\$ 636,03	R\$ 1272,06
TERIPARATIDA	Caneta injetora e refil de 2,4 mL (250 mcg de teriparatida por mL), contendo 28 doses diárias de 20 mcg de teriparatida	R\$ 2.124,31	R\$ 25.491,72	R\$ 2.268,55	R\$ 27.222,60

CMED: Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos; PMVG: Preço máximo de venda ao governo.

6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

Todos os desfechos avaliados a seguir podem ser considerados clinicamente relevantes para o paciente, profissionais de saúde, serviços e sistema de saúde, segundo especialistas que participaram de reunião de escopo, o que é condizente com diretrizes nacionais (13) e internacionais (28).

6.1 Efeitos desejáveis da tecnologia

Mudança da densidade mineral óssea

Entre os efeitos desejáveis, este relatório focou na mudança da densidade mineral óssea (DMO). Tanto **denosumabe**, quanto **teriparatida** apresentaram maiores aumentos da DMO do que os seus comparadores, especialmente para coluna lombar e colo femoral (aumento da DMO maior que o comparador em 1,0% a 8,6%). Meta-análises em rede mostraram superioridade de **denosumabe**, risedronato e **teriparatida** em relação a alendronato; e superioridade de **teriparatida** em relação a **denosumabe** para DMO em colo femoral e coluna lombar (aumento da DMO 2,2% a 7,4% maior). Para conhecer maior detalhamento, consulte o Material suplementar 1.

Tabela 1. Resultados para desfechos relativos à mudança da densidade mineral óssea (T-score).

Estudo	Time-point	Alternativa	Média	DP	N	Alternativa	Média	DP	N	Direção do efeito
Mudança % em densidade mineral óssea (T-score) - Coluna lombar										
Kendler 2010 (35) ^{a,b}	12 meses	Denosumabe	3,0	3,2	253	Alendronato	1,8	3,3	249	Favorece denosumabe
Miller 2016 (36) ^{a,b}	12 meses	Denosumabe	3,2	3,6	320	Ácido zoledrônico ^g	1,1	3,6	320	Favorece denosumabe
Hadji 2012 (37) ^{a,c}	18 meses	Teriparatida	7,8	9,3	360	Risedronato	2,6	9,3	350	Favorece teriparatida
Panico 2011 (38) ^{a,d}	18 meses	Teriparatida	12,4	1,0	42	Alendronato	3,8	1,0	38	Favorece teriparatida
Caggiari 2016 (39) ^{d,e}	24 meses	Teriparatida	14,2	0,9	179	Alendronato	4,9	1,0	172	Favorece teriparatida
Mudança % em densidade mineral óssea (T-score) - Colo femoral										
Kendler 2010 (35) ^{a,b,f}	12 meses	Denosumabe	1,4	3,2	253	Alendronato	0,4	3,2	249	Favorece denosumabe
Miller 2016 (36) ^{a,b}	12 meses	Denosumabe	1,2	3,6	320	Ácido zoledrônico ^g	-0,1	3,1	320	Favorece denosumabe
Hadji 2012 (37) ^{a,c}	18 meses	Teriparatida	2,1	9,4	360	Risedronato	0,7	7,4	350	Favorece teriparatida
Panico 2011 (38) ^{a,d}	18 meses	Teriparatida	5,2	0,8	42	Alendronato	1,9	0,8	38	Favorece teriparatida
Mudança % em densidade mineral óssea (T-score) - Quadril total										
Kendler 2010 (35) ^{a,b}	12 meses	Denosumabe	1,9	2,3	253	Alendronato	1,0	2,3	249	Favorece denosumabe
Miller 2016 (36) ^{a,b}	12 meses	Denosumabe	1,9	2,2	320	Ácido zoledrônico ^g	0,6	2,2	320	Favorece denosumabe
Hadji 2012 (37) ^{a,c}	18 meses	Teriparatida	2,0	9,4	360	Risedronato	0,8	9,3	350	Favorece teriparatida

Legenda: DP: desvio-padrão; N: número.

a – Estudos incluídos nas meta-análises por apresentar tempo de acompanhamento e desenhos de estudos mais homogêneos;

b – Convertido intervalo de confiança para DP;

c – Convertido erro-padrão para DP;

d - Não reportado o DP da média, assim foi considerada correlação zero entre DP antes e DP depois e obtida por cálculo;

e - Único estudo não randomizado incluído no PTC;

f – Obtido de gráfico;

g - Ácido zoledrônico indisponível no SUS, mas em avaliação para incorporação.

6.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia

Entre os efeitos indesejáveis, este relatório focou na incidência de fraturas e desfechos de segurança. Para conhecer maior detalhamento, consulte o Material suplementar 1.

Fraturas

Com relação à incidência de fraturas, **teriparatida** evita novas fraturas vertebrais na comparação com risedronato em todos os estudos (54% de redução do risco); o mesmo não ocorre na comparação com alendronato, o que é possível por imprecisão e heterogeneidade entre os grupos. Esse desfecho não foi avaliado com **denosumabe**. Quanto aos desfechos secundários relacionados a fraturas, os estudos se contradizem ao indicar superioridade ou similaridade de **teriparatida** frente aos seus comparadores. **Denosumabe** foi avaliado apenas no desfecho secundário (novas fraturas clínicas), que é considerado um desfecho composto, e nesse caso se mostrou similar na comparação com ácido zoledrônico e alendronato, sendo que os autores dos estudos que reportaram esse desfecho frisaram que o estudo não foi desenhado para avaliação de fratura.

Tabela 2. Resultados para desfechos relativos a fraturas osteoporótica.

Estudo	Time-point	Alternativa	n pts com evento	N pts total	% com evento	Alternativa	n pts com evento	N pts total	% com evento	RR (IC 95%)	Direção do efeito
Pacientes com nova fratura vertebral											
<u>Hadji 2012</u> (37)	<u>6 meses</u>	<u>Teriparatida</u>	<u>15</u>	<u>360</u>	<u>4,2%</u>	<u>Risedronato</u>	<u>18</u>	<u>350</u>	<u>5,1%</u>	<u>NR (0,47 (0,26; 0,84))</u>	Favorece teriparatida
<u>Kendler 2017</u> (40)	<u>12 meses</u>	<u>Teriparatida</u>	<u>18</u>	<u>574</u>	<u>3,1%</u>	<u>Risedronato</u>	<u>35</u>	<u>585</u>	<u>6,0%</u>	<u>0,52 (0,30; 0,91)</u>	Favorece teriparatida
<u>Hadji 2012</u> ^{a,b} (37)	<u>18 meses</u>	<u>Teriparatida</u>	<u>16</u>	<u>360</u>	<u>4,4%</u>	<u>Risedronato</u>	<u>33</u>	<u>350</u>	<u>9,4%</u>	<u>NR (0,47 (0,26; 0,84))</u>	Favorece teriparatida
Panico 2011 ^{a,b} (38)	18 meses	Teriparatida	1	42	2,4%	Alendronato	6	38	15,8%	NR (0,15 (0,02; 1,20))	Similaridade
<u>Kendler 2017</u> ^b (40)	<u>24 meses</u>	<u>Teriparatida</u>	<u>28</u>	<u>516</u>	<u>5,4%</u>	<u>Risedronato</u>	<u>64</u>	<u>533</u>	<u>12,0%</u>	<u>0,44 (0,29; 0,68)</u>	Favorece teriparatida
Pacientes com nova fratura não vertebral											
<u>Hadji 2012</u> ^b (37)	18 meses	Teriparatida	28	360	7,8%	Risedronato	29	350	8,3%	NR (0,94 (0,57; 1,54))	Similaridade
<u>Geusens 2018</u> ^{a,c} (41)	<u>24 meses</u>	<u>Teriparatida</u>	<u>12</u>	<u>448</u>	<u>2,7%</u>	<u>Risedronato</u>	<u>25</u>	<u>439</u>	<u>5,7%</u>	<u>NR (0,47 (0,24; 0,92))</u>	Favorece teriparatida
<u>Kendler 2017</u> ^b (40)	24 meses	Teriparatida	25	680	3,7%	Risedronato	38	680	5,6%	HR 0,66 (0,39; 1,10)	Similaridade
<u>Caggiari 2016</u> (39)	24 meses	Teriparatida	1	179	0,6%	Alendronato	4	172	2,3%	NR (0,24 (0,03; 2,13))	Similaridade
Pacientes com nova ou piora de fratura											
<u>Hadji 2012</u> ^b (37)	<u>18 meses</u>	<u>Teriparatida</u>	<u>24</u>	<u>360</u>	<u>6,7%</u>	<u>Risedronato</u>	<u>39</u>	<u>350</u>	<u>11,1%</u>	<u>NR (0,60 (0,37; 0,97))</u>	Favorece teriparatida
<u>Geusens 2018</u> ^{b,c} (41)	<u>24 meses</u>	<u>Teriparatida</u>	<u>24</u>	<u>336</u>	<u>7,1%</u>	<u>Risedronato</u>	<u>53</u>	<u>342</u>	<u>15,5%</u>	<u>NR (0,46 (0,29; 0,73))</u>	Favorece teriparatida
Pacientes com nova fratura clínica											
<u>Kendler 2010</u> ^b (35)	12 meses	Denosumabe	8	253	3,2%	Alendronato	4	249	1,6%	NR (1,97 (0,60; 6,45))	Similaridade
<u>Miller 2016</u> ^b (36)	12 meses	Denosumabe	7	320	2,2%	Ácido zoledrônico ^e	15	320	4,7%	NR (0,47 (0,19; 1,13))	Similaridade
<u>Geusens 2018</u> ^c (41)	<u>24 meses</u>	<u>Teriparatida</u>	<u>16</u>	<u>448</u>	<u>3,6%</u>	<u>Risedronato</u>	<u>42</u>	<u>439</u>	<u>9,6%</u>	<u>NR (0,37 (0,21; 0,65))</u>	Favorece teriparatida

Legenda: HR: hazard ratio; IC: intervalo de confiança; pts: pacientes; n ou N: número; NR: não reportado; RR: risco relativo.

a – RR foi calculado pelos autores do PTC;

b – Estudos incluídos nas meta-análises por apresentar tempo de acompanhamento e desenhos de estudos mais homogêneos;

c – Geusens 2018 reporta uma análise de subgrupo do estudo VERO (Kendler 2017), em que considera apenas pacientes com ao menos 2 fraturas no *baseline*;

d – Único estudo não randomizado incluído no PTC.

e – Opção indisponível no SUS, mas em avaliação para incorporação.

Segurança

Com relação aos desfechos de segurança, tanto **denosumabe**, quanto **teriparatida** são similares aos seus comparadores (alendronato e risedronato), independentemente do desfecho de segurança considerado (i.e., pacientes com eventos adversos, pacientes com eventos adversos graves e pacientes que descontinuaram tratamento devido a evento adverso) e *time-point* (i.e., 12 a 24 meses). Não foi possível comparar **denosumabe** com **teriparatida**, uma vez que não foi identificada evidência direta entre eles e não foi possível incluir ambos em uma mesma rede pela falta de comparador comum.

Tabela 3. Resultados para desfechos relativos à segurança.

Estudo	Time-point	Alternativa	n pts com evento	N pts total	% com evento	Alternativa	n pts com evento	N pts total	% com evento	Direção do efeito
Descontinuação de tratamento devido a evento adverso										
Kendler 2010 (35) ^a	12 meses	Denosumabe	3	253	1,2%	Alendronato	3	249	1,2%	Similaridade
Miller 2016 (36) ^{a,b}	12 meses	Denosumabe	4	320	1,3%	Ácido zoledrônico ^d	9	320	2,8%	Similaridade
Hadji 2012 (37) ^a	18 meses	Teriparatida	35	360	9,7%	Risedronato	28	350	8,0%	Similaridade
Kendler 2017 (40) ^a	24 meses	Teriparatida	67	680	9,9%	Risedronato	48	680	7,1%	Similaridade
Pacientes com evento adverso grave										
Kendler 2010 (35) ^a	12 meses	Denosumabe	15	253	5,9%	Alendronato	16	249	6,4%	Similaridade
Miller 2016 (36) ^{a,b}	12 meses	Denosumabe	25	320	7,8%	Ácido zoledrônico ^d	29	320	9,1%	Similaridade
Hadji 2012 (37) ^a	18 meses	Teriparatida	55	360	15,3%	Risedronato	65	350	18,6%	Similaridade
Kendler 2017 (40) ^a	24 meses	Teriparatida	137	680	20,1%	Risedronato	115	680	16,9%	Similaridade
Pacientes com evento adverso										
Hadji 2012 (37) ^a	18 meses	Teriparatida	285	360	79,2%	Risedronato	285	350	81,4%	Similaridade
Kendler 2010 (35) ^{a,b}	12 meses	Denosumabe	197	253	77,9%	Alendronato	196	249	78,7%	Similaridade
Miller 2016 (36) ^a	12 meses	Denosumabe	199	320	62,2%	Ácido zoledrônico ^d	199	320	62,2%	Similaridade
Kendler 2017 (40) ^a	24 meses	Teriparatida	495	680	72,8%	Risedronato	500	680	73,5%	Similaridade
Caggiari 2016 (39) ^{b,c}	24 meses	Teriparatida	15	179	8,4%	Alendronato	18	172	10,5%	Similaridade

Legenda: pts: pacientes; n ou N: número; NR: não reportado.

A – Estudos incluídos nas meta-análises por apresentar tempo de acompanhamento e desenhos de estudos mais homogêneos;

b – Valor de p não reportado, então foi calculado para o RR;

c – Único estudo não randomizado incluído no PTC;

d – Ácido zoledrônico indisponível no SUS, mas em avaliação para incorporação.

6.3 Qualidade geral das evidências

A avaliação da qualidade da evidência está disponível no material suplementar 1. Em resumo, a qualidade foi muito baixa ou baixa (novas fraturas vertebrais), moderada (mudança da densidade mineral óssea para os sítios especificados) e alta (segurança), a depender da comparação e da disponibilidade de evidência, sendo que para determinadas comparações não foi encontrada evidência e, portanto, foi registrado “sem informação”. Os principais motivos para rebaixamento da qualidade da evidência foram devido às limitações metodológicas e similaridade entre comparadores.

Destaca-se que apesar de a pergunta norteadora não restringir para mulheres, foram encontrados estudos elegíveis apenas para esse sexo. Apesar disso, optamos por não rebaixar ainda mais a confiança por evidência indireta, uma vez que apesar de para homens ser possível respostas terapêuticas diferentes, a prevalência da osteoporose em mulheres é cerca de três vezes maior que a prevalência da condição em homens, com pouca evidência sobre a relação entre os sexos da prevalência de osteoporose refratária.

A avaliação da qualidade da evidência do único estudo coorte não é representada formalmente, pela sua limitada importância, já que foi disponível para uma comparação (**teriparatida vs. alendronato**) e poucos desfechos (pacientes com nova fratura não vertebral, pacientes com evento adverso e mudança percentual em DMO (T-score) -

coluna lombar), sendo que nenhum deles foi considerado primário neste relatório. Para todos os desfechos a confiança seria muito baixa devido ao grave risco de viés e imprecisão.

Quadro 4. Avaliação da qualidade da evidência (adaptado da ferramenta GRADE).

Comparação	Avaliação da qualidade						Sumário de Resultados	
	Participantes (estudos)	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Qualidade geral da evidência	Impacto
Pacientes com ao menos uma nova fratura vertebral (desfecho primário)								
Denosumabe vs alendronato	0 (0)	Sem informação	Sem informação	Sem informação	Sem informação	Sem informação	Sem informação	Sem informação
Teriparatida vs alendronato	80 (1 ECR)	Muito grave ^a	Não grave	Não grave	Grave ^b	Nenhum	⊕○○○ MUITO BAIXA	Teriparatida é similar a alendronato com base em estudo de baixa qualidade (RR 0,15 (IC 95% 0,02; 1,20))
Denosumabe vs risedronato	0 (0)	Sem informação	Sem informação	Sem informação	Sem informação	Sem informação	Sem informação	Sem informação
Teriparatida vs risedronato	1752 (2 ECR)	Muito grave ^c	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	Teriparatida é superior a risedronato por reduzir em 54% o risco de nova fratura vertebral (RR 0,46 (IC 95% 0,36; 0,59))
Denosumabe vs teriparatida	0 (0)	Sem informação	Sem informação	Sem informação	Sem informação	Sem informação	Sem informação	Sem informação
Pacientes com descontinuação de tratamento por evento adverso (desfecho primário)								
Denosumabe vs alendronato	502 (1 ECR)	Não grave	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhum	⊕⊕⊕⊕ ALTA	Denosumabe não provê prejuízo adicional na comparação com alendronato (p=1,00)
Teriparatida vs alendronato	0 (0)	Sem informação	Sem informação	Sem informação	Sem informação	Sem informação	Sem informação	Sem informação
Denosumabe vs risedronato	0 (0)	Sem informação	Sem informação	Sem informação	Sem informação	Sem informação	Sem informação	Sem informação
Teriparatida vs alendronato	2070 (2 ECR)	Não grave	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhum	⊕⊕⊕⊕ ALTA	Teriparatida não provê prejuízo adicional na comparação com risedronato (RR 1,33 (IC 95% 0,57; 3,09))
Denosumabe vs teriparatida	0 (0)	Sem informação	Sem informação	Sem informação	Sem informação	Sem informação	Sem informação	Sem informação
Pacientes com ao menos um evento adverso grave (desfecho primário)								
Denosumabe vs alendronato	502 (1 ECR)	Não grave	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhum	⊕⊕⊕⊕ ALTA	Denosumabe não provê prejuízo adicional na comparação com alendronato (p=0,86)
Teriparatida vs alendronato	0 (0)	Sem informação	Sem informação	Sem informação	Sem informação	Sem informação	Sem informação	Sem informação
Denosumabe vs risedronato	0 (0)	Sem informação	Sem informação	Sem informação	Sem informação	Sem informação	Sem informação	Sem informação
Teriparatida vs alendronato	2070 (2 ECR)	Não grave	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhum	⊕⊕⊕⊕ ALTA	Teriparatida não provê prejuízo adicional na comparação com risedronato (RR 1,01 (IC 95% 0,10; 10,46))
Denosumabe vs teriparatida	0 (0)	Sem informação	Sem informação	Sem informação	Sem informação	Sem informação	Sem informação	Sem informação
Mudança da densidade mineral óssea percentual de colo femoral (desfecho secundário)								
Denosumabe vs alendronato	1932 (4 ECR)	Grave ^a	não grave	não grave	grave ^b	Nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	Denosumabe aumenta a densidade mineral óssea em 1,0% a mais na comparação com alendronato (MD 1,0 (IC 95% 0,43; 1,57))
Teriparatida vs alendronato	1932 (4 ECR)	Grave ^a	não grave	não grave	não grave	Nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA	Teriparatida aumenta a densidade mineral óssea em 3,21% a mais na comparação com alendronato (MD 3,21 (IC 95% 2,83; 3,59))
Denosumabe	1932	Grave ^a	não grave	não grave	grave ^b	Nenhum	⊕⊕○○	Denosumabe é similar a

vs risedronato	(4 ECR)							BAIXA	risedronato, podendo apresentar aumento maior (0,56%) ou menor (-2,30%) que risedronato (MD -0,87 (IC 95% -32,30; 0,56))
Teriparatida vs risedronato	1932 (4 ECR)	Grave ^a	não grave	não grave	grave ^b	Nenhum	⊕⊕○○	BAIXA	Teriparatida aumenta a densidade mineral óssea em 1,34% a mais na comparação com risedronato (MD 1,34 (IC 95% 0,08; 2,60))
Denosumabe vs teriparatida	1932 (4 ECR)	Grave ^a	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhum	⊕⊕⊕○	MODERADA	Teriparatida aumenta a densidade mineral óssea em 2,21% a mais na comparação com denosumabe (MD 2,21 (IC 95% 1,53; 2,89))
Mudança da densidade mineral óssea percentual de coluna lombar (desfecho secundário)									
Denosumabe vs alendronato	1932 (4 ECR)	Grave ^a	não grave	não grave	grave ^b	Nenhum	⊕⊕○○	BAIXA	Denosumabe aumenta a densidade mineral óssea em 1,18% a mais na comparação com alendronato (MD 1,18 (IC 95% 0,60; 1,76))
Teriparatida vs alendronato	1932 (4 ECR)	Grave ^a	não grave	não grave	não grave	Nenhum	⊕⊕⊕○	MODERADA	Teriparatida aumenta a densidade mineral óssea em 8,55% a mais na comparação com alendronato (MD 8,55 (IC 95% 8,10; 9,00))
Denosumabe vs risedronato	1932 (4 ECR)	Grave ^a	não grave	não grave	grave ^b	Nenhum	⊕⊕○○	BAIXA	Denosumabe aumenta a densidade mineral óssea em 2,2% a menos que risedronato (MD -2,20 (IC 95% -3,76; -0,64))
Teriparatida vs risedronato	1932 (4 ECR)	Grave ^a	não grave	não grave	grave ^b	Nenhum	⊕⊕○○	BAIXA	Teriparatida aumenta a densidade mineral óssea em 5,17% a mais na comparação com risedronato (MD 5,17 (IC 95% 3,79; 6,55))
Denosumabe vs teriparatida	1932 (4 ECR)	Grave ^a	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhum	⊕⊕⊕○	MODERADA	Teriparatida aumenta a densidade mineral óssea em 7,4% a mais na comparação com denosumabe (MD 7,37 (IC 95% 6,64; 8,10))

Explicações

a. Algumas preocupações para domínios relativos à randomização, desvio da intervenção pretendida e reporte seletivo de resultado.

b. Similaridade estatística entre comparadores.

c. Algumas preocupações devido a problemas nos domínios relativos à randomização, desvio da intervenção pretendida e reporte seletivo de resultado.

ECR: ensaio clínico randomizado; IC: intervalo de confiança; MD: diferença média; RR: risco relativo.

6.4 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

Os estudos sugerem que teriparatida seja a opção preferida, seguida por denosumabe; ambas se apresentando mais favoráveis em relação aos comparadores disponíveis no SUS (alendronato e risedronato) para eficácia, principalmente DMO, e sem prejuízo da segurança de curto e médio prazo (12-24 meses). Apesar de denosumabe ser a segunda opção preferível ao considerar desfechos secundários de eficácia, essa evidência é sustentada apenas na mudança da DMO, uma vez que não foram identificados estudos que reportassem incidência de fraturas vertebrais e não vertebrais. Para conhecer maior detalhamento, consulte o Material Suplementar 1.

7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

7.1 Avaliação econômica

A um custo anual de tratamento (aquisição) de cerca de R\$ 25 mil, horizonte temporal de 10 anos e um *offset time* de 10 anos (a duração pela qual um efeito persiste após o término do tratamento), **teriparatida** apresentou custos incrementais da ordem de R\$ 46 mil, benefícios pequenos (0,068 fraturas evitadas e 0,068 QALY ganhos) ou até mesmo ausência de benefício (anos de vida). Assim, o uso de **teriparatida** parece resultar em benefício clínico pouco significativo na comparação com alendronato e risedronato, mediante incremento grande de custos. Dessa forma, a avaliação econômica sugere que **teriparatida** não seja custo-efetiva para o tratamento de indivíduos com osteoporose grave e fratura prevalente em vigência de tratamento, na perspectiva do SUS.

Tabela 4. Custos, desfechos e RCEI por paciente.

Comparadores ^a	Custos	Fratura	Custo por Fratura evitada	QALY	Custo por QALY	Anos de vida	Custo por ano de vida ganho
Teriparatida	R\$ 48.001	0,739	R\$ 64.916	6,855	R\$ 7.003	8,197	R\$ 5.826
Alendronato	R\$ 1.667	0,808	R\$ 2.064	6,894	R\$ 242	8,197	R\$ 203
Risedronato	R\$ 2.171	0,807	R\$ 2.690	6,855	R\$ 317	8,197	R\$ 265
Teriparatida em relação a	Incremental	Incremental	RCEI	Incremental	RCEI	Incremental	RCEI
Alendronato	R\$ 46.334	0,068	R\$ 676.608	-0,039	Dominada ^c	0,000	Dominada ^c
Risedronato	R\$ 45.830	0,068	R\$ 675.822	0,000 ^b	R\$ 1.614.172	0,000 ^c	R\$ 154.136.987 ^b

a – Para tornar a apresentação mais clara, **denosumabe** e ácido zoledrônico não são apresentados na tabela, uma vez que resultados de desfechos não estão disponíveis para as terapias; b – Há incremento da efetividade de **teriparatida** em relação a risedronato após a quarta casa decimal e por isso a RCEI não é negativa (dominada); c – É estabelecido que RCEI negativos para os quadrantes noroeste e sudeste não devem ser relatados, pois não têm interpretação significativa (42); QALY: anos de vida ajustados pela qualidade (*quality adjusted life years*); RCEI: relação de custo-efetividade incremental.

Preenchimento vermelho: resultados desfavoráveis; **preenchimento verde:** resultados favoráveis; **preenchimento amarelo:** resultados intermediários.

Avaliações econômicas robustas de **denosumabe** e outras tecnologias não foram possíveis, pois a evidência encontrada no material suplementar 1 não permitiu uma comparação. Entretanto, a análise comparativa dos custos e consequências com as demais alternativas terapêuticas sugere benefício ainda menor que o de **teriparatida** a um custo de aquisição nove vezes maior em relação às opções disponíveis no SUS (alendronato e risedronato) (custo anual de tratamento de R\$ 1.156). Ainda que **denosumabe** tenha menor custo que **teriparatida**, não é possível com a evidência disponível para essa população afirmar se seria eficiente para o SUS. Maior detalhamento está disponível no material suplementar 2, na tabela de custos e consequências.

7.2 Impacto orçamentário

No caso base foram considerados os medicamentos para os quais foi identificada evidência comparativa para desfechos de eficácia primários. Foram considerados os preços mínimos de aquisição (**teriparatida** R\$ 25.491,

alendronato R\$ 7,8 e risedronato R\$ 54,60 ao ano) e uma população elegível definida por demanda aferida combinada à demanda epidemiológica (14,4 mil em 2022, 15 mil em 2023, 15,7 mil em 2024, 16,4 mil em 2025 e 17,1 mil em 2026), totalizando cerca de 78,6 mil indivíduos com osteoporose grave e falha terapêutica). A essa população elegível foi aplicada taxa de difusão de 20% (2022), 40% (2023), 60% (2024-2026) para **teriparatida**.

Em análises complementares outros medicamentos foram considerados no cenário atual (ácido zoledrônico [R\$ 610 ao ano], alendronato, pamidronato [R\$ 156,30 ao ano], raloxifeno [R\$ 821,25 ao ano] e risedronato) e proposto (mesmos medicamentos citados e **teriparatida** ou **denosumabe** [R\$ 1.156 ao ano]).

A incorporação de **teriparatida** elevaria o orçamento ao longo de cinco anos (R\$ 978,3 milhões), como pode ser observado na tabela abaixo, mesmo quando considerados outros medicamentos no cenário atual (R\$ 969,9 milhões), como pode ser consultado no material suplementar 3.

Tabela 5. Impacto orçamentário anual, considerando somente custos de aquisição (caso-base).

Cenário Atual	2022	2023	2024	2025	2026
Teriparatida	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 0,00
Alendronato	R\$ 95.600	R\$ 84.576	R\$ 69.786	R\$ 55.177	R\$ 40.742
Risedronato	R\$ 118.094	R\$ 104.477	R\$ 86.207	R\$ 68.159	R\$ 50.328
TOTAL	R\$ 213.694	R\$ 189.053	R\$ 155.993	R\$ 123.336	R\$ 91.070
Cenário Proposto	2022	2023	2024	2025	2026
Teriparatida	R\$ 73.514.376	R\$ 153.399.601	R\$ 240.088.043	R\$ 250.492.720	R\$ 261.301.581
Alendronato	R\$ 75.355	R\$ 58.672	R\$ 40.404	R\$ 42.155	R\$ 43.974
Risedronato	R\$ 102.348	R\$ 82.141	R\$ 59.994	R\$ 62.594	R\$ 65.295
TOTAL	R\$ 73.692.079	R\$ 153.540.414	R\$ 240.188.442	R\$ 250.597.470	R\$ 261.410.851
Diferença (Proposto-Atual) pela incorporação de teriparatida	R\$ 73.478.385	R\$ 153.317.461	R\$ 239.955.811	R\$ 250.354.757	R\$ 261.157.664

Fonte: Elaboração própria.

Ao avaliar a incorporação de **denosumabe**, um impacto de +R\$ 35,5 milhões ao longo de cinco anos foi identificado. Os resultados das análises de sensibilidade determinística variaram entre R\$ 880 milhões e R\$ 1,1 bilhão pela incorporação de **teriparatida**, principalmente devido a variações do preço de **teriparatida**, prevalência de osteoporose e proporção de pacientes com falha terapêutica. Para conhecer maior detalhamento, consulte o material suplementar 3.

8. ACEITABILIDADE

Adesão terapêutica e conveniência não foram desfechos considerados prioritários pelos médicos especialistas consultados na reunião de escopo, para atualização do PCDT de Osteoporose, para compor a pergunta norteadora deste relatório, entretanto podem ser critérios com potencial impacto na efetividade (i.e., evidência de mundo real) uma vez que **teriparatida** é administrada por via subcutânea, diariamente; enquanto **denosumabe** é administrado também por

via subcutânea, mas a cada seis meses. Em estudo de Kendler 2017 (40), uma proporção semelhante de pacientes em cada grupo obteve adesão ao tratamento (72% no grupo da **teriparatida** e 72% no grupo do risedronato), enquanto o cumprimento médio foi de 96% no grupo da **teriparatida** e 97% no grupo do risedronato. Em estudo de Kendler 2010 (35) foi reportado que o cumprimento no grupo **denosumabe** foi de 94% e de pelo menos 8% no grupo alendronato.

Apesar de não ter sido objeto do relatório, não foi identificada evidência comparativa entre denosumabe e teriparatida ou das duas opções comparado às demais alternativas do SUS. Dessa forma, tanto teriparatida, quanto denosumabe parecem ter sido bem aceitos no contexto dos ensaios clínicos comparado a risedronato, uma opção de administração oral e semanal.

9. IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE

Denosumabe e teriparatida possuem registro válido até 2029 e 2028, respectivamente. Ambos os medicamentos são fornecidos em apresentações que não exigem preparo e cuja administração subcutânea pode ser facilmente aprendida pelos pacientes para autoadministração. Assim, não se espera dificuldades adicionais para o ciclo de assistência farmacêutica na aquisição, armazenamento, distribuição, prescrição, dispensação e administração das tecnologias que comprometeria o acesso e acessibilidade às terapias por limitações da implementação ou viabilidade técnico-operacional. Semelhante ao que ocorre com as demais terapias, o monitoramento da resposta terapêutica é recomendado, o que pode ser feito clinicamente e com avaliações laboratoriais e não laboratoriais disponíveis no SUS.

Quanto à viabilidade econômica, as estimativas apontam impacto orçamentário vultoso para o SUS, uma vez que ambas as terapias apresentam alto custo na comparação com as opções disponíveis no SUS, especialmente teriparatida, com benefícios marginais em evitar novas fraturas e com isso os gastos incorridos no manejo destes eventos.

10. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de se localizar medicamentos potenciais para o tratamento de adultos com osteoporose grave em falha terapêutica (fratura em vigência de tratamento). A busca foi realizada no dia 04 de outubro de 2021, utilizando-se as seguintes estratégias de busca:

- (i) *CliniCalTrials: Recruiting, Not yet recruiting, Active, not recruiting, Completed, Enrolling by invitation Studies | Interventional Studies | **osteoporosis** | Adult, Older Adult | Phase 3, 4*

(ii) *Cortellis: Current Development Status (Indication (**Osteoporosis**) Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical))*

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

Assim, no horizonte considerado nesta análise, detectou-se **uma** tecnologia para compor o esquema terapêutico de adultos com osteoporose grave em falha terapêutica (Quadro 5).

Quadro 5. Medicamentos potenciais para o tratamento adultos com osteoporose grave em falha terapêutica.

Princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de Eficácia	Aprovação para osteoporose
Romozumabe	Inibidor de esclerostina	Subcutânea	Fase 3 ^a	Anvisa: 2020 FDA/EMA: 2019

Fontes: Cortellis™ da Clarivate Analytics; www.clinicaltrials.gov; www.ema.europa.eu; anvisa.gov.br e www.fda.gov. Atualizado em outubro de 2021.

Legenda: Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; EMA – European Medicines Agency; FDA – U.S. Food and Drug Administration

^a Completo

Romozumabe é um anticorpo humanizado neutralizante de esclerostina que estimula a formação óssea (43). O registro do medicamento não é específico para a população delimitada na busca deste relatório (adultos com osteoporose grave e falha terapêutica). Entretanto, na Anvisa e no FDA, possui aprovação para pacientes com falha terapêutica e, na EMA, para osteoporose grave, o que levou a sua inclusão neste relatório. As indicações específicas nas referidas agências são: (i): Anvisa e FDA: tratamento de osteoporose em mulheres na pós-menopausa com alto risco de fratura; ou pacientes que falharam ou são intolerantes a outra terapia de osteoporose disponível (44,45); (ii) EMA: osteoporose grave em mulheres na pós-menopausa com alto risco de fratura (46). Está em avaliação no NICE para a prevenção de fraturas por fragilidade osteoporótica em adultos com osteoporose grave com alto risco de fratura (47). No SMC, está aprovado para tratamento da osteoporose grave em mulheres em pós-menopausa com alto risco de fratura (48).

11. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

11.1 Denosumabe

Em pesquisa realizada em agosto de 2021 por **denosumabe** foram encontradas avaliações do NICE (Inglaterra), SMC (Escócia), CADTH (Canadá) e PBAC (Austrália). Não foram encontradas avaliações de denosumabe na ANMAT (Argentina).

O NICE (49) recomenda denosumabe como uma opção de tratamento para a **prevenção primária ou secundária** de fraturas por fragilidade osteoporótica apenas em mulheres pós-menopáusicas com risco aumentado de fraturas:

i) que são incapazes de cumprir as instruções especiais para a administração de alendronato e risedronato ou etidronato, ou têm intolerância ou contraindicação a esses tratamentos; e

ii) que apresentam uma combinação de escore T, idade e número de fatores de risco clínicos independentes para fratura (i.e., história dos pais com fratura de quadril, ingestão de álcool de 4 ou mais unidades por dia e artrite reumatoide), conforme indicado na tabela a seguir.

Tabela 6. *T-scores* (DP) em (ou abaixo) em que o denosumabe é recomendado quando o alendronato e o risedronato ou o etidronato são inadequados.

Idade (anos)	Número de fatores de risco clínicos para fratura independente		
	0	1	2
65-69	a	-4,5	-4,0
70-74	-4,5	-4,0	-3,5
75 ou acima	-4,0	-4,0	-3,0

a – Tratamento com denosumabe não é recomendado.

DP: desvio-padrão.

O SMC (50) recomenda denosumabe apenas em tratamento da osteoporose em mulheres na pós-menopausa com risco aumentado de fraturas, com DMO T-score $< -2,5$ e $\geq -4,0$, para os quais os bifosfonatos orais são inadequados devido a contraindicações, intolerância ou incapacidade de cumprir as instruções especiais de administração. Denosumabe não é recomendado para osteoporose em homens com risco aumentado de fraturas (51).

O CADTH (52) (via *Canadian Drug Expert Committee* – CDEC) recomenda que o denosumabe seja reembolsado para aumentar a massa óssea em mulheres pós-menopáusicas com osteoporose que apresentam alto risco de fratura ou que falharam ou são intolerantes a outra terapia de osteoporose disponível, se os seguintes critérios clínicos e condições forem atendidos:

i) alto risco de fratura definido como: risco moderado de fratura em 10 anos (10% a 20%) com fratura prévia por fragilidade; ou um alto risco de fratura em 10 anos ($\geq 20\%$), conforme definido pela ferramenta da Associação

Canadense de Radiologistas e Osteoporose Canadá (CAROC) ou pela ferramenta de Avaliação de Risco de Fratura da Organização Mundial da Saúde (FRAX®);

ii) contraindicação aos bifosfonatos orais;

iii) condição: Preço reduzido.

O PBAC lista denosumabe em sua lista geral e simplificada de subsídio, sendo atendido os critérios a seguir: i) ter ao menos 70 anos de idade; o paciente deve ter um escore T de DMO de -2,5 ou menos; e ii) o paciente não deve receber tratamento concomitante com qualquer outro agente antirreabsortivo subsidiado por PBS para esta condição (53).

11.2 Teriparatida

Em pesquisa realizada em agosto de 2021 por **teriparatida** foram encontradas avaliações do NICE (Inglaterra), SMC (Escócia), CADTH (Canadá) e PBAC (Austrália). Não foram encontradas avaliações de teriparatida na ANMAT (Argentina).

O NICE (54) recomenda teriparatida como uma opção de tratamento alternativa para a **prevenção secundária** de fraturas por fragilidade osteoporótica em mulheres pós-menopáusicas:

i) que são incapazes de tomar alendronato e risedronato, ou têm uma contraindicação ou são intolerantes a alendronato e risedronato (i.e., distúrbio gastrointestinal superior persistente que é suficientemente grave para justificar a descontinuação do tratamento e que ocorre mesmo que as instruções de administração tenham sido seguidas corretamente); **ou**

ii) que tiveram uma resposta insatisfatória ao tratamento com alendronato ou risedronato (i.e., outra fratura por fragilidade, apesar de aderir totalmente ao tratamento por 1 ano e há evidência de um declínio na DMO abaixo de sua linha de base pré-tratamento); **e**

iii) que têm 65 anos ou mais e têm um T-score de -4,0 DP ou menos; **ou**

iv) um T-score de -3,5 DP ou menos e mais de duas fraturas; **ou**

v) que têm 55-64 anos e têm um T-score de -4 DP ou abaixo e mais de duas fraturas.

O SMC (55) aceita teriparatida para o tratamento de osteoporose estabelecida (grave) em mulheres pós-menopáusicas. Entretanto, não é recomendado para o tratamento da osteoporose em homens com risco aumentado de fratura (56).

O CADTH (57) não recomenda o reembolso de teriparatida para osteoporose grave.

O PBAC (58) lista teriparatida (referência e biossimilar) em sua lista geral e simplificada de subsídio para tratamento de osteoporose grave.

12. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Foi encontrada evidência clínica escassa sobre **denosumabe** e **teriparatida** para indivíduos com osteoporose em falha terapêutica a medicamentos disponíveis no SUS para tratamento da osteoporose, especialmente para **denosumabe**. O desfecho primário de eficácia/efetividade, novas fraturas vertebrais e não vertebrais, foi reportado por apenas três dos seis estudos incluídos, sendo que nenhum deles foi sobre **denosumabe**. Sabe-se que a DMO é um desfecho intermediário válido para predição de ocorrência de fraturas (59–61), a qual foi reportada por todos os estudos para colo femoral e coluna lombar. Assim, esses foram os únicos desfechos que permitiram comparar **denosumabe** e **teriparatida** entre si, mostrando que os resultados favoreceram a **teriparatida** em comparação ao denosumabe e adicionalmente superior a risedronato, alendronato e ácido zoledrônico (coluna lombar) e superior a alendronato e ácido zoledrônico (colo femoral). A superioridade de **denosumabe** e, especialmente, **teriparatida** em termos de eficácia, não implicou em prejuízos adicionais para o paciente decorrentes do tratamento, já que para todos os desfechos foi identificada similaridade com os seus comparadores. Como limitações deste parecer técnico-científico destacam-se a possibilidade de estudos não terem sido recuperados como é inerente a toda busca por estudos. Entretanto, em busca manual nenhum estudo elegível foi identificado. Finalmente, relatório foi incapaz de recuperar evidência sobre denosumabe considerando desfechos duros. Entretanto, a ausência dessa evidência não se deve à uma limitação do parecer, mas sim da literatura disponível, uma vez que o embasamento para indicar denosumabe como segunda linha de tratamento se dá a partir de estudos de primeira linha, os quais corresponderam aos critérios de exclusão deste parecer.

Em relação aos resultados da avaliação econômica, o uso de **teriparatida** parece resultar em benefício clínico pouco significativo na comparação com alendronato e risedronato, mediante incremento grande de custos. Dessa forma, a avaliação econômica sugere que **teriparatida** não seja custo-efetiva. Avaliações robustas da relação de custo-efetividade de **denosumabe** não foram possíveis, entretanto, a análise comparativa dos custos e consequências com as demais alternativas terapêuticas sugere benefício ainda menor que o de **teriparatida** a um custo incremental considerável em relação às opções disponíveis no SUS. Ainda que **denosumabe** tenha menor custo que **teriparatida**, não é possível com a evidência disponível para essa população, afirmar se seria eficiente para o SUS. Esta avaliação econômica apresenta algumas limitações: i) impossibilidade de identificar razão de custo-efetividade incremental de denosumabe, uma vez que não foi identificado modelo robusto que permitisse prever incidência de fraturas a partir da mudança da densidade mineral óssea; ii) impossibilidade de identificar a eficiência dos tratamentos, considerando *switch*; iii) ausência de ajuste da eficácia em função da idade; iv) valores de utilidade utilizados na avaliação de custo-utilidade são internacionais e para população com osteoporose majoritariamente sem fraturas prevalentes no baseline;

v) estimativas de proporção de utilização de recursos foram obtidas de estudos internacionais pela ausência destes dados para o Brasil.

A AIO corrobora os achados da ACE e da ACU, mostrando que qualquer uma das terapias elevaria o orçamento ao longo de cinco anos (R\$ 35,5 milhões [**denosumabe**] a R\$ 969,9 milhões [**teriparatida**]). Nesta análise de impacto orçamentário, a principal limitação deve-se a definição da população elegível, que ainda que tenha considerado parâmetros de demanda aferida, apresenta incertezas, tais como a proporção de pacientes com osteoporose grave com falha terapêutica.

A maioria das diretrizes nacionais, internacionais e recomendações de outras agências de ATS recomenda **denosumabe** e **teriparatida** para osteoporose grave. Entretanto, além de critérios clínicos e de preço serem estipulados, as recomendações se sustentam em evidência clínica para população em primeira linha. Assim, parece que a recomendação de denosumabe e teriparatida como opções de segunda linha está mais relacionada ao alto custo das tecnologias comparado a tecnologias tradicionais, do que pela demonstração de eficácia ou efetividade para essa população com alto risco de fraturas. SMC foi a única agência que avaliou denosumabe e teriparatida especificamente para homens, não recomendando o uso das terapias.

Apesar deste relatório não ter feito restrição para sexo e idade da população ou comparadores na revisão sistemática que compôs o PTC, a evidência clínica identificada foi para mulheres com 70 anos de idade em média, não sendo encontrada evidência para homens, indivíduos mais jovens ou comparações com outras opções disponíveis no SUS (i.e., raloxifeno e pamidronato). Assim, os dados dessa população povoaram a ACE e a ACU e a AIO, pois corresponde à população mais provável de preencher critérios de uso e ser usuária das tecnologias. Dessa forma, uma vez que as tecnologias sejam incorporadas no SUS para população mais ampla (bula), não é possível afirmar se os mesmos atributos de eficácia, efetividade, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário serão alcançados, nem se a troca de comparadores não avaliados nesse relatório será favorável.

Em conclusão, os estudos sugerem que, em termos de desfecho secundário (DMO), a teriparatida seja a opção preferida, seguida por denosumabe; ambas com resultados favoráveis em comparação aos comparadores disponíveis no SUS para eficácia e sem prejuízo da segurança de curto e médio prazo (12-24 meses). Entretanto, o benefício parece ser pouco significativo na comparação com o alto custo incremental para oferta das tecnologias, pois os estudos não avaliaram o desfecho primário de novas fraturas vertebrais e não vertebrais. Dessa forma, com a atual evidência disponível não parece haver fundamentos clínicos que justifiquem o vultuoso impacto orçamentário para sua incorporação.

13. PERSPECTIVA DO PACIENTE

Foi aberta chamada pública para Perspectiva do Paciente entre 12/2/2021 e 5/3/2021, com registro de quatro inscrições. Durante a apreciação inicial do tema na 106ª Reunião da Conitec, ocorrida no dia 10/3/2022, na condição de paciente com osteoporose grave, a representante relatou ter duas doenças raras cujo tratamento envolve o uso regular de antibióticos e de corticoides, o que contribuiu para a descalcificação óssea. Ela informou que, por volta dos 28 anos de idade, foi diagnosticada com osteoporose grave e iniciou o tratamento com cálcio, alendronato, vitamina D e hidroclorotiazida para controlar a perda de massa óssea. A paciente também declarou ter rachaduras nas costelas, sentir-se insegura e ter medo de sofrer fraturas osteoporóticas, inclusive durante a realização cotidiana de procedimentos de fisioterapia respiratória e higienização brônquica. Desse modo, ela afirmou ainda não utilizar a tecnologia avaliada, mas ter expectativas de que o medicamento possa melhorar a qualidade de vida dos pacientes com osteoporose.

O vídeo da 106ª Reunião pode ser acessado em: https://youtu.be/fojh_654G1Q?t=1622

14. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Pelo exposto, o Plenário da Conitec, em sua 106ª Reunião Ordinária, realizada no dia 10 de março de 2022, deliberou por unanimidade que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação de **denosumabe** e **teriparatida** para o tratamento de indivíduos com osteoporose grave e falha terapêutica aos medicamentos atualmente disponíveis no SUS. Para essa recomendação, a Conitec considerou que há substancial incerteza clínica dos benefícios de **teriparatida** e **denosumabe** para a população avaliada, além de ser necessário investimento vultoso de recursos financeiros, em uma eventual incorporação.



15. REFERÊNCIAS

1. Consensus development conference: Diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. *Am J Med.* 1993 Jun;94(6):646–50.
2. WHO Scientific Group on the Prevention and Management of Osteoporosis. Prevention and management of osteoporosis : report of a WHO scientific group. WORLD HEALTH ORGANIZATION. 2003. 192 p.
3. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis and T. Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. *JAMA J Am Med Assoc.* 2001 Feb;285(6):785–95.
4. 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 Executive Summary. *Endocr Pract.* 2020 May;26(5):564–70.
5. Walker-Bone K. Recognizing and treating secondary osteoporosis. *Nat Rev Rheumatol.* 2012 Aug;8(8):480–92.
6. Lin JT, Lane JM. Osteoporosis. *Clin Orthop Relat Res.* 2004 Aug;425:126–34.
7. Hernlund E, Svedbom A, Ivergård M, Compston J, Cooper C, Stenmark J, et al. Osteoporosis in the European Union: medical management, epidemiology and economic burden. *Arch Osteoporos.* 2013 Dec;8(1–2):136.
8. Kanis JA, McCloskey E V., Johansson H, Cooper C, Rizzoli R, Reginster J-Y. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2013 Jan;24(1):23–57.
9. World Health Organization - WHO. WHO SCIENTIFIC GROUP ON THE ASSESSMENT OF OSTEOPOROSIS AT PRIMARY HEALTH CARE LEVEL. Summary Meeting Report Brussels, Belgium. 2004. p. 17.
10. Marinho BCG, Guerra LP, Drummond JB, Silva BC, Soares MMS. The burden of osteoporosis in Brazil. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2014 Jul;58(5):434–43.
11. Johnell O, Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporos Int.* 2006 Oct;17(12):1726–33.
12. Eastell R, Rosen CJ, Black DM, Cheung AM, Murad MH, Shoback D. Pharmacological Management of Osteoporosis in Postmenopausal Women: An Endocrine Society* Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019 May;104(5):1595–622.
13. Radominski SC, Bernardo W, Paula AP de, Albergaria B, Moreira C, Fernandes CE, et al. Diretrizes brasileiras para o diagnóstico e tratamento da osteoporose em mulheres na pós-menopausa. *Rev Bras Reumatol.* 2017;57:452–66.
14. Orwig DL, Chan J, Magaziner J. Hip Fracture and Its Consequences: Differences Between Men and Women. *Orthop Clin North Am.* 2006 Oct;37(4):611–22.

15. National Osteoporosis Guideline Group. Clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis. 2019.
16. Pinheiro MM, Ciconelli RM, Martini LA, Ferraz MB. Clinical risk factors for osteoporotic fractures in Brazilian women and men: the Brazilian Osteoporosis Study (BRAZOS). *Osteoporos Int*. 2009 Mar;20(3):399–408.
17. Domiciano DS, Machado LG, Lopes JB, Figueiredo CP, Caparbo VF, Takayama L, et al. Incidence and risk factors for osteoporotic vertebral fracture in low-income community-dwelling elderly: a population-based prospective cohort study in Brazil. The São Paulo Ageing & Health (SPAH) Study. *Osteoporos Int*. 2014 Dec;25(12):2805–15.
18. Lopes J, Fung L, Cha C, Gabriel G, Takayama L, Figueiredo C, 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 Dec;67(12):1401–6.
19. Silva DMW, Lazaretti-Castro M, Freitas Zerbini CA de, Szejnfeld VL, Eis SR, Borba VZC. Incidence and excess mortality of hip fractures in a predominantly Caucasian population in the South of Brazil. *Arch Osteoporos*. 2019 Dec;14(1):47.
20. World Health Organization. Assessment of fracture risk and its implication to screening for postmenopausal osteoporosis: Technical report series 843. 1994;
21. Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, Reginster J-Y. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int*. 2019 Jan;30(1):3–44.
22. Sheffield U of, WHO WHO. FRAX[®] Instrumento de Avaliação do risco de fratura. 2008.
23. Brasil. Portaria nº 224, de 26 de março de 2014 - Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Osteoporse. Brasília - DF: Ministério da Saúde; 2014. p. 22.
24. Cairoli E, Eller-Vainicher C, Ulivieri FM, Zhukouskaya V V., Palmieri S, Morelli V, et al. Factors associated with bisphosphonate treatment failure in postmenopausal women with primary osteoporosis. *Osteoporos Int* [Internet]. 2014 Apr 8;25(4):1401–10. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00198-014-2619-3>
25. Francis RM. Non-response to osteoporosis treatment. *Br Menopause Soc J* [Internet]. 2004 Jun 1;10(2):76–80. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1258/136218004774202409>
26. van Oostwaard M. Osteoporosis and the Nature of Fragility Fracture: An Overview. In 2018. p. 1–13. Available from: http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-76681-2_1
27. Davis S, Simpson E, Hamilton J, James MM-S, Rawdin A, Wong R, et al. Denosumab, raloxifene, romosozumab and teriparatide to prevent osteoporotic fragility fractures: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess (Rockv)* [Internet]. 2020 Jun;24(29):1–314. Available from:

<https://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/hta/hta24290>

28. Shoback D, Rosen CJ, Black DM, Cheung AM, Murad MH, Eastell R. Pharmacological Management of Osteoporosis in Postmenopausal Women: An Endocrine Society Guideline Update. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020 Mar;105(3):587–94.
29. Rosen HN. Denosumab for osteoporosis. UpToDate. 2021.
30. Amgen Biotecnologia do Brasil Ltda. Bula de medicamento - Denosumabe (Prolia®). 2021.
31. INPI. Depósito de pedido nacional de Patente: ANTICORPOS COM PERFIS DE GLICANO MODULADOS. 2021.
32. Eli Lilly do Brasil Ltda. FORTÉO® Colter Pen. São Paulo; 2021. p. 19.
33. BRASIL. Ministério da Saúde. Banco de Preços - BPS.
34. CMED. Lista de preços de medicamentos: preço fábrica e preço máximo de venda ao governo. [Internet]. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Secretaria executiva.; 2016 [cited 2016 Apr 1]. Available from: <http://portal.anvisa.gov.br/cmed>
35. Kendler DL, Roux C, Benhamou CL, Brown JP, Lillstol M, Siddhanti S, et al. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women transitioning from alendronate therapy. *J Bone Miner Res* [Internet]. 2010 Jan;25(1):72–81. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1359/jbmr.090716>
36. Miller PD, Pannacciulli N, Brown JP, Czerwinski E, Nedergaard BS, Bolognese MA, et al. Denosumab or Zoledronic Acid in Postmenopausal Women With Osteoporosis Previously Treated With Oral Bisphosphonates. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2016 Aug;101(8):3163–70. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article-lookup/doi/10.1210/jc.2016-1801>
37. Hadji P, Zanchetta JR, Russo L, Recknor CP, Saag KG, McKiernan FE, et al. The effect of teriparatide compared with risedronate on reduction of back pain in postmenopausal women with osteoporotic vertebral fractures. *Osteoporos Int* [Internet]. 2012 Aug 13;23(8):2141–50. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00198-011-1856-y>
38. Panico A, Lupoli GA, Marciello F, Lupoli R, Cacciapuoti M, Martinelli A, et al. Teriparatide vs. alendronate as a treatment for osteoporosis: changes in biochemical markers of bone turnover, BMD and quality of life. *Med Sci Monit* [Internet]. 2011 Aug;17(8):CR442-448. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21804463>
39. Caggiari G. Safety and effectiveness of teriparatide vs alendronate in postmenopausal osteoporosis: a prospective non randomized clinical study. *Clin Cases Miner Bone Metab* [Internet]. 2016; Available from: <http://www.ccmbm.com/common/php/portiere.php?ID=d9b9d64cfc7ebe9c023999014534ddb3>
40. Kendler DL, Marin F, Zerbini CAF, Russo LA, Greenspan SL, Zikan V, et al. Effects of teriparatide and risedronate on new fractures in post-menopausal women with severe osteoporosis (VERO): a multicentre, double-blind,

- double-dummy, randomised controlled trial. *Lancet* [Internet]. 2018 Jan;391(10117):230–40. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673617321372>
41. Geusens P, Marin F, Kendler DL, Russo LA, Zerbinì CA, Minisola S, et al. Effects of Teriparatide Compared with Risedronate on the Risk of Fractures in Subgroups of Postmenopausal Women with Severe Osteoporosis: The VERO Trial. *J Bone Miner Res* [Internet]. 2018 May;33(5):783–94. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jbmr.3384>
 42. Stinnett AA, Mullahy J. Net Health Benefits. *Med Decis Mak* [Internet]. 1998 Apr 25;18(2_suppl):S68–80. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0272989X98018002S09>
 43. Página Inicial do Cortellis [Internet]. 2021. Available from: www.cortellis.com/intelligence/home.do
 44. Página Inicial da Anvisa [Internet]. Available from: portal.anvisa.gov.br/
 45. Página Inicial do FDA – Food & Drug Administration [Internet]. Available from: www.fda.gov
 46. Página Inicial da EMA – European Medicines Agency [Internet]. Available from: www.ema.europa.eu/en/medicines
 47. Página Inicial do NICE – National Institute for Health Excellence [Internet]. Available from: <https://www.nice.org.uk/>
 48. Página Inicial do SMC – Scottish Medicines Consortium [Internet]. Available from: <https://www.scottishmedicines.org.uk/>
 49. NICE. Denosumab for the prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. 2010;60. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta204/chapter/1-Guidance>
 50. SMC. Denosumab (Prolia). 2010;9. Available from: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/denosumab-prolia-fullsubmission-65110/>
 51. SMC. Denosumab (Prolia). 2014;1. Available from: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/denosumab-prolia-nonsubmission-101314/>
 52. CADTH. DENOSUMAB. 2011;5. Available from: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SF0453_complete_RFA-Prolia_May-25-16_e.pdf
 53. PBAC. Denosumab. 2016;6. Available from: <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2016-07/files/denosumab-psd-july-2016.pdf>
 54. NICE. Raloxifene and teriparatide for the secondary prevention of osteoporotic fragility fractures in postmenopausal women. 2018;85. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta161/chapter/1-Guidance>

55. SMC. Teriparatide (Forsteo®). 2003;1. Available from: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/teriparatide-forsteo-fullsubmission-7103/>
56. SMC. Teriparatide (Forsteo). 2008;7. Available from: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/teriparatide-forsteo-fullsubmission-49008/>
57. CADTH. TERIPARATIDE ACP SUBMISSION. 2010;5. Available from: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_Forteo-ACP_March-17-2010.pdf
58. PBAC. Teriparatide. 2021;8. Available from: <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2021-03/files/teriparatide-psd-mar-2021.pdf>
59. Nevitt MC, Johnell O, Black DM, Ensrud K, Genant HK, Cummings SR, et al. Bone mineral density predicts non-spine fractures in very elderly women. *Osteoporos Int* [Internet]. 1994 Nov;4(6):325–31. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/BF01622192>
60. Blackburn TD, Howard DB, Leib ES. Utility of Spine Bone Mineral Density in Fracture Prediction Within FRAX. *J Clin Densitom* [Internet]. 2013 Jan;16(1):81–6. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1094695012001254>
61. Kanis JA, Borgstrom F, De Laet C, Johansson H, Johnell O, Jonsson B, et al. Assessment of fracture risk. *Osteoporos Int* [Internet]. 2005 Jun 23;16(6):581–9. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00198-004-1780-5>

Parecer Técnico-Científico

Denosumabe e teriparatida para o tratamento de indivíduos com osteoporose grave e falha terapêutica aos medicamentos disponíveis no Sistema Único de Saúde

Brasília- DF

Dezembro de 2021

1. APRESENTAÇÃO

Este Parecer Técnico-Científico (PTC) se refere à avaliação do denosumabe e teriparatida para o tratamento de osteoporose no Sistema Único de Saúde (SUS), demandada pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde do Ministério da Saúde (SCTIE/MS). Este PTC foi elaborado pelo Hospital Alemão Oswaldo Cruz (HAOC) juntamente com a Secretaria-Executiva da Conitec, com o objetivo de avaliar a eficácia, efetividade e a segurança do denosumabe e teriparatida para o tratamento de indivíduos com osteoporose grave e falha terapêutica aos medicamentos disponíveis no SUS (alendronato, raloxifeno, pamidronato e risedronato). A necessidade desta avaliação surgiu do processo de atualização do Protocolo Clínico de Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da osteoporose.

2. DECLARAÇÃO DE CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não haver nenhum potencial conflito de interesse nos envolvidos na elaboração do presente PTC.

3. RESUMO EXECUTIVO

Pergunta de pesquisa: Os medicamentos **denosumabe** e **teriparatida** são eficazes, efetivos e seguros no tratamento de indivíduos com osteoporose grave e falha terapêutica aos medicamentos disponíveis no SUS (alendronato, pamidronato, raloxifeno e risedronato)?

População-alvo: Indivíduos com osteoporose grave e falha terapêutica (após ao menos uma fratura em vigência de tratamento).

Tecnologias: Denosumabe e teriparatida.

Comparadores: Alendronato, pamidronato, raloxifeno e risedronato.

Processo de busca e análise de evidências científicas: Foram realizadas buscas nas plataformas PubMed, Embase e *The Cochrane Library*. Adicionalmente, foi realizada a busca manual das referências dos artigos incluídos na fase 3 da revisão. Foram encontradas 5.825 publicações, das quais 204 estavam duplicadas entre as bases. Um total de 5.621 publicações foram triadas por título e resumo, e um total de 550 artigos foram lidos na íntegra. Ao final, foram incluídos seis estudos, sendo cinco ensaios clínicos randomizados (ECR) e uma coorte comparativa. Os dados dos estudos selecionados foram extraídos segundo as características dos estudos, dos participantes, desfechos e resultados. Os seguintes desfechos primários foram priorizados: pacientes com novas fraturas vertebrais, pacientes com novas fraturas não vertebrais, descontinuação de tratamento devido à evento adverso e pacientes com eventos adversos graves; os secundários foram: mudança no percentual da densidade mineral óssea (DMO) de colo femoral, coluna lombar e no quadril total, novas fraturas clínicas, nova ou piora de fratura relacionada à osteoporose e evento adverso não grave. A avaliação do risco de viés dos ECR e da coorte foi conduzida utilizando-se os critérios de risco de viés sugeridos pela *Revised Cochrane risk of bias tool for randomized trials (RoB 2.0)* e *Risk Of Bias in Non-randomized Studies - of Interventions (ROBINS-I)*, respectivamente. Avaliação da qualidade geral da evidência foi feita seguindo recomendações do GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*). A apresentação dos resultados dos estudos foi realizada de forma descritiva, porém, sempre que possível, os resultados foram sumarizados por meio de meta-análises diretas e/ou em rede.

Síntese das evidências e qualidade da evidência (GRADE): Para o desfecho primário, número de pacientes com ao menos uma nova fratura vertebral, **teriparatida** reduziu em 54% o risco de nova fratura vertebral comparado a risedronato (baixa qualidade da evidência) e a evidência foi inconclusiva para comparação com alendronato (muito baixa qualidade da evidência). Vale salientar que o **denosumabe** não foi avaliado para os desfechos número de pacientes com ao menos uma nova fratura vertebral, número de pacientes com ao menos uma nova fratura não vertebral, número de pacientes com descontinuação de tratamento por evento adverso e número de pacientes com ao menos um evento adverso grave. Nos desfechos secundários relacionados à mudança percentual da DMO em coluna lombar, colo femoral e quadril total, **denosumabe** (baixa qualidade da evidência) e **teriparatida** (baixa a moderada qualidade da evidência) foram melhores que alendronato e risedronato (aumento da DMO maior que o comparador em 1,0% a 8,6%) e para outros desfechos secundários relacionados a fraturas foram similares aos seus alendronato e risedronato. **Denosumabe** e **teriparatida** só puderam ser avaliados entre si para o desfecho intermediário, DMO, mostrando superioridade de **teriparatida** (aumento da DMO 2,2% a 7,4% maior) (moderada qualidade da evidência). Dessa forma, a evidência atual sugere que **teriparatida** seja mais eficaz do que o **denosumabe**. Adicionalmente, o **denosumabe** não possui estudos que avaliaram os desfechos primários de eficácia/efetividade. Em relação aos desfechos de segurança, a **teriparatida** e o **denosumabe** não parecem aumentar o número de pacientes com qualquer evento adverso e com evento adverso grave (alta qualidade da evidência) na comparação com alendronato, risedronato (opções disponíveis no SUS) e ácido zoledrônico (opção sendo avaliada para incorporação). Na ausência de evidência com desfechos primários para **denosumabe**, o conjunto de evidência atual sugere

maior benefício no uso de **teriparatida**, porém para desfechos secundários (moderada qualidade da evidência). Com relação ao risco de viés, foi identificado predomínio de 'algumas preocupações' para os ECR e grave risco de viés para o estudo coorte comparativo.

4. CONTEXTO

4.1 Objetivo do Parecer Técnico-Científico

O objetivo deste Parecer Técnico-Científico (PTC) foi analisar as evidências científicas disponíveis sobre eficácia, efetividade e segurança de denosumabe e teriparatida no tratamento de adultos com osteoporose grave com falha terapêutica (após ao menos uma fratura em vigência de tratamento), visando avaliar a incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

4.2 Motivação para a elaboração do Parecer Técnico-Científico

A solicitação para a realização deste PTC surgiu durante o processo de revisão e atualização do Protocolo Clínico de Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da osteoporose. A pergunta norteadora deste PTC foi definida a partir de reunião de escopo realizada em 19 de março de 2019, com a presença de representantes do grupo gestor (Ministério da Saúde), do grupo elaborador, especialistas médicos e representante Associação Brasileira de Avaliação Óssea e Osteometabolismo.

5. MÉTODOS

5.1 Pergunta de pesquisa

Para avaliar o uso do denosumabe e da teriparatida em pacientes com osteoporose, elaborou-se a seguinte pergunta de pesquisa: os medicamentos **denosumabe** e **teriparatida** são eficazes, efetivos e seguros no tratamento de adultos com osteoporose grave e falha terapêutica aos medicamentos disponíveis no SUS (alendronato, risedronato, pamidronato e raloxifeno)?

Para aumentar a transparência e consistência do PTC, apresentamos a pergunta segundo o acrônimo PICOS no **Quadro 5**.

Quadro 5. Pergunta PICOS (paciente, intervenção, comparação, *outcomes* [desfecho] e *study types* [tipos de estudos]).

População	Adultos com osteoporose grave e falha terapêutica (após ao menos uma fratura em vigência de tratamento).
Intervenção (tecnologia)	Denosumabe e teriparatida .
Comparação	Bifosfonatos (ácido zoledrônico ^a , alendronato, risedronato e pamidronato), raloxifeno, teriparatida ou denosumabe .
Desfechos (<i>Outcomes</i>)	Primários: Número de pacientes com ao menos uma nova fratura vertebral; Número de pacientes com ao menos uma nova fratura não vertebral; Número de pacientes com descontinuação de tratamento devido a evento adverso; Número de pacientes com ao menos um evento adverso grave.

Secundários:

Mudança percentual da densidade mineral óssea de colo femoral;
Mudança percentual da densidade mineral óssea de coluna lombar;
Mudança percentual da densidade mineral óssea de quadril total;
Número de pacientes com ao menos uma nova fratura clínica;
Número de pacientes com ao menos uma nova ou piora de fratura relacionada à osteoporose;
Número de pacientes com ao menos um evento adverso.

Tipo de estudo (Study type)	Revisões sistemáticas, com ou sem meta-análises, ensaios clínicos randomizados e estudos de coorte comparativos (retrospectivos e prospectivos).
------------------------------------	--

a - Ácido zoledrônico, apesar de não estar disponível no SUS para tratamento de osteoporose atualmente, está sendo avaliado neste PTC como comparador como análise adicional, pois será avaliado para incorporação, considerando relatório específico.

5.2 Critérios de elegibilidade

População

A população priorizada neste PTC é composta por indivíduos com osteoporose grave e falha terapêutica (após ao menos uma fratura em vigência de tratamento). Osteoporose grave ou estabelecida refere-se a uma condição em que a densidade mineral óssea (DMO) encontra-se abaixo de 2,5 desvios padrão (DP) associada à fratura por fragilidade (1,2).

Em reunião de escopo realizada em 2019 entre grupo gestor, grupo elaborador e médicos especialistas foi definida que a população corresponderia aos indivíduos com ao menos **duas** fraturas em vigência de tratamento. Entretanto, durante a validação da pergunta foi identificada escassez de estudos para essa população, sendo proposto e acordado com os especialistas ampliação da população para indivíduos com ao menos **uma** fratura. Havendo evidência para indivíduos com ao menos duas fraturas, ela seria apresentada por análises de subgrupo.

Intervenção

As intervenções avaliadas neste PTC são **denosumabe** e **teriparatida**, priorizadas para avaliação para a população supracitada em reunião de escopo realizada entre grupo gestor, grupo elaborador e médicos especialistas.

Comparadores

Os comparadores avaliados neste PTC são os bifosfonatos (i.e., ácido zoledrônico, alendronato, risedronato e pamidronato) e raloxifeno; bem como os próprios medicamentos considerados para incorporação alvos deste PTC, **denosumabe** e **teriparatida**, uma vez que estes podem ser comparados entre si. Ácido zoledrônico, apesar de não estar

disponível no SUS para tratamento de osteoporose atualmente, está sendo avaliado neste PTC como comparador, pois será avaliado para incorporação, considerando relatório específico.

Desfechos

Em reunião de escopo realizada entre grupo gestor, elaborador e especialistas foram priorizados os desfechos relativos a fraturas e segurança elencados pelos especialistas. Adicionalmente, o grupo elaborador optou por acrescentar evidência sobre DMO, como desfecho secundário, pela sua potencial utilidade para o desenvolvimento de avaliações econômicas, e tendo em vista tratar-se de um desfecho intermediário robusto para predição de fratura (2–5). A definição de cada um deles é apresentada a seguir (6):

Primários:

- Número de pacientes com ao menos uma nova fratura vertebral: avaliada por medidas quantitativas de morfometria vertebral (perda de altura vertebral de $\geq 20\%$ e ≥ 4 mm de uma vértebra) com confirmação de graduação visual qualitativa semiquantitativa. Uma nova fratura vertebral é diagnosticada em uma vértebra que não estava fraturada no exame radiológico inicial;
- Número de pacientes com descontinuação de tratamento devido a evento adverso: interrupção de tratamento devido a evento adverso (qualquer ocorrência médica desagradável que ocorre pela primeira vez ou piora em gravidade a qualquer momento após a primeira utilização da medicação do estudo e que não necessariamente tem que ter uma causal relação com o medicamento);
- Número de pacientes com ao menos um evento adverso grave: qualquer evento adverso deste estudo que resulte em morte, internação hospitalar inicial ou prolongada, uma experiência com risco de vida (ou seja, risco imediato de morte); deficiência / incapacidade persistente ou significativa; anomalia congênita / defeito de nascença; evento considerado significativo pelo investigador por qualquer outro motivo.

Secundários:

- Mudança percentual da densidade mineral óssea de colo femoral, coluna lombar e quadril total em relação ao *baseline*: Diferença dos valores absolutos de DMO (g / cm^2) ou seus valores de *T-score* (i.e., pontuação T) correspondentes entre os diferentes *time-points* (e.g., *baseline* e 18 meses) para os sítios especificados;
- Número de pacientes com ao menos uma nova fratura não vertebral: exclui as fraturas vertebrais, fraturas patológicas e fraturas de crânio, rosto, dedos, metacarpos e dedos dos pés;

- Número de pacientes com ao menos uma nova fratura clínica: desfecho composto de fraturas clínicas ou sintomáticas por fragilidade vertebral e não vertebral;
- Número de pacientes com ao menos uma nova ou piora de fratura relacionada à osteoporose: piora ou agravamento definido como aumento da gravidade em pelo menos 1 grau durante a análise semiquantitativa;
- Número de pacientes com ao menos um evento adverso: qualquer ocorrência médica, previsto em bula ou não, que ocorre pela primeira vez ou piora em gravidade a qualquer momento após a primeira utilização da medicação do estudo e que não necessariamente tem que ter uma causal relação com o medicamento.

Apesar das definições supracitadas, os estudos podem diferir ou não reportar os conceitos e métodos de avaliação dos desfechos, de forma que as definições dos desfechos não foram consideradas como critérios de elegibilidade, mas sim discutidas quanto à potencial heterogeneidade.

Tipos de estudo

Foram considerados para inclusão revisões sistemáticas, com ou sem meta-análises, ensaios clínicos randomizados (ECR) e estudos coorte comparativos (retrospectivos e prospectivos). Não foi feita restrição para data de publicação, idioma, presença de meta-análise, fase do ensaio clínico ou mínimo para número de participantes ou tempo de acompanhamento. Entretanto, revisões sistemáticas que excluíram estudos relevantes para a presente pergunta por restrição do ano de publicação, ou ainda revisões sistemáticas desatualizadas, foram excluídas. Adicionalmente, foram excluídos estudos reportados apenas em resumo de congresso.

5.2 Fontes de informações e estratégias de busca

Termos de busca e bases de dados

Com base na pergunta PICO estruturada acima, foi realizada uma busca em maio de 2021 nas seguintes plataformas: PubMed, EMBASE e *The Cochrane Library*. Para validação da estratégia de busca, uma busca no Epistemonikos foi realizada visando a identificação de potenciais revisões sistemáticas não recuperadas nas bases principais e estudos primários recuperados por essas revisões. O quadro 2 a seguir detalha as estratégias de busca efetuadas em cada plataforma.

Quadro 6. Estratégia de busca nas plataformas consultadas em maio de 2021.

Plataformas de busca	Estratégia de busca
PubMed	"osteoporosis"[MH] OR osteopor* [TIAB] OR "bone loss"[TIAB] OR "bone losses"[TIAB] OR Fractures, Bone[MH] OR "Bone Fractures"[TIAB] OR "Bone Fracture"[TIAB] OR "Broken Bone"[TIAB] OR "Broken Bones"[TIAB] OR Bone Resorption[MH] OR "Bone Resorption"[TIAB] OR "Bone Resorptions"[TIAB] OR Bone Density[MH] OR "Bone Density"[TIAB] OR "Bone Densities"[TIAB] OR "Bone Mineral Density"[TIAB] OR "Bone Mineral Densities"[TIAB] OR "Bone Mineral Content"[TIAB] OR "Bone Mineral Contents"[TIAB] AND teriparatid* [TIAB] OR "teriparatide"[MH] OR "denosumab"[MH] OR "denosumab"[TIAB] OR Parathar [TIAB] OR Forteo [TIAB] OR Prolia [TIAB] NOT (animals[MH:noexp] NOT (animals[MH:noexp] AND humans[MH])) NOT (editorial[PT] OR historical article[PT] OR Case Reports[PT] OR News[PT])
EMBASE	('osteoporosis':ti,ab,kw OR osteopor*:ti,ab,kw OR 'bone loss':ti,ab,kw OR 'bone losses':ti,ab,kw OR 'fractures, bone':ti,ab,kw OR 'bone fractures':ti,ab,kw OR 'bone fracture':ti,ab,kw OR 'broken bone':ti,ab,kw OR 'broken bones':ti,ab,kw OR 'bone resorption':ti,ab,kw OR 'bone resorptions':ti,ab,kw OR 'bone density':ti,ab,kw OR 'bone densities':ti,ab,kw OR 'bone mineral density':ti,ab,kw OR 'bone mineral densities':ti,ab,kw OR 'bone mineral content':ti,ab,kw OR 'bone mineral contents':ti,ab,kw) AND (teriparatid*:ti,ab,kw OR 'denosumab':ti,ab,kw OR parathar:ti,ab,kw OR forteo:ti,ab,kw OR prolia:ti,ab,kw) AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)
The Cochrane Library (Apenas revisões)	osteopor* OR "bone loss" OR "bone losses" OR "Bone Fractures" OR "Bone Fracture" OR "Broken Bone" OR "Broken Bones" OR "Bone Resorption" OR "Bone Resorptions" OR "Bone Density" OR "Bone Densities" OR "Bone Mineral Density" OR "Bone Mineral Densities" OR "Bone Mineral Content" OR "Bone Mineral Contents" AND teriparatid* OR "denosumab" OR Parathar OR Forteo OR Prolia

Fonte: Elaboração própria.

5.3 Seleção de estudos

Os registros obtidos nas bases de dados foram importados para o Endnote®, onde duplicatas foram identificadas e removidas. Após exportação do Endnote® de um arquivo único, os registros foram importados no Rayyan (7). Os registros foram selecionados por um único avaliador, sendo consultado um segundo avaliador em caso de dúvidas, tanto na triagem (leitura de títulos e resumos), quanto na elegibilidade (leitura de textos completos).

5.4 Extração de dados

Extração de dados foi realizada por um único avaliador, usando planilhas do software Microsoft Office Excel®. Os seguintes dados foram extraídos:

i) Características dos estudos e intervenções: número no ClinicalTrials (NCT); acrônimo de identificação; país; número de centros; características gerais da população; critério diagnóstico; alternativas comparadas quanto à dose, frequência e via de administração, tanto para tratamentos ativos, quanto placebo, quando pertinente; cointervenções; desenho do estudo; método de randomização e de sigilo de alocação se estudo randomizado; ajuste para variáveis de confusão e seleção dos participantes se não randomizado; equilíbrio das características de *baseline*; cegamento de participantes; análise por *Intention-to-treat analysis* (ITT); desvios e desequilíbrio de cointervenções; desfechos

incompletos; cegamento de avaliador; e reporte seletivo de resultado. Sempre que pertinente, as informações relativas ao risco de viés dos estudos foram extraídas segundo desfecho;

ii) Características dos participantes: número de participantes por alternativa comparada, segundo sexo; idade média por alternativa; densidade mineral óssea média da coluna lombar, do colo femoral, do quadril total em T score por alternativa; número de participantes com fraturas vertebrais prévias ou prevalentes por alternativa; número de participantes com fraturas não vertebrais prévias ou prevalentes por alternativa; número de participantes com terapia de osteoporose prévia por alternativa.

iii) Desfechos e resultados: definição e *time-point* de avaliação do desfecho e resultados por alternativa para cada desfecho. Para desfechos contínuos (i.e., mudança da densidade mineral óssea): média, desvio-padrão (DP), n e valor de p; e para desfechos dicotômicos (i.e., número de novas fraturas, descontinuação por evento adverso, pacientes com evento adverso e pacientes com evento adverso grave): n com evento, n com a alternativa (população ITT ou por protocolo [PP], a depender do reportado), *odds ratio* (OR), *hazard ratio* (HR), risco relativo (RR), intervalo de confiança (IC) ou valor de p. Para obtenção desses parâmetros, em alguns casos, foi necessário recorrer a cálculos, imputações e deduções (i.e., conversão de IC ou erro-padrão em DP, cálculo do DP da diferença a partir dos DP de início e final de tratamento ou ainda obtenção de dados gráficos pelo *WebPlotDigitizer* (8)).

5.5 Avaliação do risco de viés

Para a avaliação do risco de viés dos ensaios clínicos randomizados foi utilizada a ferramenta *Risk of Bias* (RoB 2.0) (9) e para os estudos observacionais a ferramenta *Risk of Bias in Non-randomised Studies of Interventions* (ROBINS-I) (10). Como preconizado pelas ferramentas, a avaliação foi feita no nível do estudo, do desfecho e do resultado, quando pertinente.

5.6 Síntese e análise dos dados

A síntese e análise dos dados foi feita por representação individual dos estudos, meta-análises diretas e em rede. Para condução das meta-análises, avaliação de homogeneidade e transitividade foi realizada por meio da comparação do acrônimo PICO de cada estudo (critérios de inclusão e exclusão da população, definições de subpopulações, intervenção e controles e definições dos desfechos). Sendo identificadas discrepâncias importantes, elas foram discutidas como potenciais limitações das meta-análises. A seguir apresentamos as principais características de cada síntese e análise, segundo tipo:

Síntese e representação individual dos resultados: As características do estudo, características dos participantes, resultados individuais e avaliação da qualidade dos estudos incluídos foram apresentadas de forma narrativa e a estatística descritiva (frequência absoluta e relativa, média e DP ou mediana e intervalo interquartil [IIQ]), incluindo tabelas para o auxílio na apresentação dos resultados. Os resultados narrativos foram agrupados por desfecho, fazendo destaque às alternativas comparadas. Para avaliação da heterogeneidade, métodos informais foram utilizados considerando inspeção visual de tabelas de características e resultados e potenciais modificadores (idade e densidade mineral óssea).

Meta-análises diretas: Meta-análises diretas foram conduzidas no software R v. 4.0.3 / *R studio* 1.3.1093 (11), usando os pacotes READR (12) e META (13). Apenas desfechos dicotômicos puderam ser sintetizados por meta-análises diretas. Para isso, foi considerado método de Mantel-Haenszel, estimador Sidik-Jonkman para τ^2 e ajuste de Hartung-Knapp para modelo de efeitos randômicos. Resultados foram apresentados em tabelas. Análises de subgrupo, de sensibilidade, cumulativas ou de viés de publicação não foram previstas, uma vez que se esperavam poucos estudos por meta-análise. Resultados foram expressos segundo RR e IC.

Meta-análises indireta e em rede: Meta-análises indiretas e em rede foram conduzidas no aplicativo *web* MetaInsight (14), considerando abordagem frequentista. As redes foram elaboradas considerando os diferentes tratamentos como os “nós”, conectados por linhas que representam as evidências diretas existentes na literatura. Inconsistência entre as evidências geradas por comparações diretas e indiretas seria realizada para redes com circuitos fechados e cálculo de valor de p para diferença entre as estimativas. Entretanto, pela inexistência de redes com circuitos fechados, essas análises não foram viáveis. Análises de subgrupo ou de sensibilidade não foram previstas, uma vez que se esperavam poucos estudos por meta-análise e a retirada de estudos impactaria em desconexão das redes. Resultados foram expressos segundo diferença entre as médias, RR e IC.

5.7 Avaliação da qualidade da evidência

A qualidade ou confiança da evidência foi avaliada considerando *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) *Working Group* (15), diretrizes metodológicas: sistema GRADE (16). No *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, o GRADE não é recomendado em detrimento ao CINEMA, e vice-versa, para avaliação da qualidade da evidência. Mas o CINEMA é preferível para redes com muitas alternativas, podendo ser implantado em redes com mais do que 2 estudos. Os dois critérios não foram atendidos por todas as redes aqui apresentadas, razão para preferirmos o uso do GRADE.

Desfechos relevantes para paciente e/ou gestores foram graduados em alta, moderada, baixa e muito baixa confiança, considerando os critérios de rebaixamento da qualidade (limitações metodológicas, evidência indireta,

inconsistência, imprecisão de estimativa de efeito e risco de viés de publicação). Detalhes de desfechos e comparações avaliadas são apresentadas a seguir:

Desfechos:

- Número de pacientes com ao menos uma nova fratura vertebral;
- Número de pacientes com descontinuação de tratamento devido a evento adverso;
- Número de pacientes com ao menos um evento adverso grave;
- Mudança percentual da densidade mineral óssea de coluna lombar; e
- Mudança percentual da densidade mineral óssea de colo femoral).

Comparações:

- Denosumabe *versus* alendronato;
- Teriparatida *versus* alendronato;
- Denosumabe *versus* risedronato;
- Teriparatida *versus* risedronato;
- Denosumabe *versus* teriparatida.

6. RESULTADOS

6.1 Estudos selecionados

Foram recuperadas 5.825 publicações nas bases de dados consultadas, restando 5.621 após remoção de duplicatas identificadas eletronicamente. Durante a seleção, 5.071 registros foram considerados irrelevantes na triagem e 543 foram excluídos na etapa de leitura na íntegra (**Erro! Fonte de referência não encontrada.**). Estudos excluídos na e legibilidade, com os motivos, são apresentados ao final do PTC.

Assim, sete registros foram incluídos, referente a seis estudos: cinco ECR e um estudo de coorte comparativa.

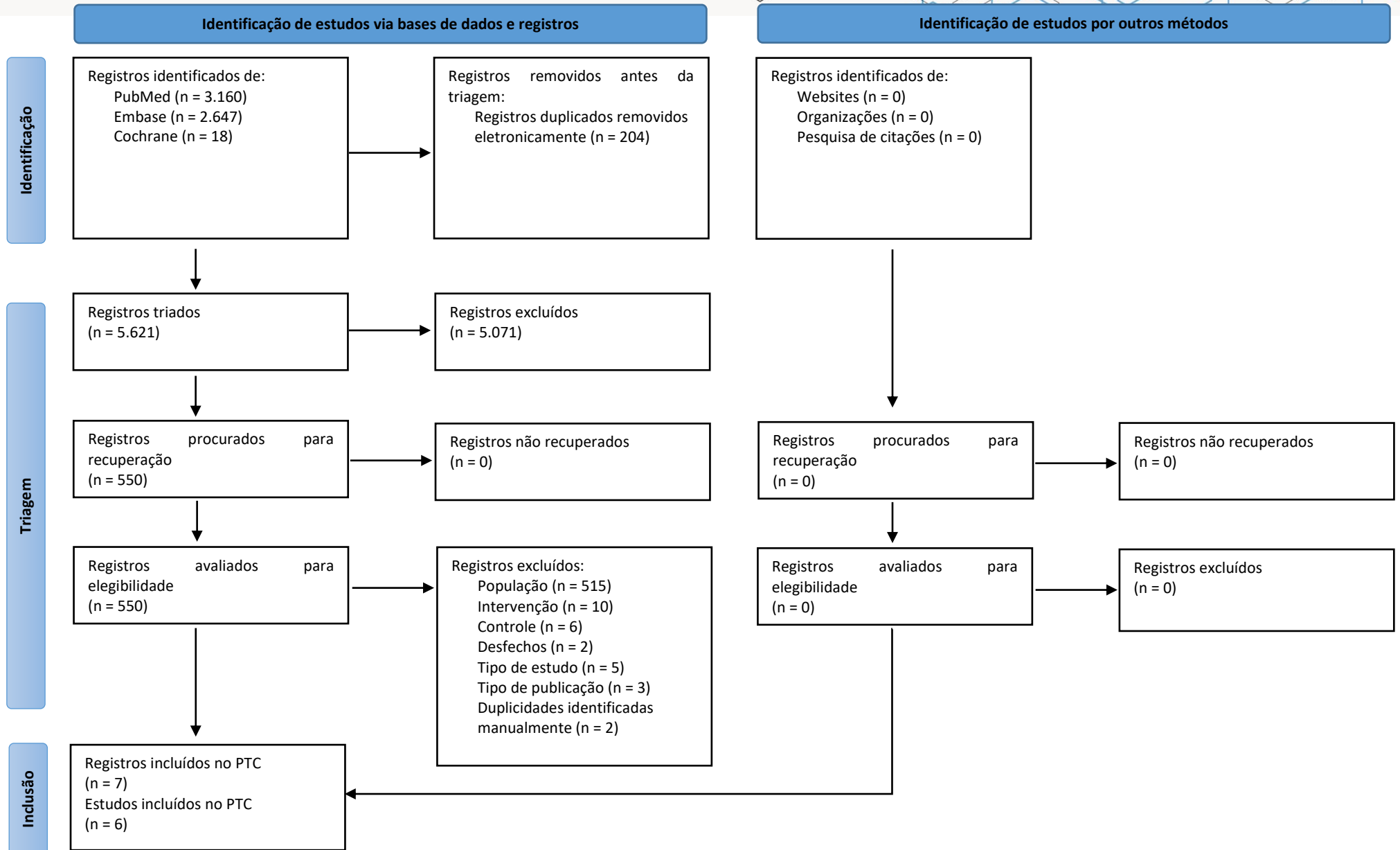


Figura 1. Fluxograma de seleção dos estudos.
 Fonte: Traduzido e preenchido de Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71. For more information, visit: <http://www.prisma-statement.org/>

6.2 Caracterização dos estudos incluídos

Foram identificados seis ECR e um estudo coorte publicados entre 2010 e 2018. Destaca-se que apesar de não ter sido critério de inclusão deste PTC, todos os estudos identificados foram avaliados em mulheres, sendo a maioria (n = 4) em pós-menopausa. O valor de T-score foi utilizado por todos os estudos para definição de osteoporose, variando de - 1,5 a -2,5. O tempo de acompanhamento dos estudos variou de 12 a 24 meses. Com relação às características das alternativas comparadas, destaca-se que apenas alendronato foi avaliado em posologias diferentes entre os estudos (10 mg por dia ou 70 mg por semana) e que todos os estudos realizaram cointervenção com suplementação de cálcio e vitamina D (

Quadro 7).

Com relação aos participantes, foram incluídas 3.653 mulheres (mediana 287 mulheres por estudo, IIQ 180-353), com idades médias variando de 60 a 72 anos; densidades minerais ósseas médias (T *score*) de coluna lombar variando de -2,2 a -4,0, de colo femoral variando de -2,2 a -3,3 e de quadril total variando de -1,9 a -2,1. Três estudos incluíram 54% a 100% dos participantes com ao menos duas fraturas vertebrais prévias ou prevalentes e todos os estudos incluíram participantes com uso prévio de terapia para osteoporose (71% a 100% dos participantes) (**Quadro 8**).

Quadro 7. Caracterização dos estudos selecionados pela busca estruturada, em ordem decrescente de publicação.

Estudo	Desenho do estudo	Características gerais da população	T-score na coluna lombar, colo femoral ou quadril total	País ou N/N centros	Período do estudo	Tempo de acompanhamento	Alternativas comparadas ^a	Financiamento
Kendler 2017 (6) Geusens 2018 (17) VERO NCT01709110	ECR	Mulheres com osteoporose grave, ambulatorial, com ao menos 45 anos de idade e evidência de ao menos duas fraturas por fragilidade vertebral moderadas ou uma grave	≤ - 1,5	14/123	2012-2016	24 meses	Teriparatida 20 mg por dia SC + placebo por semana VO versus risedronato 35 mg por semana VO + placebo por dia SC	Lilly
Caggiari 2016 (18)	Coorte	Mulheres em pós-menopausa, osteoporose e dor nas costas e presença de três ou mais fraturas vertebrais osteoporóticas	≤ - 2,5	Itália/NR	2007-2013	24 meses	Teriparatida 20 mg por dia SC versus alendronato 10 mg por dia VO	NR
Miller 2016 (19) NCT01732770	ECR	Mulheres em pós-menopausa com ao menos 55 anos de idade, previamente tratadas com bifosfonatos orais por ao menos 2 anos para osteoporose	≤ - 2,5	7/37	NR	12 meses	Teriparatida 20 mg por dia SC + placebo por semana VO versus risedronato 35 mg por semana VO + placebo por dia SC	Lilly
Hadji 2012 (20)	ECR	Mulheres com ao menos 45 anos de idade e 2 anos de menopausa com fraturas vertebrais osteoporóticas e dor nas costas por ao menos 2 meses por suspeita ou causada por fratura vertebral osteoporótica e ao menos uma fratura vertebral moderada	≤ - 2,0	12/78	NR	18 meses	Denosumabe 60 mg a cada 6 meses SC + placebo por semana VO versus alendronato 70 mg por semana VO + placebo a cada 6 meses SC	Amgen
Panico 2011 (21)	ECR	Mulheres com dor nas costas, pós-menopausa e osteoporose grave e ao menos 2 fraturas vertebrais osteoporóticas e tratamento prévio para osteoporose	≤ - 2,0	Itália/1	NR	18 meses	Denosumabe 60 mg a cada 6 meses SC + placebo a cada 6 meses IV versus ácido zoledrônico 6 mg a cada 6 meses IV + placebo a cada 6 meses SC	Amgen
Kendler 2010 (22) STAND	ECR	Mulheres com ao menos 55 anos de idade em pós-menopausa e que receberam alendronato por ao menos 6 meses para osteoporose	≤ - 2,0	NR	2006-2008	12 meses	Teriparatida 20 mg por dia SC versus alendronato 70 mg por semana VO	Department of Molecular and Clinical Endocrinology and Oncology, University "Federico II"

Legenda: ECR: ensaio clínico randomizado; ECNR: ensaio clínico não randomizado; IV: via intravenosa; NR: Não reportado; SC: via subcutânea; VO: via oral.

a – Todos os estudos realizaram cointervenção com suplementação de cálcio e vitamina D, com doses variáveis e não apresentadas neste PTC.

Quadro 8. Caracterização dos participantes incluídos nos estudos, segundo alternativa avaliada e em ordem decrescente de publicação.

Estudo	Alternativas comparadas	N participantes (apenas mulheres)	Idade média (DP)	DMO média da coluna lombar (DP), T-score	DMO média do colo femoral (DP), T-score	DMO média do quadril total (DP), T-score	Fraturas vertebrais prévias ou prevalentes	Fraturas não vertebrais prévias ou prevalentes	Terapia para osteoporose prévia
Kendler 2017 (6) Geusens 2018 (17) VERO NCT01709110	Teriparatida 20 mg por dia via subcutânea + placebo por semana via oral	680	72 (8)	-2,2 (1,2)	-2,2 (0,7)	-1,9 (0,8)	231 (34%) = 1 fratura; 448 (66%) = 2 ou mais fraturas	166 (24%) = 1 fratura; 514 (76%) = 2 ou mais fraturas	496 (73%)
	Risedronato 35 mg por semana via oral + placebo por dia por via subcutânea	680	71 (8)	-2,2 (1,2)	-2,2 (0,7)	-1,9 (0,8)	240 (35%) = 1 fratura; 440 (65%) = 2 ou mais fraturas	164 (24%) = 1 fratura; 516 (76%) = 2 ou mais fraturas	485 (71%)
Caggiari 2016 (18) ^a	Teriparatida 20 mg por dia via subcutânea	183	71 (7)	-4,0 (0,5)	-3,3 (0,6)	NR	183 (100%) = 3 ou mais fraturas	NR	183 (100%)
	Alendronato 10 mg por dia via oral	172	65 (11)	-3,9 (0,4)	-3,2 (0,7)	NR	172 (100%) = 3 ou mais fraturas	NR	172 (100%)
Miller 2016 (19) NCT01732770	Denosumabe 60 mg a cada 6 meses via subcutânea + placebo a cada 6 meses via intravenosa	321	68 (7)	-2,7 (0,8)	NR	-1,9 (0,7)	24 (7%)	109 (34%)	321 (100%)
	Ácido zoledrônico 6 mg a cada 6 meses via intravenosa + placebo a cada 6 meses via subcutânea	322	69 (7)	-2,6 (0,8)	NR	-1,9 (0,8)	28 (8%)	106 (32%)	322 (100%)
Hadjji 2012 (20)	Teriparatida 20 mg por dia via subcutânea + placebo por semana via oral	360	70 (8)	-2,6 (1,1)	-2,3 (0,7)	-2,1 (0,8)	126 (35%) = 1 fratura; 197 (54%) = 2 ou mais fraturas	NR	267 (74%)
	Risedronato 35 mg por semana via oral + placebo por dia por via subcutânea	350	71 (8)	-2,6 (1,2)	-2,4 (0,6)	-2,1 (0,8)	104 (29%) = 1 fratura; 211 (60%) = 2 ou mais fraturas	NR	258 (73%)
Panico 2011 (21)	Teriparatida 20 mg por dia via subcutânea	42	65 (9)	-3,8 (0,7)	-3,0 (0,6)	NR	NR; 42 (100%) = história de fratura(s)	NR	42 (100%)
	Alendronato 70 mg por semana via oral	39	60 (14)	-3,9 (0,7)	-3,0 (0,6)	NR	NR; 38 (100%) = história de fratura(s)	NR	39 (100%)
Kendler 2010 (22) STAND	Denosumabe 60 mg a cada 6 meses via subcutânea + placebo por semana por via subcutânea	253	66 (7)	-2,6 (0,7)	NR	NR	NR; 134 (53%) = história de fratura(s)	NR	253 (100%)
	Alendronato 70 mg por semana via oral + placebo a cada 6 meses via subcutânea	251	68 (7)	-2,6 (0,7)	NR	NR	NR; 117 (47%) = história de fratura(s)	NR	251 (100%)

Legenda: DMO: densidade mineral óssea; DP: desvio-padrão; N: número; NR: não reportado; ^a – Único estudo coorte incluído no PTC; ^b – Ácido zoledrônico não está disponível no SUS, mas sim em avaliação para incorporação.

6.3 Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos

6.3.1 Ensaios clínicos randomizados

Para desfechos de eficácia, as avaliações resultaram em ‘algumas preocupações’ (6 de 9 avaliações) seguido por ‘alto risco de viés’ (3 de 9 avaliações) quanto ao risco de viés geral devido à: i) ausência de informação quanto ao método de sigilo de alocação adotado, ii) ausência de cegamento de participantes e ausência de informação de desvios da intervenção pretendida, iii) ausência de uma análise por ITT; e iv) ausência de citação de um protocolo registrado *a priori* para avaliação de potencial reporte seletivo de resultados. Os domínios em que a maioria das avaliações foram de ‘baixo risco de viés’ foram os relativos a desfechos incompletos e mensuração de desfecho. ‘Baixo risco de viés’ na avaliação geral foi identificado apenas para avaliações dos desfechos de segurança (3 de 4 avaliações), seguido por ‘Algumas preocupações’ (1 de 4 avaliações) (**Figura 2**). Os motivos para cada avaliação podem ser consultados mediante solicitação do arquivo aos autores deste PTC.

	Estudo	Intervenção	Comparador	Desfecho	D1	D2	D3	D4	D5	Geral	
Intenção de tratar	Kendler 2010 (STAND)	Denosumabe	Alendronato	Mudança percentual na DMO	+	!	+	+	!	!	+ Baixo risco
Intenção de tratar	Miller 2016	Denosumabe	Ácido zoledrônico	Mudança percentual na DMO	!	!	+	+	+	!	! Algumas preocupações
Por protocolo	Kendler 2010 (STAND)	Denosumabe	Alendronato	Pacientes com eventos de segurança	+	+	+	+	!	!	- Alto risco
Por protocolo	Miller 2016	Denosumabe	Ácido zoledrônico	Pacientes com eventos de segurança	+	+	+	+	+	+	
Intenção de tratar	Kendler 2010 (STAND)	Denosumabe	Alendronato	Pacientes com fratura	+	!	+	+	!	!	D1 Processo de randomização
Intenção de tratar	Miller 2016	Denosumabe	Ácido zoledrônico	Pacientes com fratura	!	!	+	+	+	!	D2 Desvios da intervenção pretendida
Intenção de tratar	Hadjji 2012	Teriparatida	Risedronato	Mudança percentual na DMO	!	+	+	+	!	!	D3 Desfecho incompleto
Intenção de tratar	Panico 2011	Teriparatida	Alendronato	Mudança percentual na DMO	!	!	+	+	!	-	D4 Mensuração do desfecho
Por protocolo	Kendler 2017 (VERO)	Teriparatida	Risedronato	Pacientes com eventos de segurança	+	+	+	+	+	+	D5 Seleção de resultado reportado
Por protocolo	Hadjji 2012	Teriparatida	Risedronato	Pacientes com eventos de segurança	+	+	+	+	+	+	
Intenção de tratar	Kendler 2017 (VERO)	Teriparatida	Risedronato	Pacientes com fratura	+	+	-	+	+	-	
Intenção de tratar	Hadjji 2012	Teriparatida	Risedronato	Pacientes com fratura	!	+	+	+	!	!	
Intenção de tratar	Panico 2011	Teriparatida	Alendronato	Pacientes com fratura	!	!	+	+	!	-	

Figura 2. Risco de viés por estudo e desfecho.

D: domínio; DMO: densidade mineral óssea.

6.3.2 Coorte comparativa

O estudo do tipo coorte comparativa apresentou grave risco de viés, tendo em vista ausência de reporte de uma análise para ajuste de variáveis de confusão como, por exemplo, idade, densidade mineral óssea, número de fraturas prevalentes, índice de massa corporal, entre outros parâmetros. Demais domínios foram avaliados como de baixo risco de viés ou ‘sem informação’. Importante destacar que se trata de um estudo publicado em 2016, mesmo ano em que a ROBINS-I foi divulgada e, portanto, é esperado que estudos até essa data não reportassem todas as informações necessárias para avaliação do risco de viés de estudos não randomizados (**Quadro 9**).

Quadro 9. Avaliação dos estudos observacionais, segundo a ROBINS-I.

Estudo	Domínios							Viés geral
	Confusão	Seleção dos participantes	Classificação	Desvios	Dados incompletos	Mensuração	Seleção de resultado	
Caggiari 2016 (18)	Grave	Baixo	Baixo	Sem informação	Baixo	Baixo	Sem informação	Grave risco de viés

6.4 Síntese dos resultados dos desfechos avaliados

Todos os estudos (6 estudos) reportaram pelo menos um dos desfechos primários considerados no presente PTC (pacientes com novas fraturas vertebrais (4 estudos), pacientes com descontinuação por evento adverso (4 estudos) e pacientes com evento adverso grave (4 estudos), bem como os desfechos secundários (mudança da DMO nos sítios especificados (5 estudos), novas fraturas não vertebrais (3 estudos), novas fraturas clínicas (3 estudos), nova ou piora de fratura (2 estudos) e pacientes com evento adverso (5 estudos)).

Em resumo, para o desfecho primário, número de pacientes com ao menos uma nova fratura vertebral, **teriparatida** foi superior a risedronato e evidência inconclusiva foi identificada para comparação com alendronato (**denosumabe** não foi avaliado para esse desfecho). Nos desfechos secundários relacionados à mudança da DMO em coluna lombar, colo femoral e quadril total, **denosumabe** e **teriparatida** foram melhores que alendronato e risedronato e para outros desfechos secundários relacionados a fraturas foram similares a alendronato e risedronato. **Denosumabe** e **teriparatida** só puderam ser avaliados entre si para o desfecho intermediário DMO, mostrando superioridade de **teriparatida**. Dessa forma, **teriparatida** aparenta possuir evidência mais precisa apontando para sua maior eficácia, **denosumabe** carece de avaliações para desfechos primários e ambos não parecem prover prejuízo adicional em termos de segurança. A seguir, apresentamos a síntese e análise de cada desfecho.

6.4.1 Fraturas

Na tabela a seguir é possível observar que **teriparatida** evita novas fraturas vertebrais na comparação com risedronato em todos os estudos; o mesmo não ocorre na comparação entre **teriparatida versus** alendronato, pois há imprecisão e heterogeneidade entre os grupos: Panico et al. 2011 (21) incluíram apenas 80 participantes na soma dos braços, ambos os grupos mais jovens do que demais estudos; e Caggiari et al. 2016 (18) conduziram um estudo não randomizado em que o grupo que recebeu alendronato era mais jovem que o grupo que recebeu **teriparatida**. O desfecho número de pacientes com ao menos uma nova fratura vertebral não foi avaliado com **denosumabe**.

Quantos aos desfechos secundários relacionados a fraturas (i.e., número de pacientes com ao menos uma nova fratura não vertebral, número de pacientes com ao menos uma nova fratura clínica e número de pacientes com ao menos uma nova ou piora de fratura relacionada à osteoporose), os estudos se contradizem ao indicar superioridade ou

similaridade de **teriparatida** frente a alendronato e risedronato. **Denosumabe** foi avaliado apenas no desfecho secundário (número de pacientes com ao menos uma nova fratura clínica), que é considerado um desfecho composto, e nesse caso se mostrou similar na comparação com ácido zoledrônico e alendronato, sendo que os autores frisaram que o estudo não foi desenhado para avaliação de fratura.

Esses achados são confirmados nas meta-análises em rede (**Figura 3**) que adicionalmente mostram similaridade de risedronato em relação a alendronato (**Figura 4**). Análises de inconsistências não foram possíveis para nenhum par.

Tabela 7. Resultados para desfechos relativos a fraturas osteoporótica.

Estudo	Time-point	Alternativa	n pts com evento	N pts total	% com evento	Alternativa	n pts com evento	N pts total	% com evento	RR (IC 95%)
Pacientes com nova fratura vertebral										
Hadji 2012 (20)	6 meses	Teriparatida	15	360	4,2%	Risedronato	18	350	5,1%	NR (0,47; 0,26; 0,84)
Kendler 2017 (6)	12 meses	Teriparatida	18	574	3,1%	Risedronato	35	585	6,0%	0,52 (0,30; 0,91)
Hadji 2012 ^{a,b} (20)	18 meses	Teriparatida	16	360	4,4%	Risedronato	33	350	9,4%	NR (0,47; 0,26; 0,84)
Panico 2011 ^{a,b} (21)	18 meses	Teriparatida	1	42	2,4%	Alendronato	6	38	15,8%	NR (0,15; 0,02; 1,20)
Kendler 2017 ^b (6)	24 meses	Teriparatida	28	516	5,4%	Risedronato	64	533	12,0%	0,44 (0,29; 0,68)
Pacientes com nova fratura não vertebral										
Hadji 2012 ^b (20)	18 meses	Teriparatida	28	360	7,8%	Risedronato	29	350	8,3%	NR (0,94; 0,57; 1,54)
Geusens 2018 ^{a,c} (17)	24 meses	Teriparatida	12	448	2,7%	Risedronato	25	439	5,7%	NR (0,47; 0,24; 0,92)
Kendler 2017 ^b (6)	24 meses	Teriparatida	25	680	3,7%	Risedronato	38	680	5,6%	HR 0,66 (0,39; 1,10)
Caggiari 2016 (18)	24 meses	Teriparatida	1	179	0,6%	Alendronato	4	172	2,3%	NR (0,24; 0,03; 2,13)
Pacientes com nova ou piora de fratura										
Hadji 2012 ^b (20)	18 meses	Teriparatida	24	360	6,7%	Risedronato	39	350	11,1%	NR (0,60; 0,37; 0,97)
Geusens 2018 ^{b,c} (17)	24 meses	Teriparatida	24	336	7,1%	Risedronato	53	342	15,5%	NR (0,46; 0,29; 0,73)
Pacientes com nova fratura clínica										
Kendler 2010 ^b (22)	12 meses	Denosumabe	8	253	3,2%	Alendronato	4	249	1,6%	NR (1,97; 0,60; 6,45)
Miller 2016 ^b (19)	12 meses	Denosumabe	7	320	2,2%	Ácido zoledrônico ^e	15	320	4,7%	NR (0,47; 0,19; 1,13)
Geusens 2018 ^c (17)	24 meses	Teriparatida	16	448	3,6%	Risedronato	42	439	9,6%	NR (0,37; 0,21; 0,65)

Legenda: HR: hazard ratio; IC: intervalo de confiança; pts: pacientes; n ou N: número; NR: não reportado; RR: risco relativo.

a – RR foi calculado pelos autores do PTC;

b – Estudos incluídos nas meta-análises por apresentar tempo de acompanhamento e desenhos de estudos mais homogêneos;

c – Geusens 2018 reporta uma análise de subgrupo do estudo VERO (Kendler 2017), em que considera apenas pacientes com ao menos 2 fraturas no *baseline*;

d – Único estudo não randomizado incluído no PTC.

e – Opção indisponível no SUS, mas em avaliação para incorporação.

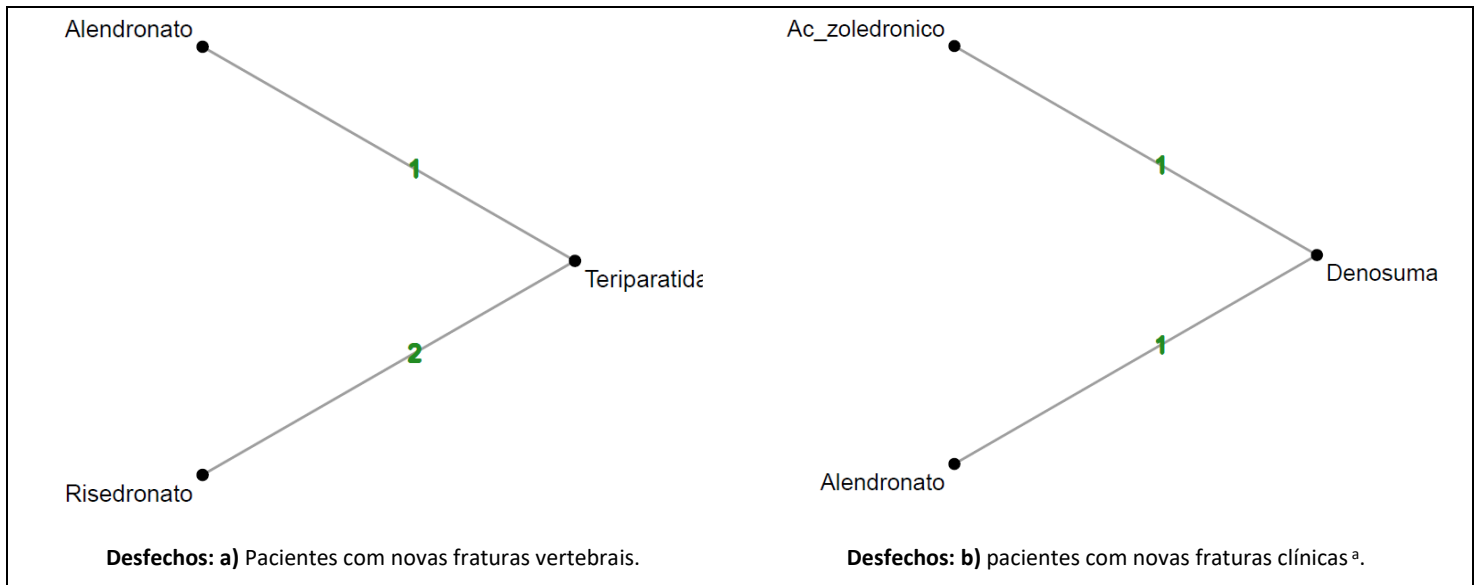


Figura 3. Diagramas das meta-análises em rede para desfechos relativos à fratura osteoporótica.

a – Ácido zoledrônico indisponível no SUS, mas em avaliação para incorporação.

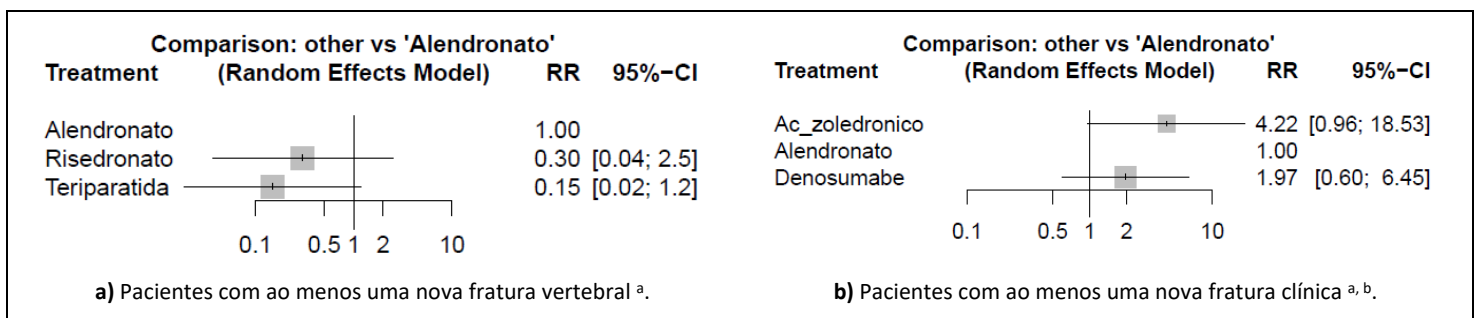


Figura 4. Forest plots das meta-análises em rede para desfechos relativos à fratura osteoporótica.

a – Efeitos para outros pares não mostrados no gráfico: **teriparatida** superior a risedronato (RR 0,50 (IC 95% 0,33; 0,74)); **denosumabe** similar a ácido zoledrônico (RR 0,47 (IC 95% 0,19; 1,13)).

b – Ácido zoledrônico indisponível no SUS, mas em avaliação para incorporação.

Tabela 8. Meta-análises diretas da comparação entre **teriparatida** e risedronato.

Desfecho	N estudos (N participantes)	RR (IC 95%), I ²
Pacientes com ao menos uma nova fratura vertebral	2 (1752)	0,46 (0,36; 0,59), 0%
Pacientes com ao menos uma nova fratura não vertebral	2 (2070)	0,79 (0,08; 7,51), 0%
Pacientes com ao menos uma nova ou piora de fratura	2 (1388)	0,52 (0,10; 2,73), 0%

IC: intervalo de confiança; N: número; RR: risco relativo; I²: heterogeneidade.

6.4.2 Segurança

Na tabela a seguir é possível observar que tanto **denosumabe**, quanto **teriparatida** são similares a ácido zoledrônico, alendronato e risedronato, independentemente do desfecho de segurança considerado e *time-point*. Esses achados são confirmados nas meta-análises em rede (**Figura 5** e **Figura 6**) de **denosumabe**, ácido zoledrônico e alendronato, bem como nas meta-análises diretas de **teriparatida** e risedronato (**Tabela 10**). Não foi possível comparar

denosumabe com **teriparatida**, uma vez que não foi identificada evidência direta entre eles e não foi possível incluir ambos em uma mesma rede pela falta de comparador comum. Análises de inconsistências não foram possíveis para nenhum par.

A frequência de eventos adversos específicos não foi priorizada na pergunta norteadora deste PTC em reunião de escopo e por isso os resultados numéricos não foram extraídos dos estudos. Para aumentar o entendimento das implicações dos achados de segurança para as perguntas priorizadas (descontinuação, evento adverso e evento adverso grave) complementamos que:

- Nos estudos que compararam **teriparatida** com risedronato (6,20), o evento adverso grave mais comum foi queda ($p=0,60$) e o evento adverso mais comum que levou à interrupção foi náusea ($p>0,05$). Foi reportado que os únicos eventos adversos graves com uma incidência significativamente diferente entre os grupos foram distúrbios cardíacos, respiratórios, torácicos e do mediastino, todos mais frequentes no grupo do risedronato, enquanto para os eventos adversos não graves, pacientes em uso de **teriparatida** tiveram um número significativamente maior de lesões de pele, hipocalcemia, sinais e sintomas relacionados aos músculos e espasmos musculares; e pacientes no grupo risedronato tiveram um número significativamente maior de infecções e inflamações dentais e periodontais, vômitos, fraturas e luxações da coluna vertebral, distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais e fraqueza muscular;

- No estudo randomizado que comparou **teriparatida** com alendronato, os eventos adversos mais comuns foram hiperuricemia ($p>0,05$), náuseas ($p>0,05$), tonturas ($p>0,05$) e cefaleia ($p>0,05$) (21);

- No estudo que comparou **denosumabe** e alendronato (22), os eventos adversos mais frequentes foram nasofaringite ($p>0,05$), dor nas costas ($p>0,05$), bronquite ($p>0,05$), artralgia ($p>0,05$), constipação ($p>0,05$) e dor em uma extremidade ($p>0,05$). A incidência de eventos adversos graves de infecções e neoplasias foi semelhante entre os grupos;

- No estudo que comparou **denosumabe** e ácido zoledrônico (19), as incidências de eventos adversos de infecção (20,9% versus 16,9%), distúrbios cardíacos (3,4% versus 1,3%) e eczema (incluindo dermatite e dermatite alérgica; 1,6% versus 0,3%) foram numericamente maiores no grupo **denosumabe** em comparação com o grupo ácido zoledrônico. A dor musculoesquelética foi significativamente menor no grupo **denosumabe** em comparação com o grupo ácido zoledrônico (13,4% versus 19,7%; $p < 0,05$).

Tabela 9. Resultados para desfechos relativos à segurança.

Estudo	Time-point	Alternativa	n pts com evento	N pts total	% com evento	Alternativa	n pts com evento	N pts total	% com evento	Valor de p
Descontinuação de tratamento devido a evento adverso										
Kendler 2010 (22) ^a	12 meses	Denosumabe	3	253	1,2%	Alendronato	3	249	1,2%	1,00
Miller 2016 (19) ^{a,b}	12 meses	Denosumabe	4	320	1,3%	Ácido zoledrônico ^d	9	320	2,8%	NR (0,17)
Hadji 2012 (20) ^a	18 meses	Teriparatida	35	360	9,7%	Risedronato	28	350	8,0%	0,43
Kendler 2017 (6) ^a	24 meses	Teriparatida	67	680	9,9%	Risedronato	48	680	7,1%	0,06
Pacientes com evento adverso grave										
Kendler 2010 (22) ^a	12 meses	Denosumabe	15	253	5,9%	Alendronato	16	249	6,4%	0,86
Miller 2016 (19) ^{a,b}	12 meses	Denosumabe	25	320	7,8%	Ácido zoledrônico ^d	29	320	9,1%	NR (0,57)
Hadji 2012 (20) ^a	18 meses	Teriparatida	55	360	15,3%	Risedronato	65	350	18,6%	0,27
Kendler 2017 (6) ^a	24 meses	Teriparatida	137	680	20,1%	Risedronato	115	680	16,9%	0,13
Pacientes com evento adverso										
Hadji 2012 (20) ^a	18 meses	Teriparatida	285	360	79,2%	Risedronato	285	350	81,4%	0,45
Kendler 2010 (22) ^{a,b}	12 meses	Denosumabe	197	253	77,9%	Alendronato	196	249	78,7%	0,83
Miller 2016 (19) ^a	12 meses	Denosumabe	199	320	62,2%	Ácido zoledrônico ^d	199	320	62,2%	NR (1,00)
Kendler 2017 (6) ^a	24 meses	Teriparatida	495	680	72,8%	Risedronato	500	680	73,5%	0,76
Caggiari 2016 (18) ^{b,c}	24 meses	Teriparatida	15	179	8,4%	Alendronato	18	172	10,5%	NR (0,54)

Legenda: pts: pacientes; n ou N: número; NR: não reportado.

a – Estudos incluídos nas meta-análises por apresentar tempo de acompanhamento e desenhos de estudos mais homogêneos;

b – Valor de p não reportado, então foi calculado para o RR;

c – Único estudo não randomizado incluído no PTC;

d – Ácido zoledrônico indisponível no SUS, mas em avaliação para incorporação.

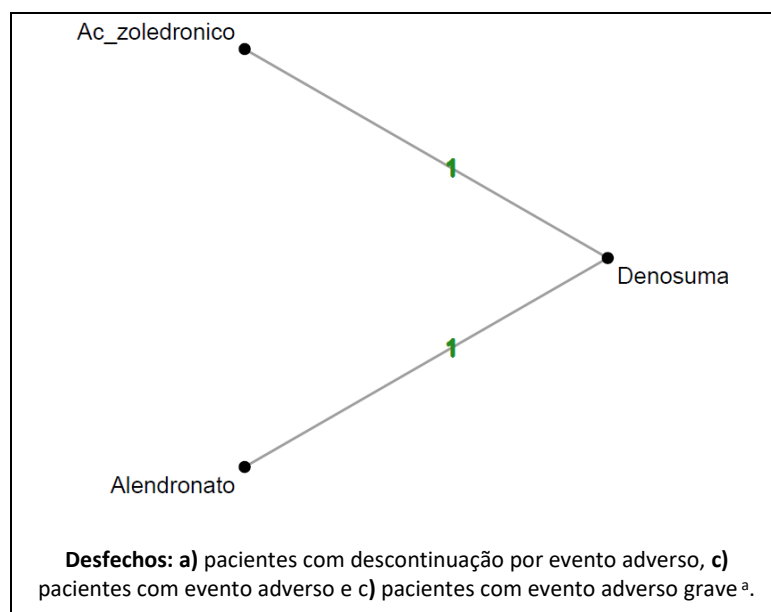


Figura 5. Diagramas das meta-análises em rede para desfechos relativos à segurança.

a – Ácido zoledrônico indisponível no SUS, mas em avaliação para incorporação.

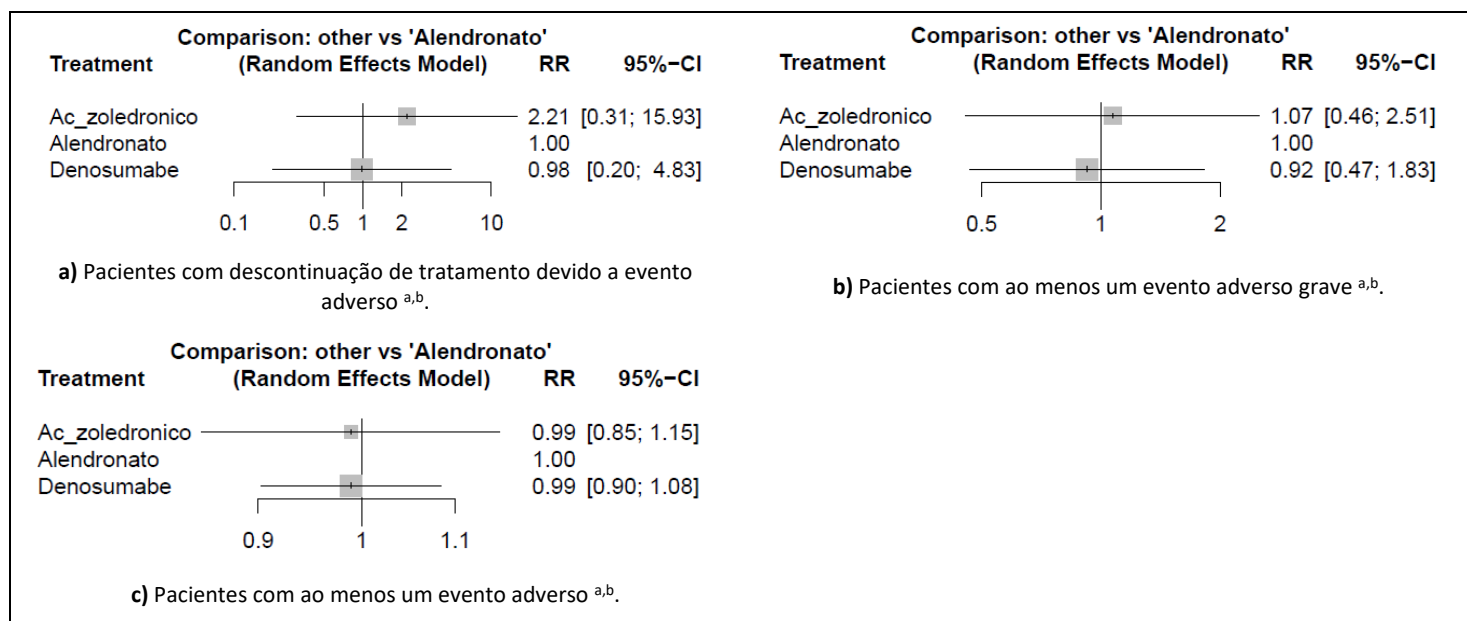


Figura 6. Forest plots das meta-análises em rede para desfechos relativos à segurança.

a – Demais pares com RR não mostrados sugerem similaridade;

b - Ácido zoledrônico indisponível no SUS, mas em avaliação para incorporação.

Tabela 10. Meta-análises diretas da comparação entre **teriparatida** e risedronato.

Desfecho	N estudos (N participantes)	RR (IC 95%), I ²
Pacientes com descontinuação de tratamento devido a evento adverso	2 (2070)	1,33 (0,57; 3,09), 0%
Pacientes com ao menos um evento adverso grave	2 (2070)	1,01 (0,10; 10,46), 70%
Pacientes com ao menos um evento adverso	2 (2070)	0,98 (0,88; 1,10), 0%

IC: intervalo de confiança; N: número; RR: risco relativo; I²: heterogeneidade.

6.4.3 Mudança da densidade mineral óssea

Na tabela a seguir, é possível observar que tanto **denosumabe**, quanto **teriparatida** apresentaram maiores aumentos do que ácido zoledrônico, alendronato e risedronato, especialmente para DMO em coluna lombar e colo femoral. Esses achados são confirmados nas meta-análises em rede (**Figura 7**) que adicionalmente mostram similaridade (colo femoral e quadril total) ou inferioridade (coluna lombar) do ácido zoledrônico em relação a alendronato; superioridade de **denosumabe**, risedronato e **teriparatida** em relação ao alendronato, independentemente do sítio avaliado; e superioridade de **teriparatida** em relação a **denosumabe** para DMO em colo femoral e coluna lombar (**Figura 8**). Análises de inconsistências entre estimativas diretas e indiretas não foram possíveis para nenhum par pela ausência de circuitos fechados.

Tabela 11. Resultados para desfechos relativos à mudança da densidade mineral óssea (T-score).

Estudo	Time-point	Alternativa	Média	DP	N	Alternativa	Média	DP	N	Valor de p
Mudança % em densidade mineral óssea (T-score) - Coluna lombar										
Kendler 2010 (22) ^{a,b}	12 meses	Denosumabe	3,0	3,2	253	Alendronato	1,8	3,3	249	NR
Miller 2016 (19) ^{a,b}	12 meses	Denosumabe	3,2	3,6	320	Ácido zoledrônico ^g	1,1	3,6	320	NR
Hadji 2012 (20) ^{a,c}	18 meses	Teriparatida	7,8	9,3	360	Risedronato	2,6	9,3	350	<0,001
Panico 2011 (21) ^{a,d}	18 meses	Teriparatida	12,4	1,0	42	Alendronato	3,8	1,0	38	NR
Caggiari 2016 (18) ^{d,e}	24 meses	Teriparatida	14,2	0,9	179	Alendronato	4,9	1,0	172	NR
Mudança % em densidade mineral óssea (T-score) - Colo femoral										
Kendler 2010 (22) ^{a,b,f}	12 meses	Denosumabe	1,4	3,2	253	Alendronato	0,4	3,2	249	NR
Miller 2016 (19) ^{a,b}	12 meses	Denosumabe	1,2	3,6	320	Ácido zoledrônico ^g	-0,1	3,1	320	NR
Hadji 2012 (20) ^{a,c}	18 meses	Teriparatida	2,1	9,4	360	Risedronato	0,7	7,4	350	0,02
Panico 2011 (21) ^{a,d}	18 meses	Teriparatida	5,2	0,8	42	Alendronato	1,9	0,8	38	NR
Mudança % em densidade mineral óssea (T-score) - Quadril total										
Kendler 2010 (22) ^{a,b}	12 meses	Denosumabe	1,9	2,3	253	Alendronato	1,0	2,3	249	NR
Miller 2016 (19) ^{a,b}	12 meses	Denosumabe	1,9	2,2	320	Ácido zoledrônico ^g	0,6	2,2	320	NR
Hadji 2012 (20) ^{a,c}	18 meses	Teriparatida	2,0	9,4	360	Risedronato	0,8	9,3	350	0,054

Legenda: DP: desvio-padrão; N: número.

- a – Estudos incluídos nas meta-análises por apresentar tempo de acompanhamento e desenhos de estudos mais homogêneos;
- b – Convertido intervalo de confiança para DP;
- c – Convertido erro-padrão para DP;
- d - Não reportado o DP da média, assim foi considerada correlação zero entre DP antes e DP depois e obtida por cálculo;
- e - Único estudo não randomizado incluído no PTC;
- f – Obtido de gráfico;
- g - Ácido zoledrônico indisponível no SUS, mas em avaliação para incorporação.

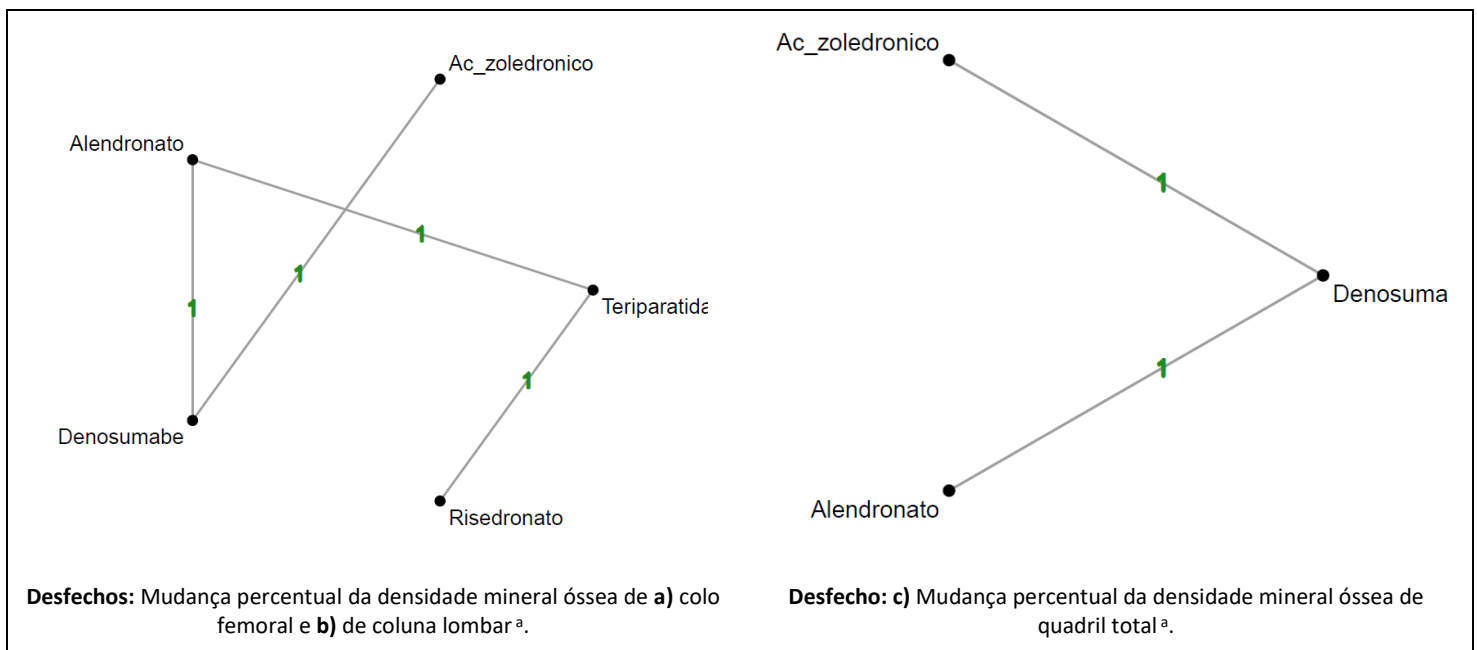


Figura 7. Diagramas das meta-análises em rede para desfechos relativos à densidade mineral óssea.

- a - Ácido zoledrônico indisponível no SUS, mas em avaliação para incorporação.

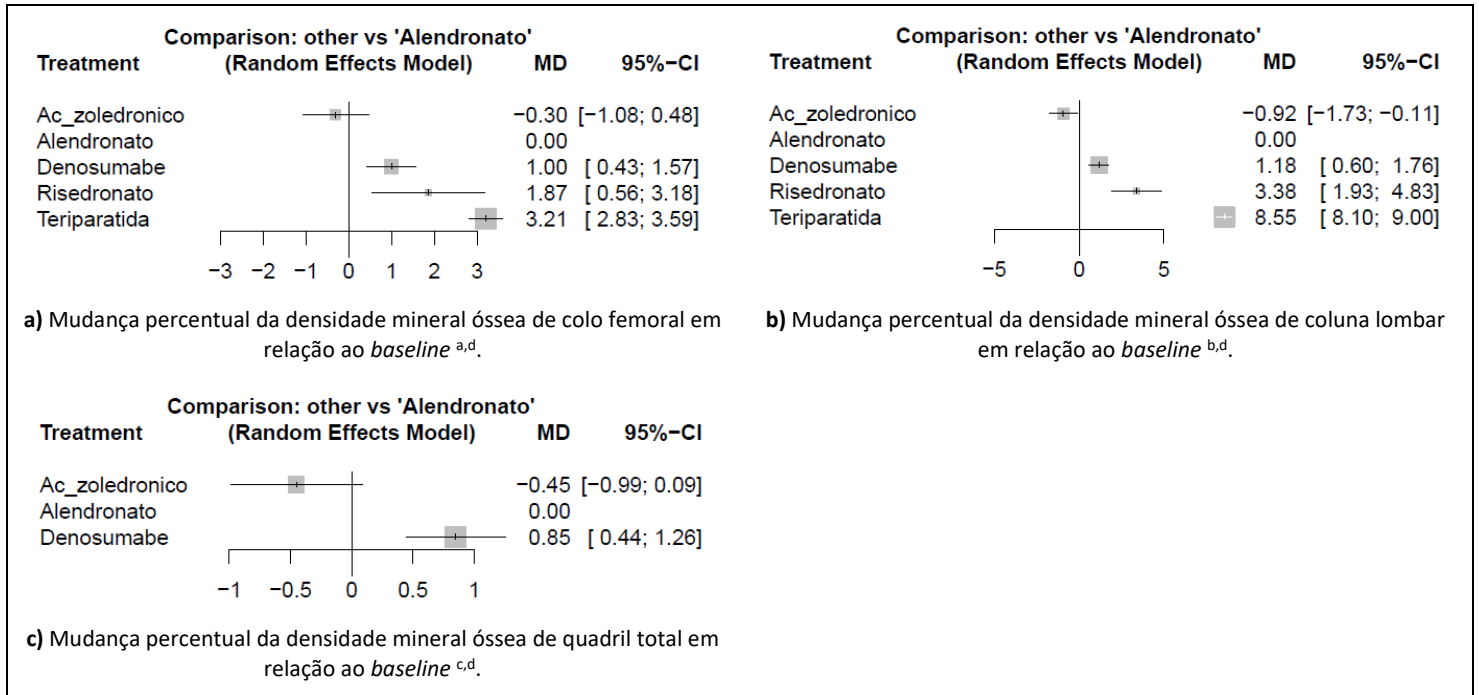


Figura 8. Forest plots das meta-análises em rede de desfechos relativos à densidade mineral óssea.

a – Efeitos para outros pares não mostrados no gráfico: **teriparatida** superior a **denosumabe** (MD 2,21 (IC 95% 1,53; 2,89)); **teriparatida** superior a risedronato (MD 1,34 (IC 95% 0,08; 2,60)); **teriparatida** superior a ácido zoledrônico (MD 3,51 (IC 95% 2,64; 4,38)); risedronato superior a ácido zoledrônico (MD 2,17 (IC 95% 0,65; 3,69)); **denosumabe** superior a ácido zoledrônico (MD 1,30 (IC 95% 0,77; 1,83)); demais pares com MD não mostrada sugerem similaridade.

b – Efeitos para outros pares não mostrados no gráfico: **teriparatida** superior a **denosumabe** (MD 7,37 (IC 95% 6,64; 8,10)); **teriparatida** superior a risedronato (MD 5,17 (IC 95% 3,79; 6,55)); **teriparatida** superior a ácido zoledrônico (MD 9,47 (IC 95% 8,55; 10,39)); risedronato superior a **denosumabe** (MD 2,20 (IC 95% 0,64; 3,76)); risedronato superior a ácido zoledrônico (MD 4,30 (IC 95% 2,64; 5,96)); **denosumabe** superior a ácido zoledrônico (MD 2,10 (IC 95% 1,53; 2,67)); demais pares com MD não mostrada sugerem similaridade.

c – Efeitos para outros pares não mostrados no gráfico: **denosumabe** superior a ácido zoledrônico (MD 1,30 (IC 95% 0,95; 1,65));

d - Ácido zoledrônico indisponível no SUS, mas em avaliação para incorporação.

6.5 Avaliação da qualidade da evidência

A avaliação da qualidade da evidência está disponível no **Quadro 4**. Em resumo, para desfechos primários a qualidade foi ‘muito baixa’ ou ‘baixa’ (novas fraturas vertebrais) e ‘alta’ (Pacientes com descontinuação de tratamento por evento adverso e Pacientes com ao menos um evento adverso grave), a depender da comparação e da disponibilidade de evidência, sendo que para determinadas comparações não foi encontrada evidência e, portanto, foi registrado “sem informação”. Para desfechos secundários a qualidade foi ‘moderada’ (mudança da DMO em colo femoral e coluna lombar). Os principais motivos para rebaixamento da qualidade foram devido às limitações metodológicas e similaridade entre comparadores.

Destaca-se que ainda que a pergunta norteadora não tenha sido restrita para mulheres, foram encontrados estudos elegíveis apenas para esse sexo. Sabe-se que homens podem apresentar resposta terapêutica diferente ao mesmo tempo em que a prevalência da osteoporose em mulheres ser cerca de três vezes maior que a prevalência da condição em homens. Assim, para a pergunta priorizada em reunião de escopo (mulheres e homens), entendemos que a qualidade da evidência não deve ser rebaixada por presença de evidência indireta para homens, uma vez que a

pergunta não foi específica para homens. Por outro lado, ao considerar a tomada de decisão para o subgrupo populacional de homens, recomenda-se que a qualidade da evidência seja rebaixada em um nível pela presença de evidência indireta. Portanto, desfechos avaliados como de qualidade alta para a população deste PTC, teriam qualidade moderada para homens e assim por diante.

A avaliação da qualidade da evidência do único estudo não randomizado, o estudo coorte comparativa, não foi representada formalmente no quadro 6, pela sua limitada importância, já que apenas uma comparação foi realizada (**teriparatida** versus alendronato) e nenhum dos desfechos reportados foi primário (pacientes com nova fratura não vertebral, pacientes com evento adverso e mudança percentual em DMO [T-score] - Coluna lombar). Assim, aplicando a ferramenta GRADE, todos os desfechos apresentariam uma qualidade da evidência 'baixa', no melhor cenário, pela presença de 'alto risco de viés' e 'imprecisão' nos resultados.

Quadro 10. Avaliação da qualidade da evidência (adaptado da ferramenta GRADE).

Comparação	Avaliação da qualidade							Sumário de Resultados
	Participantes (estudos)	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Confiança geral da evidência	Impacto
Pacientes com ao menos uma nova fratura vertebral (desfecho primário)								
Denosumabe vs alendronato	0 (0)	Sem informação	Sem informação	Sem informação	Sem informação	Sem informação	Sem informação	Sem informação
Teriparatida vs alendronato	80 (1 ECR)	Muito grave ^a	Não grave	Não grave	Grave ^b	Nenhum	⊕○○○ MUITO BAIXA	Teriparatida é similar a alendronato com base em estudo de baixa qualidade (RR 0,15 (IC 95% 0,02; 1,20))
Denosumabe vs risedronato	0 (0)	Sem informação	Sem informação	Sem informação	Sem informação	Sem informação	Sem informação	Sem informação
Teriparatida vs risedronato	1752 (2 ECR)	Muito grave ^c	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	Teriparatida é superior a risedronato por reduzir em 54% o risco de nova fratura vertebral (RR 0,46 (IC 95% 0,36; 0,59))
Denosumabe vs teriparatida	0 (0)	Sem informação	Sem informação	Sem informação	Sem informação	Sem informação	Sem informação	Sem informação
Pacientes com descontinuação de tratamento por evento adverso (desfecho primário)								
Denosumabe vs alendronato	502 (1 ECR)	Não grave	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhum	⊕⊕⊕⊕ ALTA	Denosumabe não provê prejuízo adicional na comparação com alendronato (p=1,00)
Teriparatida vs alendronato	0 (0)	Sem informação	Sem informação	Sem informação	Sem informação	Sem informação	Sem informação	Sem informação
Denosumabe vs risedronato	0 (0)	Sem informação	Sem informação	Sem informação	Sem informação	Sem informação	Sem informação	Sem informação
Teriparatida vs alendronato	2070 (2 ECR)	Não grave	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhum	⊕⊕⊕⊕ ALTA	Teriparatida não provê prejuízo adicional na comparação com risedronato (RR 1,33 (IC 95% 0,57; 3,09))
Denosumabe vs teriparatida	0 (0)	Sem informação	Sem informação	Sem informação	Sem informação	Sem informação	Sem informação	Sem informação
Pacientes com ao menos um evento adverso grave (desfecho primário)								
Denosumabe vs alendronato	502 (1 ECR)	Não grave	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhum	⊕⊕⊕⊕ ALTA	Denosumabe não provê prejuízo adicional na comparação com alendronato

								(p=0,86)
Teriparatida vs alendronato	0 (0)	Sem informação	Sem informação	Sem informação	Sem informação	Sem informação	Sem informação	Sem informação
Denosumabe vs risedronato	0 (0)	Sem informação	Sem informação	Sem informação	Sem informação	Sem informação	Sem informação	Sem informação
Teriparatida vs alendronato	2070 (2 ECR)	Não grave	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhum	⊕⊕⊕⊕ ALTA	Teriparatida não provê prejuízo adicional na comparação com risedronato (RR 1,01 (IC 95% 0,10; 10,46))
Denosumabe vs teriparatida	0 (0)	Sem informação	Sem informação	Sem informação	Sem informação	Sem informação	Sem informação	Sem informação

Mudança da densidade mineral óssea percentual de colo femoral (desfecho secundário)

Denosumabe vs alendronato	1932 (4 ECR)	Grave ^a	não grave	não grave	grave ^b	Nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	Denosumabe aumenta a densidade mineral óssea em 1,0% a mais na comparação com alendronato (MD 1,0 (IC 95% 0,43; 1,57))
Teriparatida vs alendronato	1932 (4 ECR)	Grave ^a	não grave	não grave	não grave	Nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA	Teriparatida aumenta a densidade mineral óssea em 3,21% a mais na comparação com alendronato (MD 3,21 (IC 95% 2,83; 3,59))
Denosumabe vs risedronato	1932 (4 ECR)	Grave ^a	não grave	não grave	grave ^b	Nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	Denosumabe é similar a risedronato, podendo apresentar aumento maior (0,56%) ou menor (-2,30%) que risedronato (MD -0,87 (IC 95% -32,30; 0,56))
Teriparatida vs risedronato	1932 (4 ECR)	Grave ^a	não grave	não grave	grave ^b	Nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	Teriparatida aumenta a densidade mineral óssea em 1,34% a mais na comparação com risedronato (MD 1,34 (IC 95% 0,08; 2,60))
Denosumabe vs teriparatida	1932 (4 ECR)	Grave ^a	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA	Teriparatida aumenta a densidade mineral óssea em 2,21% a mais na comparação com denosumabe (MD 2,21 (IC 95% 1,53; 2,89))

Mudança da densidade mineral óssea percentual de coluna lombar (desfecho secundário)

Denosumabe vs alendronato	1932 (4 ECR)	Grave ^a	não grave	não grave	grave ^b	Nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	Denosumabe aumenta a densidade mineral óssea em 1,18% a mais na comparação com alendronato (MD 1,18 (IC 95% 0,60; 1,76))
Teriparatida vs alendronato	1932 (4 ECR)	Grave ^a	não grave	não grave	não grave	Nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA	Teriparatida aumenta a densidade mineral óssea em 8,55% a mais na comparação com alendronato (MD 8,55 (IC 95% 8,10; 9,00))
Denosumabe vs risedronato	1932 (4 ECR)	Grave ^a	não grave	não grave	grave ^b	Nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	Denosumabe aumenta a densidade mineral óssea em 2,2% a menos que risedronato (MD -2,20 (IC 95% -3,76; -0,64))
Teriparatida vs risedronato	1932 (4 ECR)	Grave ^a	não grave	não grave	grave ^b	Nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	Teriparatida aumenta a densidade mineral óssea em 5,17% a mais na comparação com risedronato (MD 5,17 (IC 95% 3,79; 6,55))
Denosumabe vs teriparatida	1932 (4 ECR)	Grave ^a	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA	Teriparatida aumenta a densidade mineral óssea em 7,4% a mais na comparação com denosumabe (MD 7,37 (IC 95% 6,64; 8,10))

Explicações

a. Algumas preocupações para domínios relativos à randomização, desvio da intervenção pretendida e reporte seletivo de resultado.

b. Similaridade estatística entre comparadores.

c. Algumas preocupações devido a problemas nos domínios relativos à randomização, desvio da intervenção pretendida e reporte seletivo de resultado.

ECR: ensaio clínico randomizado; IC: intervalo de confiança; MD: diferença média; RR: risco relativo.

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Foi encontrada evidência escassa sobre **denosumabe** e **teriparatida** para indivíduos com osteoporose em falha terapêutica, especialmente para **denosumabe**. Isso porque muitos estudos excluídos avaliam pacientes em primeira linha (e.g., Cummings et al. (23), Bone et al. (24), Lewiecki et al. (25), Brown et al. (26) e Orwoll et al. (27) – estudos citados na bula de denosumabe); em segunda linha, mas sem informação sobre ocorrência de fratura; ou ainda após fratura, mas sem informação sobre tratamento prévio, de modo que não foram contemplados pela pergunta norteadora deste PTC. Além disso, o desfecho primário de eficácia/efetividade foi reportado por apenas três dos seis estudos incluídos, sendo que nenhum deles foi sobre **denosumabe**. Sabe-se que a DMO é um desfecho intermediário válido para predição de ocorrência de fraturas (3–5), a qual foi reportada por todos os estudos para colo femoral e coluna lombar. Assim, esses foram os únicos desfechos que permitiram comparar **denosumabe** e **teriparatida** entre si, mostrando que **teriparatida** é superior a denosumabe e, adicionalmente, superior a risedronato, alendronato e ácido zoledrônico (coluna lombar) e superior a alendronato e ácido zoledrônico (colo femoral). Clinicamente uma redução da DMO de coluna lombar menor que 3% e da DMO de quadril total e colo femoral menor que 5% são consideradas aceitáveis (28,29). Analogamente, qualquer aumento da DMO, em quadril total e colo femoral, é considerado significativo clinicamente e, portanto, a evidência mostra que todos os tratamentos são eficazes/efetivos, entretanto, **teriparatida** apresenta eficácia/efetividade maior.

A superioridade de **denosumabe** e, especialmente, **teriparatida** em termos de eficácia, não implicou em prejuízos adicionais para o paciente decorrentes do tratamento, já que para todos os desfechos foi identificada similaridade com os seus comparadores.

Além da escassa evidência encontrada, foi identificado risco de viés de ‘algumas preocupações’ para o desfecho de número de pacientes com ao menos uma nova fratura vertebral e qualidade de evidência ‘baixa’ ou ‘muito baixa’ para **teriparatida** comparada a risedronato e alendronato, respectivamente. Estudos de mundo real foram ainda mais escassos para a pergunta norteadora deste PTC, sendo incluído apenas uma coorte comparativa, de ‘grave risco de viés’, que parece confirmar a superioridade de **teriparatida** frente a alendronato para DMO em coluna lombar e acrescenta que **teriparatida** é tão segura quanto alendronato, o que não foi avaliado por nenhum ECR.

Adesão terapêutica e conveniência não foram desfechos considerados prioritários pelos especialistas consultados para compor a pergunta norteadora deste PTC, entretanto podem ser critérios com potencial impacto na efetividade (i.e., evidência de mundo real) uma vez que **teriparatida** é administrada por via subcutânea, diariamente; enquanto **denosumabe** é administrado também por via subcutânea, mas a cada seis meses. Em estudo de Kendler 2017 (6), uma proporção semelhante de pacientes em cada grupo foi considerada aderente ao tratamento (72% no grupo da

teriparatida e 72% no grupo do risedronato), enquanto o cumprimento médio foi de 96% no grupo da **teriparatida** e 97% no grupo do risedronato. Em estudo de Kendler 2010 (22) foi reportado que o cumprimento no grupo **denosumabe** foi de 94% e de pelo menos 80% no grupo alendronato.

Para fortalecer a confiança na tomada de decisão, estudos futuros com boa qualidade metodológica, devem considerar avaliação para desfechos duros (novas fraturas vertebrais), inclusão de homens e mulheres que no *baseline* apresentam ao menos duas fraturas em vigência de tratamento, comparações entre **denosumabe** e **teriparatida**, reporte adequado da definição dos desfechos e poder estatístico adequado para análise ao menos do desfecho primordial, i.e., com menor risco de viés e, conseqüentemente, uma possível alta qualidade da evidência.

Como limitações deste PTC destacam-se a possibilidade de estudos não terem sido recuperados como é inerente a toda busca em revisão sistemática. Entretanto, em busca manual nenhum estudo elegível foi identificado. Outro potencial limitante foi a delimitação da estratégia de busca para as tecnologias de interesse (**denosumabe** e **teriparatida**), de forma que estudos comparativos para outras opções (por exemplo alendronato versus risedronato) não puderam integrar as meta-análises em rede. Essa é uma limitação comum considerando os prazos para desenvolvimento de PTC, necessariamente mais estreitos do que prazos para desenvolvimento de revisões sistemáticas com foco em todas as terapias medicamentosas disponíveis para uma condição. Apesar dessa limitação, espera-se que seja reduzido o impacto da certeza da evidência em decorrência da ausência de estudos para outros pares de comparação, uma vez que a estatística das meta-análises em rede atribui maior peso para a evidência direta em detrimento da evidência indireta. Finalmente, esse PTC foi incapaz de recuperar evidência sobre **denosumabe** considerando desfechos duros. Entretanto, a ausência dessa evidência não se deve à uma limitação do PTC, mas sim da literatura disponível, uma vez que o embasamento para indicar **denosumabe** como segunda linha de tratamento se dá a partir de estudos de primeira linha, os quais corresponderam aos critérios de exclusão deste PTC.

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. Assessment of fracture risk and its implication to screening for postmenopausal osteoporosis: Technical report series 843. 1994;
2. National Osteoporosis Guideline Group. Clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis. 2019.
3. Nevitt MC, Johnell O, Black DM, Ensrud K, Genant HK, Cummings SR, et al. Bone mineral density predicts non-spine fractures in very elderly women. *Osteoporos Int* [Internet]. 1994 Nov;4(6):325–31. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/BF01622192>
4. Blackburn TD, Howard DB, Leib ES. Utility of Spine Bone Mineral Density in Fracture Prediction Within FRAX. *J Clin Densitom* [Internet]. 2013 Jan;16(1):81–6. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1094695012001254>
5. Kanis JA, Borgstrom F, De Laet C, Johansson H, Johnell O, Jonsson B, et al. Assessment of fracture risk. *Osteoporos Int* [Internet]. 2005 Jun 23;16(6):581–9. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00198->

004-1780-5

6. Kendler DL, Marin F, Zerbini CAF, Russo LA, Greenspan SL, Zikan V, et al. Effects of teriparatide and risedronate on new fractures in post-menopausal women with severe osteoporosis (VERO): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. *Lancet* [Internet]. 2018 Jan;391(10117):230–40. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673617321372>
7. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev* [Internet]. 2016 Dec 5;5(1):210. Available from: <http://systematicreviewsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13643-016-0384-4>
8. Rohatgi A. WebPlotDigitizer (Version 4.4) [Internet]. Pacifica, California, USA; 2020. Available from: <https://automeris.io/WebPlotDigitizer>
9. Higgins JP, Savović J, Page MJ, Sterne JA. Revised Cochrane risk of bias tool for randomized trials (RoB 2.0). 2016. p. 52.
10. 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*. 2016 Oct;355:i4919.
11. Team RC. R: A language and environment for statistical computing. [Internet]. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing; Available from: <https://www.r-project.org/>
12. Wickham H, Hester J, François R. Readr: Read rectangular text data. R package version 1.1.1 [Internet]. 2017. Available from: <https://cran.r-project.org/package=readr>
13. Schwarzer G. Meta: An R package for meta-analysis. *R News* [Internet]. 2007;7(3):40–5. Available from: <https://cran.r-project.org/web/packages/meta/meta.pdf>
14. Owen RK, Bradbury N, Xin Y, Cooper N, Sutton A. MetaInsight: An interactive web-based tool for analyzing, interrogating, and visualizing network meta-analyses using R-shiny and netmeta. *Res Synth Methods* [Internet]. 2019 Dec 11;10(4):569–81. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jrsm.1373>
15. GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* [Internet]. 2004 Jun 19;328(7454):1490–0. Available from: <http://www.bmj.com/cgi/doi/10.1136/bmj.328.7454.1490>
16. Ministério da Saúde. Diretrizes Metodológicas: Sistema GRADE - manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde. 2014.
17. Geusens P, Marin F, Kendler DL, Russo LA, Zerbini CA, Minisola S, et al. Effects of Teriparatide Compared with Risedronate on the Risk of Fractures in Subgroups of Postmenopausal Women with Severe Osteoporosis: The VERO Trial. *J Bone Miner Res* [Internet]. 2018 May;33(5):783–94. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jbmr.3384>
18. Caggiari G. Safety and effectiveness of teriparatide vs alendronate in postmenopausal osteoporosis: a prospective non randomized clinical study. *Clin Cases Miner Bone Metab* [Internet]. 2016; Available from: <http://www.ccmbm.com/common/php/portiere.php?ID=d9b9d64cfc7ebe9c023999014534ddb3>
19. Miller PD, Pannaciuoli N, Brown JP, Czerwinski E, Nedergaard BS, Bolognese MA, et al. Denosumab or Zoledronic Acid in Postmenopausal Women With Osteoporosis Previously Treated With Oral Bisphosphonates. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2016 Aug;101(8):3163–70. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article-lookup/doi/10.1210/jc.2016-1801>
20. Hadji P, Zanchetta JR, Russo L, Recknor CP, Saag KG, McKiernan FE, et al. The effect of teriparatide compared with risedronate on reduction of back pain in postmenopausal women with osteoporotic vertebral fractures. *Osteoporos Int* [Internet]. 2012 Aug 13;23(8):2141–50. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00198-011-1856-y>
21. Panico A, Lupoli GA, Marciello F, Lupoli R, Cacciapuoti M, Martinelli A, et al. Teriparatide vs. alendronate as a treatment for osteoporosis: changes in biochemical markers of bone turnover, BMD and quality of life. *Med Sci Monit* [Internet]. 2011 Aug;17(8):CR442-448. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21804463>

22. Kendler DL, Roux C, Benhamou CL, Brown JP, Lillestol M, Siddhanti S, et al. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women transitioning from alendronate therapy. *J Bone Miner Res* [Internet]. 2010 Jan;25(1):72–81. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1359/jbmr.090716>
23. Cummings SR, Martin JS, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR, et al. Denosumab for Prevention of Fractures in Postmenopausal Women with Osteoporosis. *N Engl J Med* [Internet]. 2009 Aug 20;361(8):756–65. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa0809493>
24. Bone HG, Bolognese MA, Yuen CK, Kendler DL, Wang H, Liu Y, et al. Effects of Denosumab on Bone Mineral Density and Bone Turnover in Postmenopausal Women. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2008 Jun 1;93(6):2149–57. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article/93/6/2149/2598494>
25. Lewiecki EM, Miller PD, McClung MR, Cohen SB, Bolognese MA, Liu Y, et al. Two-Year Treatment With Denosumab (AMG 162) in a Randomized Phase 2 Study of Postmenopausal Women With Low BMD. *J Bone Miner Res* [Internet]. 2007 Aug 16;22(12):1832–41. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1359/jbmr.070809>
26. Brown JP, Prince RL, Deal C, Recker RR, Kiel DP, de Gregorio LH, et al. Comparison of the Effect of Denosumab and Alendronate on BMD and Biochemical Markers of Bone Turnover in Postmenopausal Women With Low Bone Mass: A Randomized, Blinded, Phase 3 Trial*. *J Bone Miner Res* [Internet]. 2009 Jan;24(1):153–61. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1359/jbmr.0809010>
27. Orwoll E, Teglbjærg CS, Langdahl BL, Chapurlat R, Czerwinski E, Kendler DL, et al. A Randomized, Placebo-Controlled Study of the Effects of Denosumab for the Treatment of Men with Low Bone Mineral Density. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2012 Sep 1;97(9):3161–9. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article/97/9/3161/2536950>
28. Lewiecki EM, Watts NB. Assessing response to osteoporosis therapy. *Osteoporos Int* [Internet]. 2008 Oct 11;19(10):1363–8. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00198-008-0661-8>
29. Diez-Perez A, Adachi JD, Agnusdei D, Bilezikian JP, Compston JE, Cummings SR, et al. Treatment failure in osteoporosis. *Osteoporos Int* [Internet]. 2012 Dec 27;23(12):2769–74. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00198-012-2093-8>

Estudos excluídos na elegibilidade com os motivos

Primeiro autor	Título	Motivo de exclusão
Acharya	Effects of denosumab on bone metabolism and bone mineral density in kidney transplant patients: A meta-analysis	População
Adami	Denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis does not interfere with fracture-healing: results from the FREEDOM trial	População; desfecho
Agarwal	A randomized single switch-over trial of teriparatide for premenopausal idiopathic osteoporosis: High resolution peripheral computed tomography (HR-pQCT) changes at 24M	População
Agarwal	Effects of teriparatide on bone microarchitecture and stiffness assessed by high resolution peripheral computed tomography (HR-pQCT) in premenopausal idiopathic osteoporosis (IOP)	População
Akhter	The efficacy of teriparatide on lumbar spine bone mineral density, vertebral fracture incidence and pain in postmenopausal osteoporotic patients: A systematic review and meta-analysis	População
Albert	Clinical evaluation of cost efficacy of drugs for treatment of osteoporosis: a meta-analysis	População
Alkutobi	Long term safety and efficacy of denosumab and zoledronate	População
Amiche	Efficacy of osteoporosis pharmacotherapies in preventing fractures among chronic oral glucocorticoids users: A network metaanalysis	População
Amiche	Efficacy of osteoporosis pharmacotherapies in preventing fracture among oral glucocorticoid users: a network meta-analysis	População
Anagnostis	Efficacy of anti-osteoporotic therapies in patients with type 1 and type 2 diabetes: A systematic review	População
Anagnostis	Bisphosphonate and denosumab in postmenopausal osteoporosis: A systematic review of randomized-controlled trials	População
Anastasilakis	Head-to-head comparison of risedronate vs. teriparatide on bone turnover markers in women with postmenopausal osteoporosis: a randomised trial	População
Anastasilakis	Zoledronate for the Prevention of Bone Loss in Women Discontinuing Denosumab Treatment. A Prospective 2-Year Clinical Trial	População; intervenção
Anastasilakis	Denosumab versus zoledronic acid in patients previously treated with zoledronic acid	População
Anastasilakis	Circulating noggin levels following treatment with denosumab or teriparatide in postmenopausal women with low bone mass	População
Anastasilakis	Efficacy and safety of denosumab in postmenopausal women with osteopenia or osteoporosis: a systematic review and a meta-analysis	População
Aro	Effect of Denosumab on Femoral Periprosthetic BMD and Early Femoral Stem Subsidence in Postmenopausal Women Undergoing Cementless Total Hip Arthroplasty	População
Aspenberg	Teriparatide improves early callus formation in distal radial fractures	População; desfecho
Aspenberg	Effect of teriparatide or risedronate on pertrochanteric hip fractures recovery: 26-week results of a randomized clinical trial	População
Aspenberg	Effects of Teriparatide Compared with Risedronate on Recovery After Pertrochanteric Hip Fracture: Results of a Randomized, Active-Controlled, Double-Blind Clinical Trial at 26 Weeks	População
Augoulea	Comparative effects of denosumab or bisphosphonate treatment on bone mineral density and calcium metabolism in postmenopausal women	População; desfecho
Barrionuevo	Efficacy of Pharmacological Therapies for the Prevention of Fractures in Postmenopausal Women: A Network Meta-Analysis	População
Beaudoin	Denosumab compared to other treatments to prevent or treat osteoporosis in individuals at risk of fracture: a systematic review and meta-analysis	População
Benjamin	Review on the comparison of effectiveness between denosumab and bisphosphonates in post-menopausal osteoporosis	População
Bernad	Denosumab compared with alendronate in osteoporotic postmenopausal women previously treated with alendronate	Tipo de publicação
Bhandari	Does Teriparatide Improve Femoral Neck Fracture Healing: Results From A Randomized Placebo-controlled Trial	População
Bilezikian	Bone mineral density and bone turnover marker changes with sequential abaloparatide/alendronate: Results of ACTIVEExtend	População
Bilezikian	Abaloparatide-SC improves trabecular microarchitecture as assessed by trabecular bone score (TBS): a 24-week randomized clinical trial	População
Bilezikian	Abaloparatide in patients with mild or moderate renal impairment: results from the ACTIVE phase 3 trial	População
Bilezikian	Abaloparatide-SC has minimal effects in subjects with mild or moderate renal impairment: Results from the active trial	População
Bilezikian	Long-term denosumab treatment restores cortical bone loss and reduces fracture risk at the forearm and humerus: analyses from the FREEDOM Extension cross-over group	População
Black	Change in BMD as a surrogate for fracture risk reduction in osteoporosis trials: Results from Pooled, individual-level patient data from the FNIH bone quality project	População
Black	Treatment-related changes in bone mineral density as a surrogate biomarker for fracture risk reduction: meta-regression analyses of individual patient data from multiple randomised controlled trials	População
Blair	Comparison of the effects of teriparatide and calcitonin in the treatment of postmenopausal Chinese women with osteoporosis	Tipo de publicação
Body	A randomized double-blind trial to compare the efficacy of teriparatide [recombinant human parathyroid hormone (1-34)] with alendronate in postmenopausal women with osteoporosis	População
Body	Efficacy of teriparatide compared with risedronate on frax [®] -defined major osteoporotic fractures: A post-hoc	População

	analysis of the vero clinical trial	
Bolland	Effect of osteoporosis treatment on mortality: a meta-analysis	População; desfecho
Bolognese	Safety and efficacy of denosumab vs ibandronate in postmenopausal women sub-optimally treated with daily or weekly bisphosphonates: A randomized, open-label study	População
Bolognese	Relationship between changes in bone mineral density and incidence of fracture with 6 years of denosumab treatment	População
Bolognese	Relationship of baseline bone turnover marker levels and month 12 bone mineral density change in postmenopausal women transitioned from alendronate to denosumab	População
Bonani	Prevention of bone mineral density (BMD) loss after kidney transplantation with the rank ligand inhibitor denosumab (POSTOP study): Baseline data, biomarker response and initial safety	População
Bone	Ten years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: Results from the freedom extension trial	População
Bone	Ten years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: Results from the freedom extension trial	População
Bone	Effects of denosumab treatment and discontinuation on bone mineral density and bone turnover markers in postmenopausal women with low bone mass	População
Bone	Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women	População
Bone	Ten years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: Results from the FREEDOM extension trial	População
Bone	Ten years of denosumab (DMAB) treatment in postmenopausal women with osteoporosis: Results from the freedom extension trial	População
Bone	The effect of six years of denosumab treatment on new vertebral and nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Results from the FREEDOM extension trial	População
Bone	The effect of three or six years of denosumab exposure in women with postmenopausal osteoporosis: results from the FREEDOM extension	População
Bone	FREEDOM trial first-year extension: Results from 4 years of denosumab exposure in women with postmenopausal osteoporosis	População
Bone	10 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the phase 3 randomised FREEDOM trial and open-label extension	População
Boonen	Treatment with denosumab reduces the incidence of new vertebral and hip fractures in postmenopausal women at high risk	População
Boonen	Safety and efficacy of teriparatide in elderly women with established osteoporosis: bone anabolic therapy from a geriatric perspective	População
Boonen	Effects of previous antiresorptive therapy on the bone mineral density response to two years of teriparatide treatment in postmenopausal women with osteoporosis	Tipo de estudo
Boonen	Denosumab increases total hip bone mineral density in older women with postmenopausal osteoporosis	População
Bouxsein	Teriparatide and raloxifene reduce the risk of new adjacent vertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis. Results from two randomized controlled trials	Tipo de estudo
Boyanov	Increased bone mineral density (BMD) in postmenopausal women with osteoporosis (OP) receiving two denosumab injections in routine clinical practice in Bulgaria	População
Boyce	Abaloparatide: Review of a Next-Generation Parathyroid Hormone Agonist	População
Boyd	Denosumab decreases cortical porosity in postmenopausal women with low bmd	População
Boytsov	Osteoporotic fractures and associated hospitalizations among patients treated with teriparatide compared to a matched cohort of patients not treated with teriparatide	População
Brandao	Treatment of postmenopausal osteoporosis in women: a systematic review	População
Broadwell	Denosumab Safety and Efficacy Among Participants in the FREEDOM Extension Study With Mild to Moderate Chronic Kidney Disease	População
Brown	Six years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: Results from the first three years of the freedom	População
Brown	Denosumab significantly increases bone mineral density compared with ibandronate and risedronate in postmenopausal women previously treated with an oral bisphosphonate who are at higher risk for fracture	População
Brown	Denosumab leads to significantly greater increases in bone mineral density than ibandronate and risedronate in postmenopausal women at high risk for fracture who were previously treated with an oral bisphosphonate	População
Brown	Effect of Denosumab vs alendronate on bone turnover markers and bone mineral density changes at 12 months based on baseline bone turnover level	População
Brown	Comparison of the effect of denosumab and alendronate on BMD and biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women with low bone mass: a randomized, blinded, phase 3 trial	População
Brown	Effects of up to 5 years of denosumab treatment on bone histology and histomorphometry: the FREEDOM study extension	População
Brown	Denosumab significantly increases bone mineral density and reduces bone turnover compared with monthly oral ibandronate and risedronate in postmenopausal women who remained at higher risk for fracture despite previous suboptimal treatment with an oral bisphosphonate	População
Buerba	Bisphosphonate and Teriparatide Use in Thoracolumbar Spinal Fusion: A Systematic Review and Meta-analysis of Comparative Studies	População
Burch	Systematic review of the use of bone turnover markers for monitoring the response to osteoporosis treatment: the secondary prevention of fractures, and primary prevention of fractures in high-risk groups	População
Caffarelli	Apparent bone mineral density at femoral neck in the monitoring the early effects of teriparatide	População
Cappuzzo	Teriparatide for severe osteoporosis	População; tipo de

		estudo
Catton	Is denosumab associated with an increased risk for infection in patients with low bone mineral density? A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials	População; desfecho
Cedeno-Veloz	Efficacy of antiresorptive treatment in osteoporotic older adults: A systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials	População; tipo de publicação
Cejka	Effect of teriparatide on early bone loss after kidney transplantation	População
Chambers	Potential role of network meta-analysis in value-based insurance design	População
Chandran	Efficacy and safety of denosumab compared to bisphosphonates in improving bone strength in postmenopausal osteoporosis: a systematic review	População
Chapurlat	Long-term denosumab treatment of postmenopausal women with osteoporosis: Results from the first year extension study of the FREEDOM trial	População
Chapurlat	Treatment of postmenopausal women with osteoporosis for six years with denosumab: Three-year results from the freedom extension	População
Chaudhary	Evidence for Use of Teriparatide in Spinal Fusion Surgery in Osteoporotic Patients	População; tipo de estudo
Chen	Effects of Teriparatide Versus Salmon Calcitonin Therapy for the Treatment of Osteoporosis in Asia: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials	População
Chen	PF708, a therapeutic equivalent/biosimilar teriparatide candidate, demonstrates comparable clinical profiles relative to forteo in osteoporosis patients	População
Chen	A systematic review on the use of daily subcutaneous administration of teriparatide for treatment of patients with osteoporosis at high risk for fracture in Asia	População
Chen	Comparison of Bone Mineral Density in Lumbar Spine and Fracture Rate among Eight Drugs in Treatments of Osteoporosis in Men: A Network Meta-Analysis	População
Chen	Change in lumbar spine BMD and vertebral fracture risk reduction in teriparatide-treated postmenopausal women with osteoporosis	População
Chen	Prophylactic efficacy on periprosthetic bone loss in calcar region after total hip arthroplasty of antiosteoporotic drugs: a network meta-analysis of randomised controlled studies	População
Chen	Clinical Application of Teriparatide in Fracture Prevention: A Systematic Review	População; tipo de estudo
Chen	Efficacy and Safety of Denosumab in Osteoporosis or Low Bone Mineral Density Postmenopausal Women	População
Cheng	Osteoporosis treatment in postmenopausal women with pre-existing fracture	Tipo de estudo
Cheng	Effects of teriparatide and bisphosphonate on spinal fusion procedure: A systematic review and network meta-analysis	População
Chernchujit	The role of teriparatide in tuberosity healing after reverse shoulder arthroplasty in complex proximal humeral fragility fracture	População; desfecho
Chhabra	An observational study to assess back pain in patients with severe osteoporosis treated with teriparatide versus antiresorptives: An Indian subpopulation analysis	População
Choi	Comparative Safety and Effectiveness of Denosumab Versus Zoledronic Acid in Patients With Osteoporosis: A Cohort Study	População
Chotiarnwong	A Pooled Analysis of Fall Incidence From Placebo-Controlled Trials of Denosumab	População
Chu	Effects of denosumab on bone mineral density and renal function in postmenopausal women transitioning from raloxifene	População
Chu	Parathyroid hormone for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis: A systematic review	População
Clark	Severe osteoporosis: Principles for pharmacological therapy in Mexico	População; tipo de estudo
Cohen	Teriparatide (TPTD) for premenopausal idiopathic osteoporosis: A randomized single switch-over trial	População
Cohen	Effect of Teriparatide on Bone Remodeling and Density in Premenopausal Idiopathic Osteoporosis: A Phase II Trial	População
Cohen	In a randomized, placebo-controlled trial of teriparatide (TPTD) for premenopausal idiopathic osteoporosis (IOP), tissue-level bone formation rate at baseline and 3 months predicts bone density response	População
Cole	Update on the treatment of post-menopausal osteoporosis	Tipo de estudo
Coppola	Effects of teriparatide or denosumab in elderly women with severe osteoporosis and hip fractures: A 2-year retrospective, single centre, observational study	População
Cornell	CORR Insights: Does Teriparatide Improve Femoral Neck Fracture Healing: Results From A Randomized Placebo-controlled Trial	População; tipo de publicação
Cosman	FRAME Study: The Foundation Effect of Building Bone With 1 Year of Romosozumab Leads to Continued Lower Fracture Risk After Transition to Denosumab	Intervenção; controle; desfecho
Cosman	Effects of Abaloparatide-SC on Fractures and Bone Mineral Density in Subgroups of Postmenopausal Women With Osteoporosis and Varying Baseline Risk Factors	Intervenção
Cosman	Fracture risk reduction with romosozumab: Results of the phase 3 frame study (fracture study in postmenopausal women with osteoporosis)	População
Cosman	Fracture risk reduction with romosozumab: Results of a phase 3 study in postmenopausal women with osteoporosis	Intervenção
Cosman	Fracture risk reduction with romosozumab: Results of a phase 3 study in postmenopausal women with osteoporosis	População
Cosman	FRAME Study: The Foundation effect of rebuilding bone with one year of romosozumab leads to continued	População

	lower fracture risk after transition to denosumab	
Cosman	Frame study: The foundation effect of rebuilding bone with one year of romosozumab leads to continued lower fracture risk after transition to denosumab	População
Cosman	The placebo-controlled fracture study in postmenopausal women with osteoporosis: The foundation effect of rebuilding bone with one year of romosozumab leads to continued lower fracture risk after transition to denosumab	População
Cosman	Exploring a teriparatide and denosumab sequencing option: 18 month interim results	População
Cosman	Effects of abaloparatide-sc on fractures and bone mineral density in subgroups of postmenopausal women with osteoporosis and varying baseline risk factors	Intervenção
Cosman	Abaloparatide significantly reduces vertebral and nonvertebral fractures and increases BMD regardless of baseline risk	População
Cosman	Abaloparatide-sc significantly reduces vertebral and nonvertebral fractures and increases bone mineral density (BMD) regardless of age, BMD T-score, or prior fracture at baseline	População
Cosman	Effect of transdermal teriparatide administration on bone mineral density in postmenopausal women	População
Cosman	Eighteen months of treatment with abaloparatide followed by six months of treatment with alendronate in postmenopausal women with osteoporosis - Results of the ACTIVEExtend trial	População; intervenção
Cosman	Retreatment with teriparatide one year after the first teriparatide course in patients on continued long-term alendronate	População
Cosman	Cardiovascular Safety of Abaloparatide in Postmenopausal Women With Osteoporosis: Analysis From the ACTIVE Phase 3 Trial	População
Cosman	Effects of teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis on prior alendronate or raloxifene: differences between stopping and continuing the antiresorptive agent	População
Crandall	Comparative effectiveness of pharmacologic treatments to prevent fractures: an updated systematic review	População
Crandall	AHRQ Comparative Effectiveness Reviews	População
Crittenden	Romosozumab improves strength at the lumbar Spine and hip in postmenopausal women with low bone mass compared with teriparatide	População
Cummings	Vertebral Fractures After Discontinuation of Denosumab: A Post Hoc Analysis of the Randomized Placebo-Controlled FREEDOM Trial and Its Extension	Intervenção
Davis	Denosumab, raloxifene, romosozumab and teriparatide to prevent osteoporotic fragility fractures: a systematic review and economic evaluation	População
Dempster	Effects of up to 10 years of denosumab treatment on bone matrix mineralization: Results from the freedom extension	População
Dempster	Effects of Long-Term Denosumab on Bone Histomorphometry and Mineralization in Women With Postmenopausal Osteoporosis	População
Dempster	Effects of up to 10 years of denosumab treatment on bone matrix mineralization: Results from the freedom extension (ext)	População
Dempster	Remodeling- and Modeling-Based Bone Formation With Teriparatide Versus Denosumab: A Longitudinal Analysis From Baseline to 3 Months in the AVA Study	População
Deng	Pharmacological prevention of fractures in patients undergoing glucocorticoid therapies: a systematic review and network meta-analysis	População
Dhaliwal	Abaloparatide in Postmenopausal Women With Osteoporosis and Type 2 Diabetes: A Post Hoc Analysis of the ACTIVE Study	População
Dhaliwal	Effect of abaloparatide on bone mineral density and fracture incidence in postmenopausal women with osteoporosis and type 2 diabetes mellitus	População
Diedhiou	Efficacy and safety of denosumab for the treatment of osteoporosis: A systematic review	População
Diez-Perez	Effects of teriparatide on hip and upper limb fractures in patients with osteoporosis: A systematic review and meta-analysis	População
Ding	Efficacy and Safety of First- and Second-Line Drugs to Prevent Glucocorticoid-Induced Fractures	População
Ding	Osteoporosis drugs for prevention of clinical fracture in white postmenopausal women: a network meta-analysis of survival data	População
Dobnig	Teriparatide versus alendronate for treating glucocorticoid-induced osteoporosis: Effects of gender and menopausal status - 24-month results	População; desfecho
Doria	Denosumab is really effective in the treatment of osteoporosis secondary to hypogonadism in prostate carcinoma patients? A prospective randomized multicenter international study	População
Doria	Treatment of osteoporosis secondary to hypogonadism in prostate cancer patients: a prospective randomized multicenter international study with denosumab vs. alendronate	Duplicidade
Doria	Treatment of osteoporosis secondary to hypogonadism in prostate cancer patients: A prospective randomized multicenter international study with denosumab vs. alendronate	População
D'Silva	Risk of Incident Atrial Fibrillation With Zoledronic Acid Versus Denosumab: A Propensity Score-Matched Cohort Study	População; desfecho
Eastell	Bone formation markers in patients with glucocorticoid-induced osteoporosis treated with teriparatide or alendronate	População; desfecho
Eastell	Relationship between reduction in bone turnover markers (BTM) and change in bone mineral density (BMD) in women with postmenopausal osteoporosis treated with denosumab	População
Eastell	Sequential treatment of severe postmenopausal osteoporosis after teriparatide: final results of the randomized, controlled European Study of Forsteo (EUROFORS)	População
Eastman	Effectiveness of parathyroid hormone (PTH) analogues on fracture healing: a meta-analysis	População; intervenção
Echt	A Systematic Review of Treatment Strategies for the Prevention of Junctional Complications After Long-	População

	Segment Fusions in the Osteoporotic Spine	
Egerdie	A responder analysis of the effects of denosumab on bone mineral density in men with prostate cancer receiving androgen deprivation therapy	População
Ettinger	Differential effects of teriparatide on BMD after treatment with raloxifene or alendronate	População; tipo de estudo
Fan	Comparison between teriparatide and bisphosphonates for improving bone mineral density in postmenopausal osteoporosis patients: A meta-analysis	População
Fatima	Assessment of the efficacy of teriparatide treatment for osteoporosis on lumbar fusion surgery outcomes: a systematic review and meta-analysis	População; desfecho
Ferrari	Further reductions in nonvertebral fracture rate with long-term denosumab treatment in the FREEDOM open-label extension and influence of hip bone mineral density after 3 years	População
Ferrari	Ten-year continued nonvertebral fracture reduction in postmenopausal osteoporosis with denosumab treatment	População
Ferrari	Ten-year continued nonvertebral fracture reduction in postmenopausal osteoporosis with denosumab treatment	População
Ferrari	Further Nonvertebral Fracture Reduction Beyond 3 Years for Up to 10 Years of Denosumab Treatment	População
Ferrari	Denosumab in postmenopausal women with osteoporosis and diabetes: Subgroup analysis of FREEDOM and FREEDOM extension	População
Ferrari	Favorable skeletal benefit/risk of long-term denosumab therapy: A virtual-twin analysis of fractures prevented relative to skeletal safety events observed	População
Ferrieres	No impact of anti-Rank ligand and PTH analogs on cardiovascular risk in postmenopausal osteoporosis: a systematic literature review and meta-analysis	População
Finkelstein	Effects of teriparatide, alendronate, or both in women with postmenopausal osteoporosis	População
Fitzpatrick	Ronacaleret, a calcium-sensing receptor antagonist, increases trabecular but not cortical BMD by QCT in postmenopausal women	População
Fitzpatrick	Abaloparatide-SC significantly reduces vertebral and nonvertebral fractures and increases bone mineral density regardless of baseline risk: Results from the active phase 3 clinical trial	População
Fitzpatrick	Effects of abaloparatide on major osteoporotic fracture incidence in postmenopausal women with osteoporosis - Results of the Phase 3 ACTIVE trial	População
Fontalis	Safety and efficacy of denosumab in osteoporotic patients previously treated with other medications: a systematic review and meta-analysis	População
Freemantle	Results of indirect and mixed treatment comparison of fracture efficacy for osteoporosis treatments: a meta-analysis	População
Fujita	Once-Weekly Injection of Low-Dose Teriparatide (28.2µg) Reduced the Risk of Vertebral Fracture in Patients with Primary Osteoporosis	População
Galesanu	Biological therapy or bisphosphonates in postmenopausal women with osteoporosis?	População
Galesanu	Bisphosphonates or biological therapy in postmenopausal women with osteoporosis? What is the best?	População
Galesanu	Denosumab vs. zoledronic acid in treatment of osteoporosis in postmenopausal women	População
Gallacher	Impact of treatments for postmenopausal osteoporosis (bisphosphonates, parathyroid hormone, strontium ranelate, and denosumab) on bone quality: a systematic review	População; desfecho
Gallagher	Teriparatide reduces the fracture risk associated with increasing number and severity of osteoporotic fractures	População
Gallagher	Response rate of bone mineral density to teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis	População
Gates	Review of osteoporosis pharmacotherapy for geriatric patients	População; tipo de estudo
Genant	Hip QCT results from the freedom trial: Evidence for positive BMD/BMC changes in integral, trabecular, and cortical bone with denosumab	População
Genant	Denosumab treatment results in significant trabecular and cortical bone improvements at the hip as assessed by QCT	População
Genant	The effects of teriparatide on the incidence of back pain in postmenopausal women with osteoporosis	População; desfecho
Genant	Improvements in hip trabecular, subcortical, and cortical density and mass in postmenopausal women with osteoporosis treated with denosumab	População
Genant	Reduction in vertebral fracture risk in teriparatide-treated postmenopausal women as assessed by spinal deformity index	População
Genant	Denosumab increases total, trabecular, and cortical estimated hip and spine strength in postmenopausal women with osteoporosis	População
Geusens	Distribution of Prevalent and Incident Vertebral Fractures and Their Association with Bone Mineral Density in Postmenopausal Women in the Teriparatide Versus Risedronate VERO Clinical Trial	População
Geusens	Effects of Teriparatide Compared with Risedronate on the Risk of Fractures in Subgroups of Postmenopausal Women with Severe Osteoporosis: The VERO Trial	População
Geusens	Teriparatide compared with risedronate and the risk of fractures in subgroups of postmenopausal women with severe osteoporosis: The VERO Trial	População
Gimbel	P50. Effect of systemic teriparatide (PTH1-34) versus placebo on bone mineral density (BMD) after lumbar spinal arthrodesis	População; desfecho
Gluer	Comparative effects of teriparatide and risedronate in glucocorticoid-induced osteoporosis in men: 18-month results of the EuroGIOPs trial	População
Gluer	Teriparatide and risedronate in glucocorticoid-induced osteoporosis in men: 18-month results of the EuroGIOPs trial	População
Greenspan	Teriparatide for treatment of patients with bisphosphonate-associated atypical fracture of the femur	População;

		desfecho
Gruntmanis	Denosumab for the treatment of men with low bone mineral density	População; desfecho
Gu	Efficacy and Safety of Denosumab in Postmenopausal Women With Osteoporosis: A Meta-Analysis	População
Hadji	Patient characteristics and fracture outcomes in patients previously treated with bisphosphonates or treatment-naïve in the teriparatide versus risedronate VERO clinical trial	População
Hagino	A multicenter, randomized, rater-blinded, parallel-group, phase 3 study to compare the efficacy, safety, and immunogenicity of biosimilar RGB-10 and reference once-daily teriparatide in patients with osteoporosis	População
Hagino	A multicenter, randomized, raterblinded, parallel-group, phase 3 study to compare the efficacy, safety, and immunogenicity of biosimilar rgb-10 and reference once-daily teriparatide in patients with primary osteoporosis	População
Han	Effect of teriparatide on bone mineral density and fracture in postmenopausal osteoporosis: meta-analysis of randomised controlled trials	População
Han	The Efficacy of Teriparatide in Improving Fracture Healing in Hip Fractures: A Systematic Review and Meta-Analysis	População
Haro	Role of weekly teriparatide administration in bony union enhancement after lumbar interbody fusion for osteoporosis-associated lumbar degenerative disorders: A multicenter, prospective, randomized, study	População
Harris	Response rates for hip, femoral neck and lumbar spine BMD are higher for patients treated with abaloparatide when compared to placebo or teriparatide - Results of the ACTIVE trial	População
Henriksen	Evaluation of the efficacy, safety and pharmacokinetic profile of oral recombinant human parathyroid hormone [rhPTH(1-31)NH(2)] in postmenopausal women with osteoporosis	População
Hernandez	Comparative efficacy of bone anabolic therapies in women with postmenopausal osteoporosis: A systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials	População
Hernandez	Comparative efficacy of bone anabolic therapies for the treatment of postmenopausal osteoporosis: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials	População
Hernandez	Comparing clinical and economic outcomes of biologic and conventional medications in postmenopausal women with osteoporosis	População
Hirano	Treatment with Zoledronic Acid in Patients with Osteoporosis who Have Various Characteristics: Results in 12 months	População
Hirano	Efficacy of teriparatide on osteoporosis in patients with rheumatoid arthritis ¿is it appropriate to prescribe teriparatide together with biological agents?	População
Hirooka	Effects of denosumab versus teriparatide in glucocorticoid-induced osteoporosis patients with prior bisphosphonate treatment	População
Hopkins	The relative efficacy of nine osteoporosis medications for reducing the rate of fractures in post-menopausal women	População
Hopkins	The assessment and pharmacological management of osteoporosis after admission for minimal-trauma fracture at a major metropolitan centre	População
Hou	Comparison of efficacy and safety of teriparatide and hyaluronic acid - Calcitonin combination treatments in Chinese osteoporotic patients with risk of bone fracture: A preliminary investigation	População
Huang	Effects of teriparatide on cementless bipolar hemiarthroplasty in patients with osteoporotic femoral neck fractures	População
Hwang	Teriparatide vs. calcitonin in the treatment of Asian postmenopausal women with established osteoporosis	População
Ikeda	The effect of once-weekly teriparatide administration on prevention of vertebral collapse in new thoracolumbar vertebral fractures-T-WRAP prospective randomized controlled study	População; desfecho
Ikeda	Comparison of once-weekly teriparatide and alendronate against new osteoporotic vertebral fractures at week 12	População; desfecho
Inderjeeth	Efficacy and safety of pharmacological agents in managing osteoporosis in the old old: review of the evidence	População
Iseri	Comparison of the efficacy of denosumab and alendronate in glucocorticoid-induced osteoporosis	População
Iseri	The effects of denosumab and alendronate on glucocorticoid-induced osteoporosis in patients with glomerular disease: A randomized, controlled trial	População
Iseri	Effects of Denosumab and Alendronate on Bone Health and Vascular Function in Hemodialysis Patients: A Randomized, Controlled Trial	População
Iwamoto	Comparative effect of alendronate and teriparatide on bone mineral density and bone turnover among Japanese postmenopausal women with history of fragility fractures: A clinical practice-based observational study	População
Jean	Denosumab compared to other treatments to prevent or treat osteoporosis: A systematic review and meta-analysis	População
Jilkine	The effect of administration route for osteoporosis therapy on the fracture-to-fall ratio	Tipo de publicação
Jin	Effect of medications on prevention of secondary osteoporotic vertebral compression fracture, non-vertebral fracture, and discontinuation due to adverse events: a meta-analysis of randomized controlled trials	População
Johansson	PTH 1-34 (teriparatide) may not improve healing in proximal humerus fractures. A randomized, controlled study of 40 patients	População
Johnson	Estimating Relative Fracture Reduction of Romosozumab versus Teriparatide for Postmenopausal Osteoporosis Using Bone Mineral Density Outcomes	População
Joseph	Preventing Osteoporosis in Men Taking Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis	População
Kang	Comparison of the efficacy of eenosumab and zoledronic acid in postmenopausal women	População
Kang	Comparison of the efficacy of denosumab and zoledronic acid in postmenopausal women	População
Kanis	Combining fracture outcomes in phase 3 trials of osteoporosis: an analysis of the effects of denosumab in	População

	postmenopausal women	
Kao	Effects of Injected Antiosteoporotic Medication Versus Oral Bisphosphonates on Rates of Repeated Vertebroplasty or Kyphoplasty	População
Karsdal	Orally administered parathyroid hormone analog tablets in a randomized phase 2 study demonstrated consistent exposure and increased bone mineral density	População; desfecho
Kaveh	Efficacy and safety of Romosozumab in treatment for low bone mineral density: a systematic review and meta-analysis	População
Kawabata	Effect of bisphosphonates or teriparatide on mechanical complications after posterior instrumented fusion for osteoporotic vertebral fracture: a multi-center retrospective study	População
Keaveny	Denosumab improves both femoral and vertebral strength in women with osteoporosis: Results from the freedom trial	População
Keaveny	Femoral strength in osteoporotic women treated with teriparatide or alendronate	População
Kendler	Bone mineral density after transitioning	População
Kendler	Bone mineral density is maintained or increased upon transition from denosumab to alendronate: Evidence from the denosumab adherence preference satisfaction (DAPS) study	População
Kendler	Subject characteristics and changes in bone mineral density after transitioning from denosumab to alendronate in the denosumab Adherence Preference Satisfaction (DAPS) Study	População; desfecho
Kendler	Retreatment with romosozumab after 12 months of placebo demonstrates similar BMD efficacy compared with initial romosozumab treatment	População; intervenção
Kendler	Bone mineral density gains with a second 12-month course of romosozumab therapy following placebo or denosumab	População
Kendler	The risk of subsequent osteoporotic fractures is decreased in subjects experiencing fracture while on denosumab: results from the FREEDOM and FREEDOM Extension studies	População
Kendler	Effects of denosumab in postmenopausal women transitioning from alendronate therapy in comparison with continued alendronate	População
Khalid	Comparative fracture risk among users of different anti-osteoporosis therapies: Metaanalysis of propensity-matched cohort studies using data from the clinical practice research Datalink (UK) and SIDIAP (Spain)	População
Khan	Efficacy of low dose denosumab in maintaining bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis: A real world, prospective observational study	População
Khan	Efficacy of low dose Denosumab in maintaining bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis: A real world, prospective observational study	População
Kim	Current Role and Application of Teriparatide in Fracture Healing of Osteoporotic Patients: A Systematic Review	População
Kocjan	BMD change after one year of treatment with denosumab or bisphosphonates in postmenopausal women with severe osteoporosis pretreated with teriparatide	Controle
Koh	Assessment of Denosumab in Korean Postmenopausal Women with Osteoporosis: Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial with Open-Label Extension	População
Kraenzlin	Current aspects of diagnostics and therapy of osteoporosis: Their relevance for the avoidance of fractures in postmenopausal women	População; tipo de estudo
Krege	Teriparatide and the risk of nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis	População
Kumagai	Safety Profiles, Pharmacokinetics, and Changes in Bone Turnover Markers After Twice-Weekly Subcutaneous Administration of Teriparatide in Healthy Japanese Postmenopausal Women: A Single-Blind Randomized Study	População
Kung	A comparison of teriparatide and calcitonin therapy in postmenopausal Asian women with osteoporosis: a 6-month study	População
Lan	Denosumab versus bisphosphonates for treatment of postmenopausal osteoporosis: A meta-analysis	População
Lane	Effect of abaloparatide on bone mineral density and fracture incidence in postmenopausal women with osteoporosis and osteoarthritis	População
Langdahl	Superior gains in bone mineral density and estimated strength at the hip for romosozumab compared with teriparatide in women with postmenopausal osteoporosis transitioning from bisphosphonate therapy: Results of the phase 3 open-label structure study	Controle; desfecho
Langdahl	Superior gains in bone mineral density and estimated strength at the hip for romosozumab compared with teriparatide in women with postmenopausal osteoporosis transitioning from bisphosphonate therapy: Results of the phase 3 open-label structure study	Controle
Langdahl	Superior gains in bone mineral density and estimated strength at the hip for romosozumab compared with teriparatide in women with postmenopausal osteoporosis transitioning from bisphosphonate therapy: Results of a phase 3, open-label clinical trial	Controle
Langdahl	Romosozumab (sclerostin monoclonal antibody) versus teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis transitioning from oral bisphosphonate therapy: a randomised, open-label, phase 3 trial	Controle
Langdahl	Teriparatide versus alendronate for treating glucocorticoid-induced osteoporosis: an analysis by gender and menopausal status	População
Langdahl	A 24-month study evaluating the efficacy and safety of denosumab for the treatment of men with low bone mineral density: results from the ADAMO trial	População
Langdahl	Denosumab for the treatment of men with low bone mineral density: 24-month results from the adamo trial	População
Leder	Relative efficacy of prompt follow-up therapy in postmenopausal women completing the denosumab and teriparatide administration (DATA) study	População
Leder	Response to Therapy With Teriparatide, Denosumab, or Both in Postmenopausal Women in the DATA (Denosumab and Teriparatide Administration) Study Randomized Controlled Trial	População
Leder	Two years of Denosumab and teriparatide administration in postmenopausal women with osteoporosis (The DATA Extension Study): a randomized controlled trial	População
Leder	Two years of denosumab and teriparatide administration in postmenopausal women with osteoporosis (The	População

	DATA Extension Study): A randomized controlled trial	
Lesnyak	Treatment of high fracture risk patients in routine clinical practice	População; tipo de estudo
Lewiecki	One Year of Romosozumab Followed by Two Years of Denosumab Maintains Fracture Risk Reductions: Results of the FRAME Extension Study	População
Lewiecki	Two-year treatment with denosumab (AMG 162) in a randomized phase 2 study of postmenopausal women with low BMD	População
Lewiecki	Effect of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: Eight-year results from the freedom extension, phase 3 clinical trial	População
Lewiecki	Continued fracture risk reduction after 12 months of romosozumab followed by denosumab through 36 months in the extension of the phase 3 fracture study in postmenopausal women with osteoporosis	População; controle
Lewiecki	Continued fracture risk reduction after 12 months of romosozumab followed by denosumab through 36 months in the phase 3 FRAME (FRActure study in postmenopausal woMen with ostEoporosis) Extension	População; controle
Li	Effect of teriparatide in chinese and caucasian postmenopausal women with osteoporosis: Bridging findings on efficacy	População
Libanati	Denosumab decreases cortical porosity in postmenopausal women with low bone mineral density	População
Lin	Comparison of clinical efficacy and safety between denosumab and alendronate in postmenopausal women with osteoporosis: a meta-analysis	População
Lindsay	Relationship between duration of teriparatide therapy and clinical outcomes in postmenopausal women with osteoporosis	População
Lindsay	Sustained vertebral fracture risk reduction after withdrawal of teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis	População
Lippuner	Effect of denosumab on the incidence of hip and new vertebral fractures in postmenopausal women with high fracture risk: A subanalysis of the FREEDOM study	População
Liu	Head-to-head comparisons of bisphosphonates and teriparatide in osteoporosis: a meta-analysis	População
Liu	Efficacy and safety of 18 anti-osteoporotic drugs in the treatment of patients with osteoporosis caused by glucocorticoid: A network meta-analysis of randomized controlled trials	População
Losada	Active comparator trial of teriparatide vs alendronate for treating glucocorticoid-induced osteoporosis: results from the Hispanic and non-Hispanic cohorts	População
Lou	Parathyroid hormone analogues for fracture healing: protocol for a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials	População
Lou	The Effect of Teriparatide on Fracture Healing of Osteoporotic Patients: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials	População
Lu	Response to teriparatide in Chinese patients with established osteoporosis: osteocalcin and lumbar spine bone-mineral density changes from teriparatide Phase III study	População
Lv	Denosumab or romosozumab therapy and risk of cardiovascular events in patients with primary osteoporosis: Systematic review and meta- analysis	População; desfecho
Lyu	Comparison of Teriparatide and Denosumab in Patients Switching From Long-Term Bisphosphonate Use	População
Lyu	Comparison of Denosumab and Bisphosphonates in Patients With Osteoporosis: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials	População
Lyu	Delayed Denosumab Injections and Fracture Risk Among Patients With Osteoporosis : A Population-Based Cohort Study	População
Ma	Effects of teriparatide versus percutaneous vertebroplasty on pain relief, quality of life and cost-effectiveness in postmenopausal females with acute osteoporotic vertebral compression fracture: A prospective cohort study	População
Mackey	Effects of antiresorptive treatment on nonvertebral fracture outcomes	População
Makhzoum	Systematic review of randomized controlled trials evaluating bisphosphonates for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis	População
Makras	Zoledronic acid vs. Denosumab in the treatment of osteoporosis among menwith HIV infection	População
Mandema	Time course of bone mineral density changes with denosumab compared with other drugs in postmenopausal osteoporosis: a dose-response-based meta-analysis	População
Marra	Efficacy, safety, and cost effectiveness of teriparatide for the treatment of osteoporosis	População
Martín-Merino	Secular trends of use of anti-osteoporotic treatments in Spain: A population-based cohort study including over 1.5million people and more than 12years of follow-up	População; desfecho
Martín-Merino	Risk of venous thromboembolism among users of different anti-osteoporosis drugs: a population-based cohort analysis including over 200,000 participants from Spain and the UK	População; desfecho
Maruo	Effect of Teriparatide on Subsequent Vertebral Fractures after Instrumented Fusion Surgery for Osteoporotic Vertebral Fractures with Neurological Deficits	População
Matsumoto	Teriparatide treatment in Japanese subjects with osteoporosis at high risk of fracture: Effect on bone mineral density and bone turnover markers during 12-month, randomized, placebo-controlled, double-blind and 12-month open-label study periods	População
McCloskey	Effect of abaloparatide on vertebral, nonvertebral, major osteoporotic, and clinical fractures in a subset of postmenopausal women at increased risk of fracture by FRAX probability	População
McCloskey	Denosumab reduces the risk of osteoporotic fractures in postmenopausal women, particularly in those with moderate to high fracture risk as assessed with FRAX	População
McClung	Effects of 24 Months of Treatment With Romosozumab Followed by 12 Months of Denosumab or Placebo in Postmenopausal Women With Low Bone Mineral Density: A Randomized, Double-Blind, Phase 2, Parallel Group Study	População; interveno
McClung	Effect of denosumab on bone mineral density and biochemical markers of bone turnover: 8-year results of a phase 2 clinical trial	População

McClung	Effects of abaloparatide-sc on bone mineral density and risk of fracture in postmenopausal women aged 80 years or older with osteoporosis	Intervenção
McClung	Effects of denosumab on bone mineral density and biochemical markers of bone turnover: 8-year results of a phase 2 clinical trial	População
McClung	Transition to zoledronic acid after romosozumab treatment maintains bone mineral density gains	População; intervenção
McClung	Effects of 24 Months of Treatment With Romosozumab Followed by 12 Months of Denosumab or Placebo in Postmenopausal Women With Low Bone Mineral Density: A Randomized, Double-Blind, Phase 2, Parallel Group Study	População
McClung	Results of 2 years of romosozumab treatment followed by 1 year of denosumab or placebo in postmenopausal women with low bone mineral density	População; intervenção
McClung	Effects of 2 years of treatment with romosozumab followed by 1 year of denosumab or placebo in postmenopausal women with low bone mineral density	População; intervenção
McClung	Effects of 2 years of treatment with romosozumab followed by 1 year of denosumab or placebo in postmenopausal women with low bone mineral density	População; intervenção
McClung	Romosozumab in postmenopausal women with low bone mineral density	População; intervenção
McClung	Inhibition of sclerostin with AMG 785 in postmenopausal women with low bone mineral density: Phase 2 trial results	População
McClung	Inhibition of sclerostin with romosozumab in postmenopausal women with low bone mineral density: Phase 2 trial results	População
McClung	Effects of denosumab on bone mineral density and biochemical markers of bone turnover over 8 years	População
McClung	Denosumab continues to affect bone mineral density and biochemical markers of bone turnover for up to 8 years: Results of a phase 2 extension trial	População
McClung	Denosumab in postmenopausal women with low bone mineral density	População
McClung	Denosumab significantly improved trabecular bone score (TBS), an index of trabecular microarchitecture, in postmenopausal women with osteoporosis	População
McClung	In postmenopausal women with osteoporosis, denosumab significantly improved trabecular bone score (TBS), an index of trabecular microarchitecture	População
McClung	Effect of denosumab on trabecular bone score in postmenopausal women with osteoporosis	População
McGrath	Using negative control outcomes to assess the comparability of treatment groups among women with osteoporosis in the United States	População
McKee	Comparison of the clinical effectiveness and safety between the use of denosumab vs bisphosphonates in renal transplant patients	População
Mellstrom	Denosumab treatment for 6 years in postmenopausal women with osteoporosis: The first 3 years of the freedom extension	População
Messori	Anti-reabsorptive agents in women with osteoporosis: determining statistical equivalence according to evidence-based methods	Tipo de estudo
Migliore	Mixed-treatment comparison of anabolic (teriparatide and PTH 1-84) therapies in women with severe osteoporosis	População
Migliore	Ranking antireabsorptive agents to prevent vertebral fractures in postmenopausal osteoporosis by mixed treatment comparison meta-analysis	População
Miller	The effects of 6 years of continuous denosumab treatment on bone mineral density and biochemical markers of bone turnover	População
Miller	The effect of denosumab on bone mineral density (BMD) assessed by baseline bone turnover in men with low BMD	População
Miller	A meta-analysis of 4 clinical trials of denosumab compared with bisphosphonates in postmenopausal women previously treated with oral bisphosphonates	População
Miller	Effect of denosumab on bone density and turnover in postmenopausal women with low bone mass after long-term continued, discontinued, and restarting of therapy: a randomized blinded phase 2 clinical trial	População
Miller	Six-year safety and efficacy data from denosumab phase 2 extension study	População
Miller	Relationship between changes in bone mineral density and incidence of fracture with 6 years of denosumab treatment	População
Miller	Responder analysis of the effects of abaloparatide (parathyroid hormone related peptide) and teriparatide on bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis: Results of the active trial	População
Miller	Bone mineral density response rates are greater in patients treated with abaloparatide compared with those treated with placebo or teriparatide: Results from the ACTIVE phase 3 trial	População
Miller	Effects of abaloparatide on vertebral and non-vertebral fracture incidence in postmenopausal women with osteoporosis-results of the phase 3 active trial	População
Miller	Denosumab treatment is associated with greater transient increases in serum intact parathyroid hormone concentrations compared with zoledronic acid: Results from a study in postmenopausal women with osteoporosis previously treated with oral bisphosphonates	População
Miller	Effect of Abaloparatide vs Placebo on New Vertebral Fractures in Postmenopausal Women With Osteoporosis: A Randomized Clinical Trial	População
Miller	A meta-analysis of 4 clinical trials of denosumab compared with bisphosphonates in postmenopausal women previously treated with oral bisphosphonates	População
Miller	A meta-analysis of 4 clinical trials of denosumab (DMAB) compared with bisphosphonates (BPS) in postmenopausal women previously treated with oral bisphosphonates (OBPS)	População
Miller	Efficacy and safety of denosumab vs. bisphosphonates in postmenopausal women previously treated with oral	População

	bisphosphonates	
Miller	Teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis and mild or moderate renal impairment	População
Miller	Longterm reduction of back pain risk in women with osteoporosis treated with teriparatide compared with alendronate	População
Minne	Bone density after teriparatide in patients with or without prior antiresorptive treatment: one-year results from the EUROFORS study	População
Misof	Effect of daily or cyclical teriparatide treatment on bone matrix mineralization in postmenopausal osteoporotic women on prior and ongoing therapy with alendronate	População
Miyakoshi	Healing of bisphosphonate-associated atypical femoral fractures in patients with osteoporosis: a comparison between treatment with and without teriparatide	Desfecho
Miyakoshi	Comparison of the Effects of Native Vitamin D and Eldecalcitol on Muscular Strength and Dynamic Balance in Patients with Postmenopausal Osteoporosis	População
Miyaoka	Effects of denosumab as compared with parathyroidectomy regarding calcium, renal, and bone involvement in osteoporotic patients with primary hyperparathyroidism	População
Miyashita	Bone modifying agents for bone loss in patients with aromatase inhibitor as adjuvant treatment for breast cancer; insights from a network meta-analysis	População
Miyauchi	One year of romosozumab followed by two years of denosumab maintains fracture risk reduction: Analysis for the Japanese population of phase 3 FRAME extension	População; intervenção; controle
Miyauchi	Increased bone mineral density for 1Â year of romosozumab, vs placebo, followed by 2Â years of denosumab in the Japanese subgroup of the pivotal FRAME trial and extension	População; intervenção; controle
Miyauchi	Romosozumab followed by denosumab in Japanese women with high fracture risk in the FRAME trial	População; intervenção; controle
Miyauchi	Effect of teriparatide on bone mineral density and biochemical markers in Japanese women with postmenopausal osteoporosis: a 6-month dose-response study	População
Miyauchi	Effects of teriparatide on bone mineral density and bone turnover markers in Japanese subjects with osteoporosis at high risk of fracture in a 24-month clinical study: 12-month, randomized, placebo-controlled, double-blind and 12-month open-label phases	População
Mok	Denosumab versus alendronate in long-term glucocorticoid users: A 12-month randomized controlled trial	População
Mok	Denosumab for long-term glucocorticoid users who have inadequate response to the bisphosphonates: A 12-month randomized control trial	População
Mok	Denosumab for patients receiving long-term glucocorticoids who do not have adequate response to bisphosphonate treatment: A randomized controlled trial	População
Mok	Denosumab versus Oral Bisphosphonate for Osteoporosis in Longterm Glucocorticoid Users: A 12-month Randomized Controlled Trial	População
Mok	Switching of oral bisphosphonates to denosumab in chronic glucocorticoid users: a 12-month randomized controlled trial	População
Monov	Denosumab in patients with chronic kidney diseases	População
Moon	Effects of Teriparatide on Treatment Outcomes in Osteoporotic Hip and Pelvic Bone Fractures: Meta-analysis and Systematic Review of Randomized Controlled Trials	População
Morales	Teriparatide use among postmenopausal women: A meta-analysis	População
Moreira	Effects of abaloparatide-SC (BA058) on bone histology and histomorphometry: The ACTIVE phase 3 trial	População; desfecho
Morita	Effect of switching administration of alendronate after teriparatide for the prevention of BMD loss around the implant after total hip arthroplasty, 2-year follow-up: a randomized controlled trial	População
Muhammad	Role of alendronate/teriparatide in steroid induced osteoporosis in developing country	População
Murad	Clinical review. Comparative effectiveness of drug treatments to prevent fragility fractures: a systematic review and network meta-analysis	População
Nakamura	Effects of denosumab on fracture risk in japanese patients with osteoporosis-results of 2-year data from the denosumab fracture intervention randomized placebo controlled trial (DIRECT)	População
Nakamura	Clinical Trials Express: fracture risk reduction with denosumab in Japanese postmenopausal women and men with osteoporosis: denosumab fracture intervention randomized placebo controlled trial (DIRECT)	População
Nakamura	Dose-response study of denosumab on bone mineral density and bone turnover markers in Japanese postmenopausal women with osteoporosis	População
Nakamura	Randomized Teriparatide [human parathyroid hormone (PTH) 1-34] Once-Weekly Efficacy Research (TOWER) trial for examining the reduction in new vertebral fractures in subjects with primary osteoporosis and high fracture risk	População
Nakamura	Consistency of fracture risk reduction in Japanese and Caucasian osteoporosis patients treated with teriparatide: a meta-analysis	População
Nakamura	Short-term efficacy and safety of zoledronate acid or denosumab in Japanese patients with postmenopausal osteoporosis	População
Nakano	Once-weekly teriparatide reduces the risk of vertebral fracture in patients with various fracture risks: subgroup analysis of the Teriparatide Once-Weekly Efficacy Research (TOWER) trial	População
Naranjo	Bone mineral density changes in adherent denosumab treated patients over a 24 months period in real clinical settings	População
Nayak	Osteoporosis Treatment Efficacy for Men: A Systematic Review and Meta-Analysis	População
Nealy	Romosozumab: A Novel Injectable Sclerostin Inhibitor With Anabolic and Antiresorptive Effects for	População

	Osteoporosis	
Nevitt	Reduced risk of back pain following teriparatide treatment: a meta-analysis	População
Nevitt	Reduction in the risk of developing back pain persists at least 30 months after discontinuation of teriparatide treatment: a meta-analysis	População
Nystrom	Denosumab Prevents Early Periprosthetic Bone Loss After Uncemented Total Hip Arthroplasty: Results from a Randomized Placebo-Controlled Clinical Trial	População
Oglesby	The impact of incident vertebral and non-vertebral fragility fractures on health-related quality of life in established postmenopausal osteoporosis: results from the teriparatide randomized, placebo-controlled trial in postmenopausal women	População
Ohtori	Comparison of teriparatide and bisphosphonate treatment to reduce pedicle screw loosening after lumbar spinal fusion surgery in postmenopausal women with osteoporosis from a bone quality perspective	População
Orwoll	Relationship between baseline bone turnover marker levels and bone mineral density changes in men with low bone mineral density receiving denosumab or placebo	População; desfecho
Orwoll	A phase 3 study of the efficacy and safety of denosumab in men with low bone mineral density: Design of the adamo trial	População; desfecho
Orwoll	A randomized, placebo-controlled study of the effects of denosumab for the treatment of men with low bone mineral density	População
Oswald	Teriparatide treatment of severe osteoporosis reduces the risk of vertebral fractures compared with standard care in routine clinical practice	População
Ouyang	The effects of teriparatide and bisphosphonates on new fractures in postmenopausal women with osteoporosis: A protocol for systematic review and meta-analysis	População
Ozshahin	The comparison of effectiveness of teriparatide and alendronate sodium in postmenopausal osteoporosis treatment	População; idioma
Pannacciulli	Denosumab compared with zoledronic acid in postmenopausal women with osteoporosis previously treated with oral bisphosphonates: Efficacy and safety results from a randomized double-blind study	População
Papapoulos	Five years of denosumab exposure in women with postmenopausal osteoporosis: results from the first two years of the FREEDOM extension	População
Papapoulos	Eight years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: Results from the first five years of the freedom extension	População
Papapoulos	The effect of 8 or 5 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the FREEDOM Extension study	População
Papapoulos	Long-term denosumab treatment maintains low incidence of fracture in postmenopausal women ≥75 years with osteoporosis	População
Papapoulos	Low fracture incidence is maintained in postmenopausal women ≥75 years with osteoporosis with long-term denosumab treatment	População
Papapoulos	Persistent fracture risk reduction with abaloparatide-sc followed by 24 months of alendronate	Intervenção; controle
Pavone	Pharmacological Therapy of Osteoporosis: A Systematic Current Review of Literature	População
Pedersen	Comparison of Risk of Osteoporotic Fracture in Denosumab vs Alendronate Treatment Within 3 Years of Initiation	População
Petranova	Characteristics of women with postmenopausal osteoporosis (pMO) receiving denosumab (DMAB) or monthly oral bisphosphonates (obps) in bulgarian clinical practice	População
Pitale	A randomized placebo-controlled trial of the efficacy of denosumab in Indian postmenopausal women with osteoporosis	População
Poon	Systematic review and network meta-analysis on the relative efficacy of osteoporotic medications: men with prostate cancer on continuous androgen-deprivation therapy to reduce risk of fragility fractures	População
Qadir	Role of alendronate/teriparatide in steroid induced osteoporosis in developing countries	População
Qadir	Role of alendronate/teriparatide in steroid induced osteoporosis in developing countries	População
Qadir	Role of alendronate/teriparatide in steroid induced osteoporosis in developing countries	População
Quattrocchi	Teriparatide: a review	População; tipo de estudo
Que	Network meta-analysis of different drugs for the treatment of primary osteoporosis	População; idioma
Querrer	Differences between bisphosphonate-related and denosumab-related osteonecrosis of the jaws: a systematic review	População
Ramchand	Bone Mineral Density Response With Denosumab in Combination With Standard or High-Dose Teriparatide: The DATA-HD RCT	População
Ramchand	Efficacy of Zoledronic Acid in Maintaining Areal and Volumetric Bone Density After Combined Denosumab and Teriparatide Administration: DATA-HD Study Extension	População
Rastogi	Efficacy of medical treatment for Charcot neuroarthropathy: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials	População
Recknor	A randomized open-label study to evaluate the safety and efficacy of denosumab and ibandronate in postmenopausal women sub-optimally treated with daily or weekly bisphosphonates	População
Recknor	Denosumab compared with ibandronate in postmenopausal women previously treated with bisphosphonate therapy: a randomized open-label trial	População
Recknor	Comparative treatment outcomes in patients with prior fracture previously treated with a bisphosphonate: Results from the denosumab/ibandronate and denosumab/risedronate trials	População
Reginster	Abaloparatide for risk reduction of nonvertebral and vertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: a network meta-analysis	População
Reginster	Abaloparatide is an Effective Treatment Option for Postmenopausal Osteoporosis: Review of the Number	População

	Needed to Treat Compared with Teriparatide	
Riches	Teriparatide is superior to standard care in severe spinal osteoporosis: Observational study in routine clinical practice	População
Rizzo	How can denosumab save bone health from endocrine therapies side effects in prostate and breast cancer? A systematic review and a meta-analysis of randomized trials	População
Rizzoli	Adverse reactions and drug-drug interactions in the management of women with postmenopausal osteoporosis	População; desfecho; tipo de estudo
Rosenberg	Denosumab is not associated with risk of malignancy: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials	População; desfecho
Roux	Relationship between baseline bone turnover marker levels and percent change in BMD at month 12 in postmenopausal women transitioned to denosumab or continuing on long-term alendronate therapy	População
Roux	Denosumab compared with risedronate in postmenopausal women suboptimally adherent with alendronate therapy: Efficacy and safety results from a randomized open-label study	População
Roux	Denosumab versus risedronate: Efficacy and safety in postmenopausal women suboptimally adherent to alendronate therapy in a randomized open-label study	População
Roux	Denosumab compared with risedronate in postmenopausal women suboptimally adherent to alendronate therapy: efficacy and safety results from a randomized open-label study	População
Roux	Effect of eight years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: Five-year results from the freedom extension	População
Ruzickova	Real-world Management of Women with Postmenopausal Osteoporosis Treated with Denosumab: A Prospective Observational Study in the Czech Republic and Slovakia	População
Saag	Denosumab compared with risedronate in glucocorticoid-treated subjects: results from the final 24-month analysis of a randomised, double-blind, double-dummy study	População
Saag	Denosumab compared with risedronate in glucocorticoid-treated subjects: Results from the final 24-month analysis of a randomized, double-blind, double-dummy study	População
Saag	Denosumab compared with risedronate in glucocorticoid-treated subjects: Results from the final 24-month analysis of a randomized, double-blind, double-dummy study	População
Saag	Denosumab versus risedronate in glucocorticoid-induced osteoporosis: a multicentre, randomised, double-blind, active-controlled, double-dummy, non-inferiority study	População
Saag	Denosumab Versus Risedronate in Glucocorticoid-Induced Osteoporosis: Final Results of a Twenty-Four-Month Randomized, Double-Blind, Double-Dummy Trial	População
Saag	Effect of Abaloparatide on Bone Mineral Density and Fracture Incidence in a Subset of Younger Postmenopausal Women with Osteoporosis at High Risk for Fracture	População
Saag	Effect of denosumab compared with risedronate in glucocorticoid-treated individuals: Results from the 12-month primary analysis of a randomized, double-blind, active-controlled study	População
Saag	Effect of denosumab compared with risedronate in glucocorticoid-treated individuals: Results from the 12-month primary analysis of a randomized, double-blind, double-dummy, active-controlled study	População
Saag	Effect of denosumab compared with risedronate in glucocorticoid-treated individuals: Results from the 12-months primary analysis of a randomized, double-blind, active-controlled study	População
Saag	Effect of denosumab compared with risedronate on percentage change in lumbar spine BMD at 12 months in subgroups of glucocorticoid-treated individuals	População
Saag	Effect of denosumab compared with risedronate on percentage change in lumbar spine bone mineral density at 12 months in subgroups of glucocorticoid-treated individuals	População
Saag	Effects of teriparatide versus alendronate for treating glucocorticoid-induced osteoporosis: thirty-six-month results of a randomized, double-blind, controlled trial	População
Saag	Greater bmd gains with denosumab vs risedronate in glucocorticoid-treated subjects: Results from the final 24-month analysis of a randomized, double-blind, double-dummy study	População
Saag	Persistent fracture reduction with abaloparatide-sc (tymlosã,,ç) followed by 24 months of alendronate	Intervenção; controle
Saag	Persistent Fracture Reduction with Abaloparatide-SC (TYMLOSã,,ç) Followed by 24 Months of Alendronate	Intervenção; controle
Saag	Subgroup analysis of the effect of denosumab compared with risedronate on percentage change in lumbar spine bone mineral density at 24 months in glucocorticoid-treated individuals	População
Saag	Subgroup analysis of the effect of denosumab compared with risedronate on percentage change in lumbar spine bone mineral density at 24 months in glucocorticoid-treated individuals	População
Saag	Teriparatide or alendronate in glucocorticoid-induced osteoporosis	População
Sanguaneco	Efficacy of teriparatide and denosumab on bone mineral density in dialysis patients: A meta-analysis	População
Schwarz	The evidence for efficacy of osteoporosis treatment in men with primary osteoporosis: a systematic review and meta-analysis of antiresorptive and anabolic treatment in men	População
Schwarz	Effects of increasing age, dosage, and duration of PTH treatment on BMD increase--a meta-analysis	População
Scotland	Denosumab for the prevention of osteoporotic fractures in post-menopausal women: a NICE single technology appraisal	População
Senn	Comparative effects of teriparatide and ibandronate on spine bone mineral density (BMD) and microarchitecture (TBS) in postmenopausal women with osteoporosis	Controle
Sethi	Efficacy of teriparatide in increasing bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis--an Indian experience	População
Sheedy	Comparison of the efficacy, adverse effects and cost of zoledronic acid and denosumab in the treatment of osteoporosis	População

Sheedy	Comparison of the efficacy, adverse effects, and cost of zoledronic acid and denosumab in the treatment of osteoporosis	População
Shi	Effectiveness of Teriparatide on Fracture Healing: A Systematic Review and Meta-Analysis	Desfecho
Shim	Safety and efficacy of Wharton's jelly-derived mesenchymal stem cells with teriparatide for osteoporotic vertebral fractures: A phase I/IIa study	População
Shimizu	Effects after starting or switching from bisphosphonate to romosozumab or denosumab in Japanese postmenopausal patients	População
Silva-Fernandez	Denosumab for the treatment of osteoporosis: a systematic literature review	População
Silverman	Impact of clinical fractures on health-related quality of life is dependent on time of assessment since fracture: results from the FREEDOM trial	População
Silverman	Relationship of health related quality of life to prevalent and new or worsening back pain in postmenopausal women with osteoporosis	População
Simon	Effects of denosumab on radius BMD, strength, and wrist fractures: Results from the fracture reduction evaluation of denosumab in osteoporosis every 6 months (freedom) study	População
Simpson	Clinical effectiveness of denosumab, raloxifene, romosozumab, and teriparatide for the prevention of osteoporotic fragility fractures: A systematic review and network meta-analysis	População
Siris	Estimation of Long-Term Efficacy of Denosumab Treatment in Postmenopausal Women With Osteoporosis: A FRAX- and Virtual Twin-Based Post Hoc Analysis From the FREEDOM and FREEDOM Extension Trials	População
Siris	Denosumab treatment for 10 years in postmenopausal women with osteoporosis was associated with substantially lower fracture incidence relative to their baseline frax-predicted probability	População
Siris	Denosumab treatment for 10 years in postmenopausal women with osteoporosis was associated with substantially lower fracture incidence relative to their baseline FRAX-predicted probability	População
Siris	Denosumab treatment for 10 years in postmenopausal women with osteoporosis was associated with substantially lower fracture incidence relative to their baseline FRAX-predicted probability	População
Skoldenberg	Denosumab for treating periprosthetic osteolysis; study protocol for a randomized, double-blind, placebo-controlled trial	População
Soen	[Efficacy of teriparatide in treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis]	População; idioma
Soldozy	Pharmacologic considerations in patients with osteoporosis undergoing lumbar interbody fusion: A systematic review	População; desfecho
Solling	Treatment With Zoledronate Subsequent to Denosumab in Osteoporosis: A 2-Year Randomized Study	População; intervenção
Sosa	Comparison of denosumab versus zoledronic on tbs: A head to head study	População
Stavropoulos	The effect of antiresorptive drugs on implant therapy: Systematic review and meta-analysis	População; desfecho
Stevenson	A systematic review and economic evaluation of alendronate, etidronate, risedronate, raloxifene and teriparatide for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis	População
Subramanian	Optimal therapy for osteoporosis in respiratory patients: A systematic review	População
Sugimoto	Three-year denosumab treatment in postmenopausal Japanese women and men with osteoporosis: results from a 1-year open-label extension of the Denosumab Fracture Intervention Randomized Placebo Controlled Trial (DIRECT)	População
Sugimoto	Study of twice-weekly injections of Teriparatide by comparing efficacy with once-weekly injections in osteoporosis patients: the TWICE study	População
Sugimoto	Study of twice-weekly injections of teriparatide by comparing efficacy with once-weekly injections in osteoporosis patients: The TWICE study	População
Sugimoto	Vertebral fracture risk after once-weekly teriparatide injections: follow-up study of Teriparatide Once-Weekly Efficacy Research (TOWER) trial	População
Sutton	Denosumab, a RANK ligand inhibitor, for postmenopausal women with osteoporosis	População
Tabatabaei-Malazy	Efficacy and Safety of the Biosimilar Recombinant Human Parathyroid Hormone Cinnopar(Â®) in Postmenopausal Osteoporotic Women: A Randomized Double-blind Clinical Trial	População
Tadic	New drugs for osteoporosis therapy: A review of the clinical trials phase 2 and 3	População
Takada	Relationship between P1NP, a biochemical marker of bone turnover, and bone mineral density in patients transitioned from alendronate to romosozumab or teriparatide: a post hoc analysis of the STRUCTURE trial	População
Takayanagi	Incidence of clinical fracture in osteoporosis patients with daily teriparatide in the Japan fracture Observational Study (JFOS): Interim report	População
Tan	Comparative efficacy and safety of pharmacological interventions for osteoporosis in postmenopausal women: a network meta-analysis (Chongqing, China)	População
Tanaka	Efficacy of once-weekly teriparatide in patients with glucocorticoid-induced osteoporosis: the TOWER-GO study	População
Tanaka	Teriparatide once weekly efficacy research for glucocorticoid-induced osteoporosis: The TOWER-GO study	População
Tanaka	A longitudinal cohort study of denosumab and bisphosphonate for prevention of vertebral fracture in glucocorticoid-induced osteoporosis in Japanese	População
Tanaka	Randomized control study in glucocorticoid-induced osteoporosis treated with bisphosphonate or denosumab (GOBID)	População
Tanaka	Design of a randomized trial of teriparatide followed by alendronate: Japanese Osteoporosis Intervention Trial-05 (JOINT-05)	População
Tetsunaga	Denosumab and alendronate treatment in patients with back pain due to fresh osteoporotic vertebral fractures	População
Thongprayoon	Effects of denosumab on bone metabolism and bone mineral density in kidney transplant patients: a systematic review and meta-analysis	População
Tile	Teriparatide for the healing of incomplete Atypical Femur Fractures: The TAFF Trial	População; desfecho

Torrington	Denosumab discontinuation and associated fracture incidence: Analysis from the freedom trial	População
Torrington	Denosumab effects on radius BMD, estimated strength, and wrist fractures: 3-year results from the FREEDOM study	População
Trevisani	Teriparatide (recombinant human parathyroid hormone 1-34) in postmenopausal women with osteoporosis: systematic review	População
Tsai	Effect of denosumab and high-dose teriparatide on peripheral bone mineral density and microarchitecture	População
Tsai	Teriparatide and denosumab, alone or combined, in women with postmenopausal osteoporosis: the DATA study randomised trial	População
Tsai	Comparative Resistance to Teriparatide-Induced Bone Resorption With Denosumab or Alendronate	População
Tsai	Teriparatide and bisphosphonate use in osteoporotic spinal fusion patients: a systematic review and meta-analysis	População; desfecho
Tsujimoto	PINP as an aid for monitoring patients treated with teriparatide	População
Tuna	Risk factors, fractures, and management of pregnancy-associated osteoporosis: a retrospective study of 14 Turkish patients	População
Uzawa	Comparative effect of alendronate and teriparatide on bone mineral density and bone turnover among Japanese postmenopausal women with history of fragility fractures: A clinical practice-based observational study	População
Varena	Safety profile of drugs used in the treatment of osteoporosis: a systematic review of the literature	População
Viswanathan	Screening to Prevent Osteoporotic Fractures: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force	População; desfecho
Viswanathan	U.S. Preventive Services Task Force Evidence Syntheses, formerly Systematic Evidence Reviews	População; desfecho
Vittinghoff	Hip BMD by DXA can reliably estimate reduction in hip risk in osteoporosis trials: A meta-regression	População; desfecho
von Keyserlingk	Clinical efficacy and safety of denosumab in postmenopausal women with low bone mineral density and osteoporosis: a meta-analysis	População; desfecho
Voskaridou	Denosumab in transfusion-dependent thalassemia osteoporosis: a randomized, placebo-controlled, double-blind phase 2b clinical trial	População
Voskaridou	Denosumab increases bone mineral density in patients with thalassemia major and osteoporosis: Results of a randomized, placebo-controlled, double blind, phase 2B clinical trial	População
Wagner	A randomized open clinical phase IIIB study of daily subcutaneous parathyroid hormone (1-34)/teriparatide injection on the consolidation of regenerated bone formed after distraction osteogenesis	População
Walker	Treatment of male osteoporosis: Risedronate, teriparatide or both	População
Wallace	Bone mineral density response rates with teriparatide, denosumab, or both: A responder analysis of the DATA study	População
Wang	The efficacy and safety of vertebral fracture prevention therapies in post-menopausal osteoporosis treatment: Which therapies work best? a network meta-analysis	População
Wang	Efficacy and safety of denosumab and teriparatide treatment for osteoporosis: A systematic review and meta-analysis	População; desfecho
Wang	Effects of teriparatide versus alendronate for treatment of postmenopausal osteoporosis: A meta-analysis of randomized controlled trials	População
Waqas	Updated guidance on the management of cancer treatment-induced bone loss (CTIBL) in pre- and postmenopausal women with early-stage breast cancer	População
Watts	Forearm bone mineral density and fracture incidence in postmenopausal women with osteoporosis: results from the ACTIVEExtend phase 3 trial	Intervenção; controle
Watts	Safety Observations With 3 Years of Denosumab Exposure: Comparison Between Subjects Who Received Denosumab During the Randomized FREEDOM Trial and Subjects Who Crossed Over to Denosumab During the FREEDOM Extension	População
Watts	Forearm bone mineral density and fracture incidence in postmenopausal women with osteoporosis	População
Watts	Forearm bone mineral density and fracture incidence in postmenopausal women with osteoporosis: Results from the ACTIVE xtend phase 3 trial	População
Watts	Forearm bone mineral density and fracture incidence in postmenopausal women with osteoporosis: Results from the abaloparatide-SC phase 3 trial (ACTIVE)	População
Watts	Invasive Oral Procedures and Events in Postmenopausal Women With Osteoporosis Treated With Denosumab for Up to 10 Years	População
Watts	Abaloparatide effect on forearm bone mineral density and wrist fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis	População; desfecho
Watts	Infections in postmenopausal women with osteoporosis treated with denosumab or placebo: coincidence or causal association?	População
Waugh	Denosumab for the prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women	População
Wen	Clinical efficacy and safety of drug interventions for primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women: Network meta-analysis followed by factor and cluster analysis	População
Wermers	Effects of teriparatide on serum calcium in postmenopausal women with osteoporosis previously treated with raloxifene or alendronate	População
Whelan	Denosumab: A new injectable treatment for postmenopausal osteoporosis	População; intervenção; controle; tipo de estudo

Wolverton	Evaluating the Evidence Behind Treating Osteoporosis in the Oldest Adults	População; tipo de estudo
Wong	Comparison of the effect of denosumab and alendronate on bone density and microarchitecture at the distal radius in rheumatoid arthritis females with low bone mass: A randomized controlled trial	População
Wu	Pharmacologic intervention for prevention of fractures in osteopenic and osteoporotic postmenopausal women: Systemic review and meta-analysis	População
Wu	Quantitative prediction of bone mineral density by using bone turnover markers in response to antiresorptive agents in postmenopausal osteoporosis: A model-based meta-analysis	População; desfecho
Wu	Denosumab compared to bisphosphonates to treat postmenopausal osteoporosis: a meta-analysis	População
Yamaguchi	The therapeutic efficacy of denosumab for the loss of bone mineral density in glucocorticoid-induced osteoporosis: A meta-analysis	Duplicidade
Yamaguchi	The therapeutic efficacy of denosumab for the loss of bone mineral density in glucocorticoid-induced osteoporosis: a meta-analysis	População
Yamamoto	Safety of daily teriparatide treatment: a post hoc analysis of a Phase III study to investigate the possible association of teriparatide treatment with calcium homeostasis in patients with serum procollagen type I N-terminal propeptide elevation	População
Yanbei	Denosumab in the treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: a systematic review and meta-analysis	População; desfecho
Yang	Effects of teriparatide compared with risedronate in the treatment of osteoporosis: A meta-analysis of randomized controlled trials	População
Yang	The Effect of Teriparatide Treatment on the Risk of Clinical Fragility Fractures in Postmenopausal Women with Osteoporosis: Results from the Asian and Latin America Fracture Observational Study (ALAFOS)	População
Yang	Drug efficacies on bone mineral density and fracture rate for the treatment of postmenopausal osteoporosis: a network meta-analysis	População
Yang	Effect of teriparatide on quality of life in patients with postmenopausal osteoporosis: a retrospective cohort study	População
Yang	Network Meta-Analysis of Pharmacological Agents for Osteoporosis Treatment and Fracture Prevention	População
Yeh	Effects of denosumab on bone mineral density in postmenopausal women transitioning from raloxifene	População
Yuan	Teriparatide versus bisphosphonates for treatment of postmenopausal osteoporosis: A meta-analysis	População
Yusuf	Real-world effectiveness of osteoporosis therapies for fracture reduction in post-menopausal women	População
Zanchetta	Denosumab increased BMD of the lumbar spine, total hip, femoral neck, and trochanter as measured by QCT in postmenopausal women with osteoporosis	População
Zebaze	Differing effects of denosumab and alendronate on cortical and trabecular bone	População
Zeng	Does Routine Anti-Osteoporosis Medication Lower the Risk of Fractures in Male Subjects? An Updated Systematic Review With Meta-Analysis of Clinical Trials	População
Zerbini	Teriparatide compared with risedronate and the risk of clinical vertebral fractures: 2-year results of a randomized, double-dummy clinical trial	População
Zhang	Indirect comparison of teriparatide, denosumab, and oral bisphosphonates for the prevention of vertebral and nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis	População
Zhang	Parathyroid hormone plus alendronate in osteoporosis: A meta-analysis of randomized controlled trials	População; intervenção
Zhang	Effect of denosumab, a fully human monoclonal antibody to RANKL, on bone mineral density and fractures: A meta-analysis	População
Zhao	Aggravation of spinal cord compromise following new osteoporotic vertebral compression fracture prevented by teriparatide in patients with surgical contraindications	População
Zhou	Safety of denosumab in postmenopausal women with osteoporosis or low bone mineral density: a meta-analysis	População
Zhu	Efficacy and safety of denosumab in Chinese postmenopausal women with osteoporosis at increased risk of fracture: Results from a 12-month, randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study	População
Zhu	Effect of weekly teriparatide injections on osteoporotic fracture healing: protocol for a double-blind, randomised controlled trial	População
Zhu	The efficacy and safety of denosumab in postmenopausal women with osteoporosis previously treated with bisphosphonates: A review	População
Zikan	Efficacy of sequential teriparatide/ risedronate vs. continuous risedronate treatment in patients with multiple sclerosis	População
Zullo	Comparative effectiveness of denosumab, teriparatide, and zoledronic acid among frail older adults: a retrospective cohort study	População

Análise de Custo-Efetividade

Denosumabe e teriparatida para o tratamento de indivíduos com osteoporose grave e falha terapêutica aos medicamentos disponíveis no Sistema Único de Saúde

1. APRESENTAÇÃO

Este documento se refere à avaliação econômica (AE) do denosumabe e teriparatida para o tratamento de osteoporose no Sistema Único de Saúde (SUS), demandada pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde do Ministério da Saúde (SCTIE/MS). Esta AE foi elaborada pelo Hospital Alemão Oswaldo Cruz (HAOC) juntamente com a Secretaria-Executiva da Conitec, com o objetivo de avaliar os custos e as consequências econômicas do denosumabe e da teriparatida para o tratamento de indivíduos com osteoporose grave e falha terapêutica aos medicamentos disponíveis no SUS (alendronato, raloxifeno, pamidronato e risedronato). A necessidade desta avaliação surgiu do processo de atualização do Protocolo Clínico de Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da osteoporose.

2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não haver nenhum potencial conflito de interesse nos envolvidos na elaboração da presente AE.



3. INTRODUÇÃO

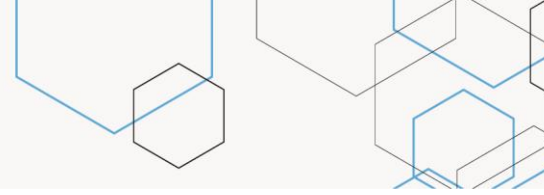
3.1 Racional da avaliação econômica

Ao considerar **teriparatida**, alendronato e risedronato, foi identificada evidência comparativa para incidência de fraturas, desfecho primário para a construção de modelos econômicos de osteoporose, considerando o conhecimento atual (1). Entretanto, não foi encontrada evidência avaliando novas fraturas vertebrais e não vertebrais para **denosumabe** ou ácido zoledrônico (opção em avaliação para incorporação no SUS mediante outro relatório); apenas para o desfecho intermediário, mudança da Densidade Mineral Óssea (DMO). Além disso, os resultados do Parecer Técnico-Científico (PTC) não recuperaram nenhum resultado referente a pamidronato ou raloxifeno e, conseqüentemente, os medicamentos não foram incluídos na modelagem ou tabela de custos e conseqüências. Assim, durante a construção do modelo econômico final foram consideradas quatro estruturas, a saber: **a)** modelo que considera novas fraturas como dado de entrada (apresentado a seguir em detalhes); **b)** modelo em que se calcula o custo por respondedor a partir dos resultados de mudança da DMO; **c)** modelo em que o dado de entrada foi a mudança da DMO proporcionada por cada terapia, sendo validado (validação cruzada) com o modelo A.

A relevância do modelo A é alta e está alinhada com o preconizado em muitos modelos publicados na literatura para avaliação de primeira linha de tratamento para osteoporose (1).

A relevância do modelo B se mostrou nula, uma vez que foi identificado na literatura que para o parâmetro mudança da DMO uma redução da DMO de coluna lombar menor que 3% e da DMO de quadril total e colo femoral menor que 5% são consideradas aceitáveis (2,3). Analogamente, qualquer aumento da DMO, em quadril total e colo femoral, é considerado significativo clinicamente e, portanto, a evidência (PTC) mostra que todos os tratamentos são eficazes/efetivos. Dessa forma, em uma análise de custo por respondedor, a variável 'respondedor' seria igual para todos os tratamentos, uma vez que todos os tratamentos são considerados eficazes/efetivos por aumentar a DMO, e a única variável diferente seria custo.

O modelo C, apesar de plausível do ponto de vista clínico, apresentou problemas relacionados à validação cruzada com o modelo A, considerado padrão-ouro para a pergunta deste relatório. Nele foi considerado o algoritmo de predição de novas fraturas de quadril e fraturas maiores, FRAX[®], que prediz a incidência de fraturas para um horizonte de 10 anos (4). A validação cruzada e validação externa dos modelos econômicos mostrou que as predições de FRAX[®] para novas fraturas foram muito discrepantes dos dados de novas fraturas dos estudos de **teriparatida**, alendronato e risedronato (terapias que possuem estudos reportando tanto desfechos de fraturas, quanto de DMO). Essa discrepância pode ser justificada por, pelo menos, dois fatores: apesar de a DMO ser considerada padrão-ouro para predição de novas fraturas e mortalidade relacionadas às fraturas (5–8), o algoritmo FRAX[®] faz uma predição para 10 anos e pode não ser plausível biologicamente a suposição de que essa probabilidade de fratura tenha comportamento linear ao



longo do tempo, de forma que possa ser convertida para 1 ano (ciclo do modelo de AE) por meio de fórmulas matemáticas; o segundo motivo é que mesmo sendo a ferramenta de predição mais amplamente difundida e recomendada pela Organização Mundial da Saúde (OMS), a FRAX® é alvo de críticas por não considerar outros fatores de risco, fazendo com que especialistas recomendem a validação de um algoritmo sofisticado que integre não apenas os fatores de risco atuais, mas também resposta ao tratamento, parâmetros de imagem avançados, medidas de desempenho físico e dados genéticos podem ser desenvolvidos (9).

Por todos esses motivos, os modelos econômicos construídos por meio de mudança da DMO (B e C) e que permitiriam estimar a relação de eficiência de todas as terapias entre si, não foi considerado válido e, portanto, confiável. Conseqüentemente, nós modelamos a **teriparatida comparada** ao alendronato e ao risedronato, porém excluímos ácido zoledrônico, **denosumabe**, pamidronato e raloxifeno do modelo de AE final. Para tentar complementar minimamente lacuna de conhecimento de **denosumabe** e ácido zoledrônico, uma tabela de custos e conseqüências é apresentada ao final da AE. Essa análise não substitui o desenvolvimento de estudos clínicos de qualidade que reportem incidência de fraturas vertebrais e não vertebrais de **denosumabe** e ácido zoledrônico para pacientes com osteoporose grave e fratura prevalente em vigência de tratamento, i.e., estudos que avaliem desfechos primários e não apenas secundários.

3.2 Apresentação do modelo de avaliação econômica

Essa AE tem por objetivo analisar a relação de custo-efetividade incremental do uso da **teriparatida comparada** a alendronato e risedronato (disponíveis no Sistema Único de Saúde [SUS] para tratamento de osteoporose) na perspectiva do SUS.

Para a análise foi elaborado um modelo econômico (análise de custo-efetividade [ACE] e análise de custo-utilidade [ACU]) em Microsoft Office Excel® (Microsoft Corporation, Redmond, WA, EUA) e uma tabela de custos e conseqüências das tecnologias comparadas. O desenho do estudo seguiu premissas das Diretrizes Metodológicas de AE do Ministério da Saúde (MS) (10). Além disso, com a finalidade de aumentar a clareza e transparência do estudo, os principais aspectos são sumarizados conforme o *checklist CHEERS Task Force Report* (11) (

Quadro 11).

Quadro 11. Características da avaliação econômica (caso-base).

Título	Custo-efetividade e custo-utilidade de teriparatida para indivíduos com osteoporose e histórico de fratura em vigência de tratamento
Antecedentes e objetivos	Para a pergunta norteadora do relatório (denosumabe e teriparatida comparadas aos bifosfonatos disponíveis no SUS e raloxifeno) foi identificada evidência comparativa e para medidas de efetividade viáveis de serem consideradas em um modelo de avaliação econômica apenas teriparatida comparada a alendronato e risedronato. Assim, denosumabe, pamidronato e raloxifeno não foram incluídos nesse modelo e; portanto, a presente avaliação econômica tem por objetivo analisar a relação de custo-efetividade incremental do uso de teriparatida comparada a



	alendronato e risedronato.
População-alvo	Indivíduos com osteoporose e histórico de fratura em vigência de tratamento
Perspectiva de análise	Sistema Único de Saúde Teriparatida (em avaliação para incorporação)
Comparação	Alendronato (disponível no SUS) Risedronato (disponível no SUS)
Horizonte temporal	10 anos
Taxa de desconto	5% para custos e efeitos da avaliação econômica Nova fratura evitada
Medidas de efetividade	Anos de vida ajustados pela qualidade ganho Anos de vida ganho Mudança da densidade mineral óssea
Estimativas de efetividade	Kendler 2010 (12), Hadji 2012 (13), Miller 2016 (14), Miller 2016 (14), Kendler 2017 (15) e Geusens 2018 (16)
Estimativa de custos	Custos diretos médicos (aquisição, administração, monitoramento, acompanhamento multiprofissional e admissão hospitalar relacionadas à osteoporose)
Moeda	BRL, R\$
Modelo escolhido	Tabela de custo-consequência e Modelo de estados transicionais do tipo cadeias de Markov
Análise de sensibilidade	Probabilística multidirecional (PSA), determinística multidirecional (OWSA) e determinística unidirecional.

Fonte: Elaboração própria.

4. MÉTODOS

4.1 População-alvo

O modelo considerou uma coorte hipotética de indivíduos com osteoporose grave e histórico de fratura em vigência de tratamento disponível no SUS (alendronato e risedronato). A idade média inicial foi de 70 anos, uma vez que essa foi a idade média dos participantes incluídos nos estudos clínicos utilizados para povoar a avaliação.

4.2 Perspectiva

Foi adotada a perspectiva do SUS.

4.3 Intervenção e comparadores

Teriparatida comparada a alendronato e risedronato (disponíveis no SUS para tratamento de osteoporose). Os esquemas de administração, levados em consideração na AE são apresentados a seguir:

- **Teriparatida**: Simulamos pacientes tratados com uma dose de 20 mcg uma vez ao dia, i.e., 12 canetas ao ano. A bula do medicamento não recomenda o uso de **teriparatida** por período superior a 2 anos (17). Alguns modelos consideram tempo máximo de tratamento de 18 ou 24 meses (1). No presente modelo, foi considerado que o tratamento médio da coorte era de 2 anos ou 24 canetas em 2 anos;

- **Alendronato de sódio**: Simulamos pacientes tratados com uma dose de **70 mg/semana (52 comprimidos ao ano)**, por via oral, ainda que o SUS disponha também da apresentação com administração diária (19), que por conveniência posológica é a apresentação menos utilizada. Uma vez que não há diferença de custo e efetividade

esperada entre as apresentações, a escolha apenas da apresentação semanal não deve impactar nas conclusões. Não há duração de tratamento máxima estabelecida em bula, sendo que a maioria dos modelos propõe o uso por até 5 anos, considerando intolerância ao tratamento (1). Essa suposição de 5 anos foi considerada nesta avaliação;

- **Risedronato de sódio**: Simulamos pacientes tratados com uma dose de **35 mg/1 vez por semana (52 comprimidos ao ano)**, por via oral, ainda que o SUS disponha também da apresentação com administração diária (19), que por conveniência posológica é a apresentação menos utilizada. Uma vez que não há diferença de custo e efetividade esperada entre as apresentações, a escolha apenas da apresentação semanal não deve impactar nas conclusões. Não há duração de tratamento máxima estabelecida em bula, sendo que a maioria dos modelos propõem o uso por até 5 anos, considerando intolerância ao tratamento (1). Essa suposição de 5 anos foi considerada nesta avaliação.

4.4 Desfechos da avaliação econômica

Custos diretos e a efetividade em termos de fraturas evitadas, anos de vida ajustados pela qualidade (QALY) ganho, anos de vida ganho e respectivas razões de custo-efetividade incrementais (RCEI) foram considerados os desfechos primários dessa análise.

4.5 Método analítico escolhido

Um modelo de estados transicionais do tipo cadeias de Markov foi escolhido para avaliação de custo-efetividade e custo-utilidade, uma vez que se trata de uma condição crônica e a evidência atual sugere diferença de eficácia (fraturas evitadas) para **teriparatida** em relação aos comparadores SUS (alendronato e risedronato).

O modelo de ACE e ACU considerou seis estados de saúde, a saber: i) fratura prevalente em vigência de tratamento; ii) nova fratura vertebral; iii) nova fratura não vertebral; iv) morte relacionada à fratura vertebral; v) morte relacionada à fratura não vertebral; e vi) morte por todas as causas (Figura 9).

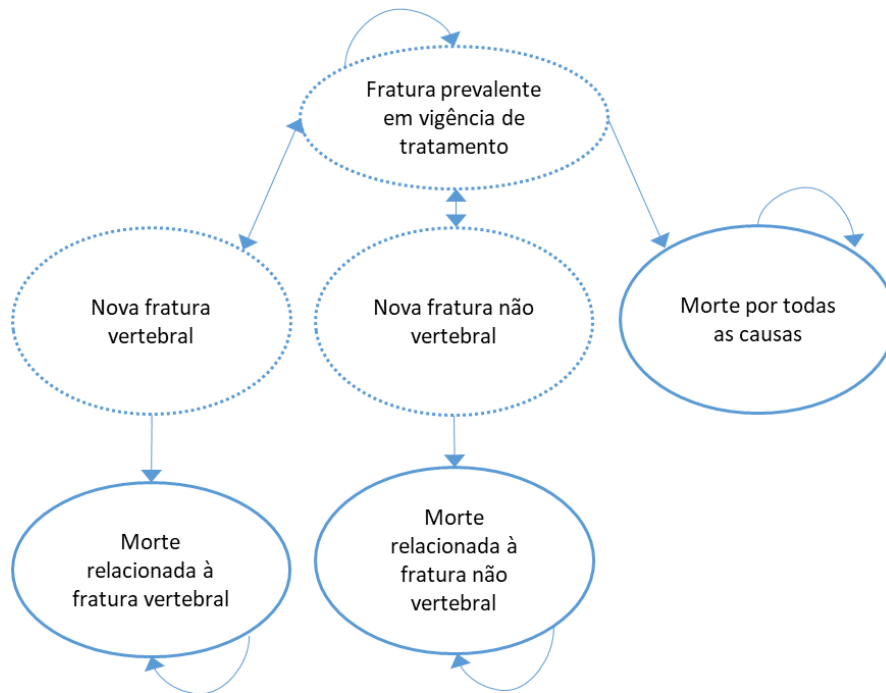


Figura 9. Modelo conceitual da avaliação de custo-efetividade e custo-utilidade.

4.6 Horizonte temporal, ciclo e taxa de desconto

Apesar da característica crônica da osteoporose, o modelo de custo-efetividade é apresentado considerando horizonte de 10 anos (caso-base) ou 15 anos (cenário alternativo). Isso porque há muita incerteza sobre a efetividade de longo prazo das terapias para povoamento de um horizonte *lifetime* (1,21). Apesar da suposição conservadora de 10 anos de horizonte, a idade média da população com osteoporose grave com fratura em vigência de tratamento é de 70 anos e, portanto, é esperado que ao final de 10 anos, a maioria dos participantes tenha morrido. Ciclos anuais foram considerados para estimativa de custos e efeitos. Conforme as Diretrizes Metodológicas de AE do MS, uma taxa de desconto de 5% foi aplicada em cada ciclo nos custos e na efetividade (10).

4.7 Efetividade e utilidade

Os desfechos primários, que povoaram o modelo econômico como probabilidades de transição para os estados de saúde, foram novas fraturas vertebrais e não vertebrais. Um *offset time* (a duração pela qual um efeito persiste após o término do tratamento) de 10 anos foi considerado para todos os tratamentos, podendo ser reduzido para 5 anos em análise de sensibilidade (1,21).

Com base na proporção de pacientes que apresentaram novas fraturas vertebrais e não vertebrais foram estimadas as probabilidades de transição entre os estados de saúde, considerando adequação matemática para o ciclo anual do modelo, como mostrado na tabela a seguir.

A maioria dos estudos não reportou mortes relacionadas a fraturas ou mortes por todas as causas, de forma que esses dados foram independentes da alternativa, mas fixos para sexo e faixa etária. O excesso de mortalidade é atribuído aos 3-6 meses subsequentes à fratura (1,21), de forma que uma vez que o paciente alcance um dos estados de saúde de nova fratura, ele tem dois caminhos possíveis dentro do ciclo de 1 ano: retornar ao estado anterior (fratura prevalente) ou prosseguir no modelo para morte relacionada à fratura.

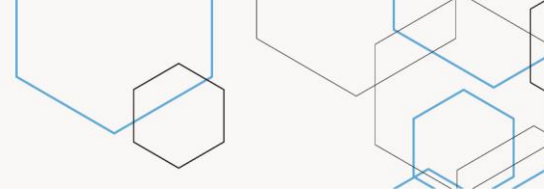
Segurança não foi considerada nas avaliações, uma vez que o PTC identificou similaridade entre as terapias para todos os desfechos considerados; e uma diferença para desfechos específicos (e.g., gastrointestinais para os bifosfonatos orais, sintomas gripais para bifosfonato endovenoso) não tem potencial de impactar os resultados devido aos custos baixos e principalmente na perspectiva do paciente, município e Estado, bem como pela gravidade leve. Além disso, mortalidade por todas as causas foi imputada no modelo considerando tábua da vida do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) (22).

Valores de utilidade independentes das alternativas, mas relacionados aos estados de saúde do modelo foram utilizados para povoar o modelo de custo-utilidade. Dados de utilidade nacionais não foram encontrados, de forma que foram utilizados parâmetros de um estudo multinacional internacional (Austrália, Áustria, Estônia, França, Itália, Lituânia, México, Rússia, Espanha, Reino Unido e EUA) com população predominantemente feminina (79,7% a 82,8%), com idade média variando de 70 a 76 anos e a minoria com fratura nos últimos cinco anos (17,4% a 37,4%). Devido à incerteza os parâmetros foram variados nas análises de sensibilidade, como mostrado na Tabela 2 a seguir.

Tabela 12. Probabilidades de transição e valores de utilidade.

Alternativa	Probabilidade de transição		Distribuição	Fonte
	Estado inicial → nova fratura vertebral	Estado inicial → nova fratura não vertebral		
Teriparatida	0,030	0,053	Beta	Kendler 2017 (15) e Geusens 2018 (16)
Alendronato	0,108	0,012	Beta	Panico 2011 (28) e Caggiari 2016 (29)
Risedronato	0,064	0,056	Beta	Kendler 2017 (15) e Kendler 2017 (15)
	Valores de utilidade		Distribuição	Fonte
Estado inicial	0,86		Beta	Davis 2020 e Svedbom 2018 (1,27)
Fratura de quadril	0,55		Beta	Davis 2020 e Svedbom 2018 (1,27)
Fratura vertebral	0,68		Beta	Davis 2020 e Svedbom 2018 (1,27)

Fonte: Elaboração própria.



4.8 Identificação, mensuração e valoração de custos

Foram considerados apenas custos diretos médicos para aquisição das alternativas, administração, monitoramento, acompanhamento multiprofissional e admissão hospitalar relacionadas à osteoporose (fraturas e morte relacionadas a fraturas) com base na maioria dos modelos econômicos consultados (1).

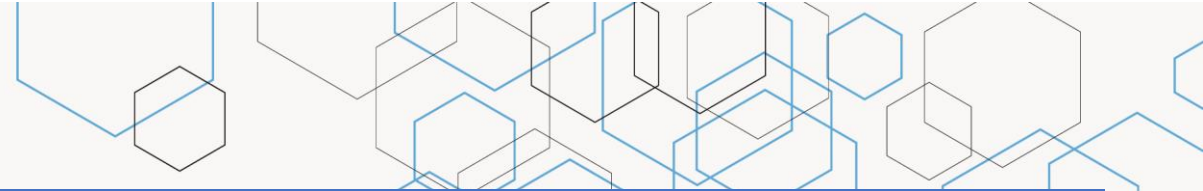
Preços de aquisição dos medicamentos foram obtidos do Banco de Preços em Saúde (preços mínimos – caso base e preços por média ponderada e máximos para análises de sensibilidade), considerando compras municipais e estaduais; e custos foram calculados considerando a posologia apresentada em bula. Demais custos foram obtidos da Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP) (23) e a frequência anual de utilização destes recursos foi obtida de literatura de osteoporose e resultados do modelo econômico.

Os resultados de custos são apresentados na S

em que é possível identificar que as terapias mais baratas (custos de aquisição) são, nessa ordem, alendronato, risedronato e **teriparatida**. Foram considerados preços de aquisição mínimos identificados na BPS para compras estaduais e municipais de 30/01/2020 a 30/07/2021.

Tabela 13. Custeio.

Parâmetro	Preços das unidades posológica			Quantidade anual	Distribuição PSA	Custo anual			Distribuição PSA	Fonte
	Mínimo	Média ponderada	Máximo			Mínimo	Média ponderada	Máximo		
Aquisição										
Teriparatida	R\$ 2.124,31	R\$ 2.124,60	R\$ 2.137,38	12 canetas	Quantidade não incluída em PSA	R\$ 25.491,72	R\$ 25.495,20	R\$ 25.648,56	Gama	Bula (17) e BPS (31)
Alendronato	R\$ 0,15	R\$ 0,19	R\$ 10,55	52 comprimidos	Quantidade não incluída em PSA	R\$ 7,80	R\$ 9,88	R\$ 548,60	Gama	Bula (18) e BPS (31)
Risedronato	R\$ 1,05	R\$ 1,45	R\$ 11,99	52 comprimidos	Quantidade não incluída em PSA	R\$ 54,60	R\$ 75,40	R\$ 623,48	Gama	Bula (20) e BPS (31)
Acompanhamento	Procedimento			Quantidade anual	Distribuição PSA	Custo			Distribuição PSA	Fonte
Atendimento em geriatria ^a	03.01.09.001-7 - Atendimento em geriatria (1 TURNO)			1	Gama	R\$ 21,98			Não incluído em PSA	SIGTAP (23) e Davis et al. (1)
Densitometria óssea	02.04.06.002-8 - Densitometria óssea duo-energética de coluna			0,5	Gama	R\$ 55,10			Não incluído em PSA	SIGTAP (23) e Davis et al. (1)
Custo total ponderado					Não aplicável	R\$ 49,53			Não aplicável	
Recursos em saúde com fratura vertebral	Procedimento			Proporção por evento		Custo				Fonte
Atendimento médico de urgência	03.01.06.007-0 - Diagnostico e/ou atendimento de urgência em clínica cirúrgica			7%	Beta	R\$ 40,38			Não incluído em PSA	SIGTAP (23) e Davis et al. (1)
Atendimento multiprofissional ^b	03.01.01.004-8 - Consulta de profissionais de nível superior na atenção especializada			10%	Beta	R\$ 6,30			Não incluído em PSA	SIGTAP (23) e Davis et al. (1)
Consulta médica com especialista ^c	03.01.01.007-2 - Consulta médica em atenção especializada			17%	Beta	R\$ 10,00			Não incluído em PSA	SIGTAP (23) e Davis et al. (1)
Internação hospitalar	5,7 dias em média			23%	Beta	R\$ 1.411,24			Não incluído em PSA	TabNet (33) e Davis et al. (1)
Tratamento não hospitalar	03.03.04.023-8 - TRATAMENTO DE FRATURA DA COLUNA VERTEBRAL C/ LESÃO DA MEDULA ESPINHAL					R\$ 298,42				
	03.03.09.008-1 - REVISÃO COM IMOBILIZAÇÃO NÃO GESSADA EM LESÃO DA COLUNA VERTEBRAL			77%	Diferença com internação	R\$ 11,00			Não incluído em PSA	SIGTAP (23) e Davis et al. (1)
	03.03.09.011-1 - REVISÃO COM TROCA DE APARELHO GESSADO EM LESÃO DA COLUNA VERTEBRAL					R\$ 27,32				
Custo total ponderado						R\$ 590,60			Não aplicável	
Recursos em saúde com fratura não vertebral	Procedimento			Proporção por evento		Custo				Fonte
Atendimento médico de urgência	03.01.06.007-0 - Diagnostico e/ou atendimento de urgência em clínica cirúrgica			14%	Beta	R\$ 40,38			Não incluído em PSA	SIGTAP (23) e Davis et al. (1)
Atendimento multiprofissional ^b	03.01.01.004-8 - Consulta de profissionais de nível superior na atenção especializada			0,5%	Beta	R\$ 6,30			Não incluído em PSA	SIGTAP (23) e Davis et al. (1)
Consulta médica com especialista ^c	03.01.01.007-2 - Consulta médica em atenção especializada			1%	Beta	R\$ 10,00			Não incluído em PSA	SIGTAP (23) e Davis et al. (1)
Internação hospitalar	5,7 dias em média			82%	Beta	R\$ 1.411,24			Não incluído em PSA	TabNet (33) e Davis et al. (1)
Custo total ponderado					Não aplicável	R\$ 1.163,00			Não aplicável	
Morte por todas as causas	Procedimento			Proporção por evento		Custo				Fonte
Atendimento médico de	03.01.06.009-6 - Atendimento médico em unidade			100%	Beta	R\$ 11,00			Não incluído	SIGTAP (23) e



urgência	de pronto atendimento					em PSA	suposição
Internação hospitalar	5,3 dias em média	100%	Beta	R\$ 1.298,34		Não incluído em PSA	TabNet (33) e Davis et al. (1)
Custo total ponderado			Não aplicável	R\$ 1.309,34		Não aplicável	

Fonte: Elaboração própria.

a - Ginecologista, endocrinologista e reumatologista; b – Nutricionista, fisioterapeuta, psicólogo e preparador físico; c - Ginecologista, endocrinologista, reumatologista e ortopedista.

4.9 Suposições do modelo

Como todo modelo econômico, foram necessárias assumir algumas suposições que podem representar limitações à validade externa da análise. Em resumo:

- Considera-se que pacientes que iniciam um tratamento seguem com o mesmo tratamento até interrupção, não sendo possível a suposição de troca de tratamentos. Esta suposição é comum à maioria dos estudos de modelagem econômica;
- As probabilidades de fraturas vertebrais e não vertebrais são oriundas dos estudos identificados no PTC e, portanto, representam valores médios para a população com idade média de 70 anos. Assim, não há ajuste da eficácia em função da idade pelo desconhecimento deste comportamento. Para reduzir o potencial impacto dessa incerteza, preconiza-se que o horizonte temporal da análise seja de no máximo 10 anos;
- Mortes relacionadas a fraturas não foram reportadas na maioria dos estudos, tendo em vista o curto tempo de acompanhamento. Assim, foram considerados dados da literatura de osteoporose, o que é inespecífico para a terapia. Ainda assim, não se espera grandes incertezas relacionadas a isso, afinal espera-se que alternativas mais eficazes evitem mais fraturas e, por consequência, mortes relacionadas a fraturas;
- Decaimento de eficácia em função de não adesão não foi considerado no modelo. Entretanto, foi considerado decaimento linear da eficácia ao longo de 5 ou 10 anos (*offset time*) e interrupção em 2, 3 ou 5 anos de tratamento, a depender da alternativa. Assim, espera-se que a ausência de dados de adesão tenha reduzido impacto no modelo;
- Não há restrições quanto à quantidade de novas fraturas que podem ocorrer;
- Não é possível dentro de um ciclo do modelo (12 meses) o paciente apresentar mais do que uma fratura.

4.10 Análises de sensibilidade

Foram realizadas análises de sensibilidade probabilística (PSA, *probabilistic sensitivity analysis*), análises de sensibilidade determinísticas (DSA, *deterministic sensitivity analysis*) do tipo unidirecional (cenários) e multidirecional.

Para a PSA multidirecional foram executadas 1.000 simulações em que todos os parâmetros variaram, obedecendo um comportamento pré-estabelecido que respeita funções validadas na literatura. Foram consideradas as seguintes funções para representar comportamento das variáveis: distribuição beta para probabilidades de transição relacionadas à eficácia, utilidade (caso tivesse algum valor de utilidade negativa, *disutility*, a distribuição gama seria usada) e proporção de utilização de recursos em saúde; e distribuição gama para custos fator de correção de decaimento linear da eficácia ao longo do tempo. Custos oriundos da SIGTAP não foram variados na análise de

sensibilidade, mas apenas a frequência de utilização, pois os valores financiados pelo SUS são fixos. Para representação destes resultados, gráficos de dispersão representando os planos de custo-efetividade incrementais, bem como curvas de aceitabilidade de custo-efetividade (CEAC) são apresentados, acompanhados de análise narrativa. Para construção das CEAC foi considerada a fórmula de *net monetary benefit* (NMB, isto é benefício monetário líquido) com valores aleatórios de limiar de custo-efetividade.

As mesmas variáveis incluídas em PSA foram também consideradas em DSA multidirecional com variação de $\pm 10\%$ para valores de entrada, percentual que pode ser otimizado. Para a escolha do percentual de 10% foi considerado o intervalo de dados em que se esperam valores realistas para os parâmetros incluídos na análise. Para representação destes resultados, gráficos de Tornado são apresentados acompanhados de análise narrativa. O modelo matemático e macro utilizados para elaboração da análise multidirecional com representação de gráfico de Tornado é uma adaptação de modelo Microsoft Office Excel® gentilmente fornecido por Neuberger et al. (24).

Para DSA unidirecional (cenários) foram consideradas variações dos preços das alternativas, horizonte temporal e *offset time* (a duração pela qual um efeito persiste após o término do tratamento). Entretanto, para manter a objetividade e clareza deste relato, são apresentados resultados apenas do caso-base.

4.11 Validação

Seguindo diretrizes de boas práticas de modelagem (25,26), foi realizada validação interna dos dados, fazendo análises em duplicata para certificar que todas as equações haviam sido descritas corretamente, bem como validação externa do tipo dependente, a qual identifica se o modelo é capaz de reproduzir as informações utilizadas para a construção dele.

Validação cruzada foi realizada considerando a comparação dos resultados de **teriparatida**, alendronato e risedronato obtidas em dois modelos diferentes, a saber: um que considera o risco de fratura reportado nos estudos como fonte de informação para probabilidade de transição e outro que considera mudança da densidade mineral óssea como preditor de fraturas. Este modelo se mostrou discrepante ao primeiro, sendo optado pela utilização apenas do modelo que considera risco de fratura reportado nos estudos.

Além disso, a magnitude dos resultados encontrados no primeiro modelo foi comparada com outros modelos publicados. Apesar de ser esperada diferença substancial dos presentes resultados com os reportados para outras perspectivas e pergunta, tendo em vista diferenças de custos, população, dados de eficácia, horizonte temporal e suposições não foi encontrada discrepâncias de magnitude dos resultados, o que indiretamente valida o primeiro modelo.

5. RESULTADOS

5.1 Resultados determinísticos do caso-base

No caso-base foram consideradas probabilidades de transição e custos apresentados nas tabelas acima. Além disso, foi definido um horizonte temporal de 10 anos e um *offset time* de 10 anos. Nesta análise **teriparatida** apresentou custos incrementais da ordem de R\$ 46 mil, benefícios pequenos (0,068 fraturas evitadas) ou ausência e prejuízo de benefício (anos de vida ajustados pela qualidade e anos de vida). Dessa forma, as RCEI sugerem ineficácia da **teriparatida** (não custo-efetiva) ou que ela pode ser até mesmo dominada pelos comparadores (Tabela 4). Esse benefício pequeno ou insignificante de **teriparatida** provavelmente foi identificado, pois apesar de **teriparatida** ter um benefício pronunciado nos primeiros dois anos do modelo, a partir do terceiro ano o tratamento é interrompido, segundo definição em bula, e a eficácia decai ao longo dos próximos 10 anos (*offset time* escolhido); alendronato e risedronato, por outro lado, são utilizados por até cinco anos, de forma que o paciente se beneficia do efeito da terapia por mais tempo.

Tabela 14. Custos, desfechos e RCEI por paciente.

Comparadores ^a	Custos	Fratura	Custo por Fratura evitada	QALY	Custo por QALY	Anos de vida	Custo por ano de vida ganho
Teriparatida	R\$ 48.001	0,739	R\$ 64.916	6,855	R\$ 7.003	8,197	R\$ 5.826
Alendronato	R\$ 1.667	0,808	R\$ 2.064	6,894	R\$ 242	8,197	R\$ 203
Risedronato	R\$ 2.171	0,807	R\$ 2.690	6,855	R\$ 317	8,197	R\$ 265
Teriparatida em relação a	Incremental	Incremental	RCEI	Incremental	RCEI	Incremental	RCEI
Alendronato	R\$ 46.334	0,068	R\$ 676.608	-0,039	Dominada ^c	0,000	Dominada ^c
Risedronato	R\$ 45.830	0,068	R\$ 675.822	0,000 ^b	R\$ 1.614.172	0,000 ^c	R\$ 154.136.987 ^b

a – Para tornar a apresentação mais clara, **denosumabe** e ácido zoledrônico não são apresentados na tabela, uma vez que resultados de desfechos não estão disponíveis para as terapias; **b** – Há incremento da efetividade de **teriparatida** em relação a risedronato após a quarta casa decimal e por isso a RCEI não é negativa (dominada); **c** – É estabelecido que RCEI negativos para os quadrantes noroeste e sudeste não devem ser relatados, pois não têm interpretação significativa (34); **QALY**: anos de vida ajustados pela qualidade (*quality adjusted life years*); **RCEI**: relação de custo-efetividade incremental.

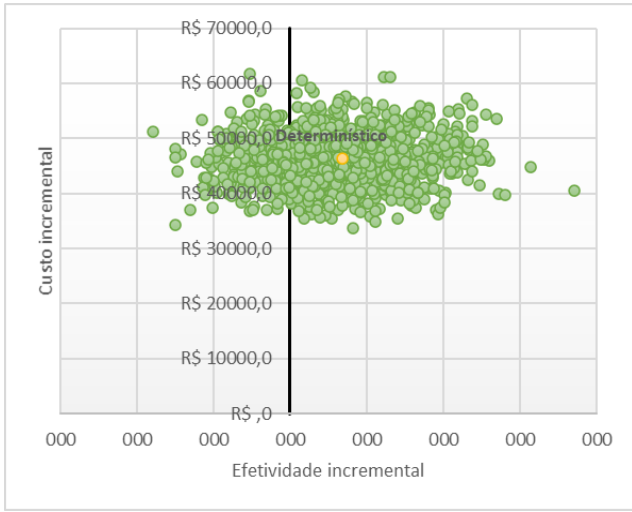
Preenchimento vermelho: resultados desfavoráveis; **preenchimento verde**: resultados favoráveis; **preenchimento amarelo**: resultados intermediários.

5.2 Resultados das análises de sensibilidade probabilística

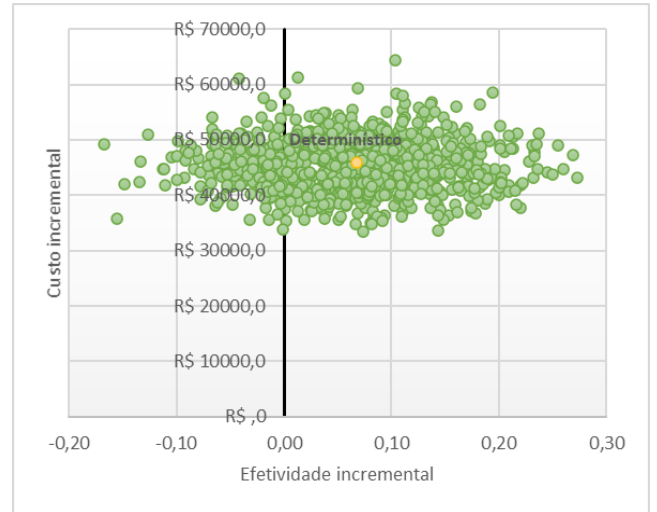
Levando em consideração as incertezas dos valores inseridos no modelo, realizou-se a PSA. Na Figura 10 é representado os planos de custo-efetividade incrementais, mostrando incerteza nos benefícios, uma vez que as simulações situadas nos quadrantes superiores ao 0 (eixo y) indicam que **teriparatida** é mais cara que os comparadores (100% das simulações), enquanto as simulações situadas nos quadrantes à direita do 0 (eixo x) indicam que **teriparatida** é mais eficaz que os comparadores para fratura evitada, QALY ganho e anos de vida ganho. Assim, **teriparatida** é melhor que o alendronato em 78%, 18% e 21% das simulações para fratura evitada, QALY ganho e anos de vida ganho, respectivamente; e a **teriparatida** é melhor que risedronato em 82%, 48% e 76% das simulações para fratura evitada, QALY ganho e anos de vida ganho, respectivamente (Figura 10). Apesar da incerteza, as análises de sensibilidade

probabilísticas corroboram a DSA, sugerindo que há pouca probabilidade de **teriparatida** ser eficiente, já que nas curvas de aceitabilidade de custo-efetividade observa-se que para limiares menores que R\$ 200 mil há 100% de probabilidade de alendronato ou risedronato serem as terapias mais custo-efetivas (Figura 11).

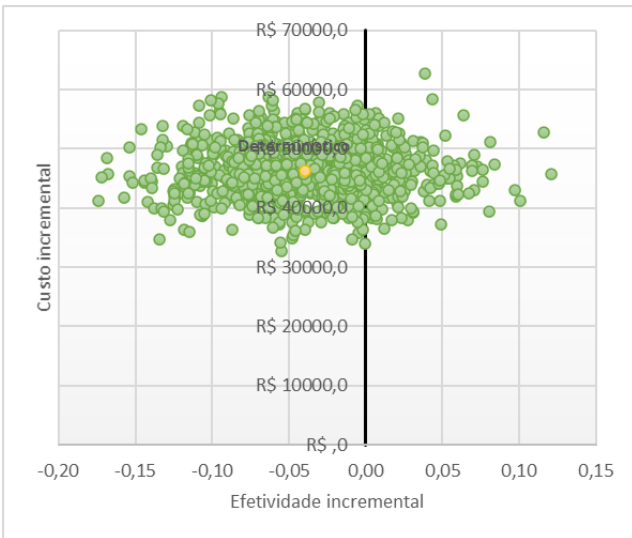
a) Fratura evitada (teriparatida vs alendronato)



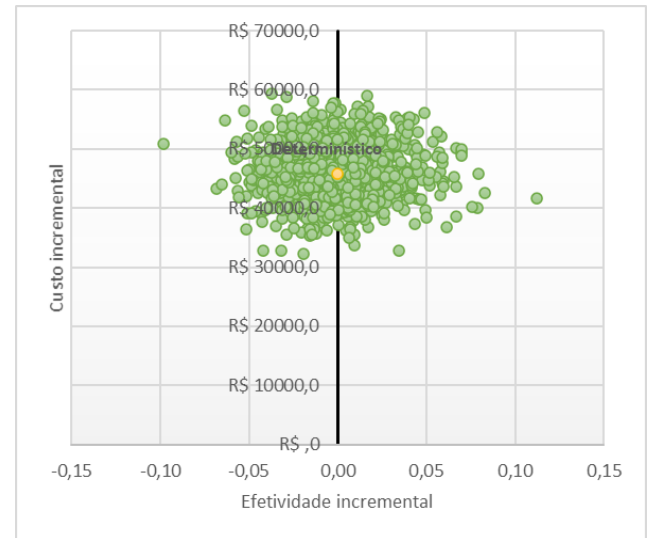
b) Fratura evitada (teriparatida vs risedronato)



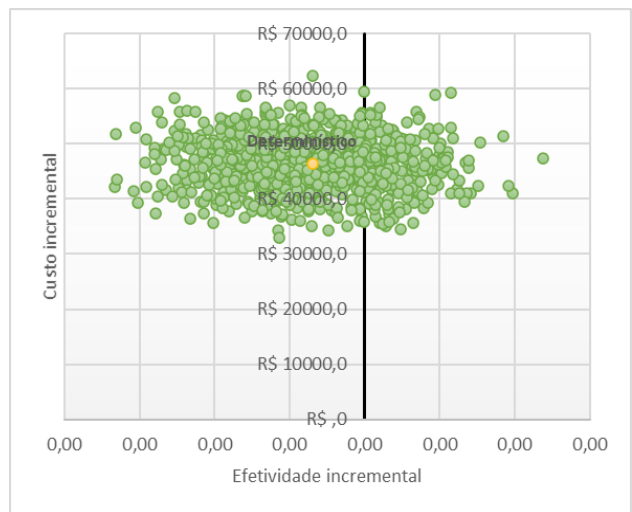
c) QALY ganho (teriparatida vs alendronato)



d) QALY ganho (teriparatida vs risedronato)



e) Anos de vida ganho (teriparatida vs alendronato)



f) Anos de vida ganho (teriparatida vs risedronato)

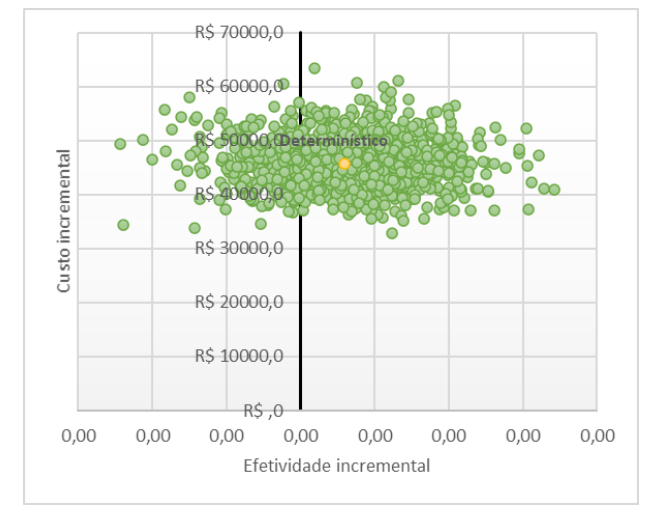
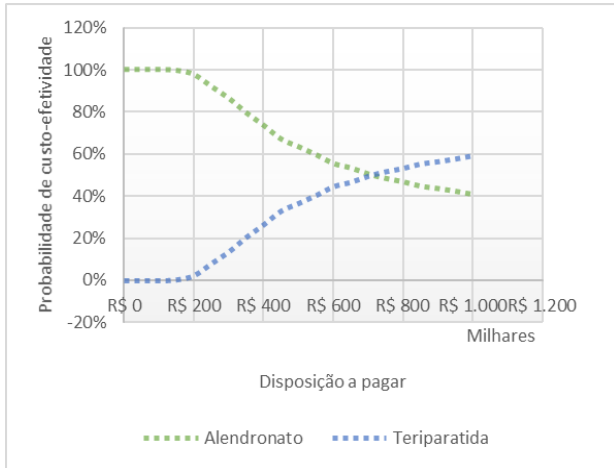
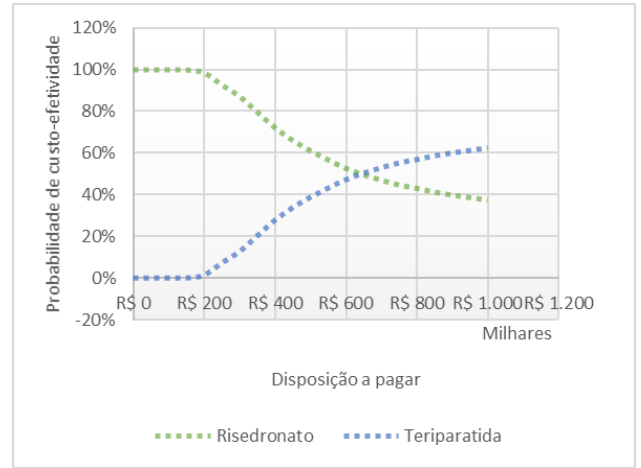


Figura 10. Plano de custo-efetividade incremental, considerando PSA.

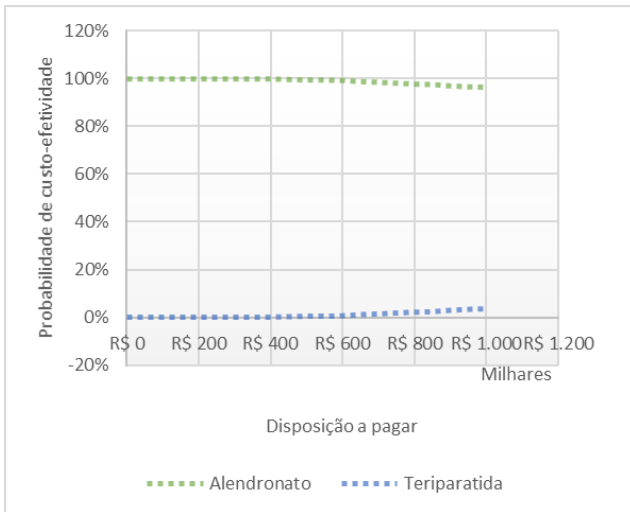
a) Fratura evitada (teriparatida vs alendronato)



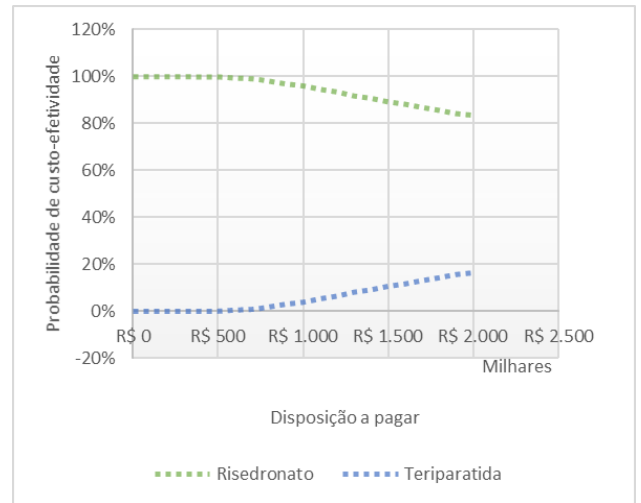
b) Fratura evitada (teriparatida vs risedronato)



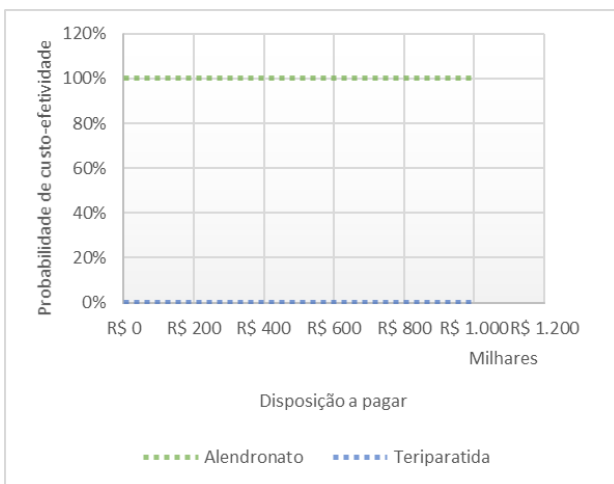
c) QALY ganho (teriparatida vs alendronato)



d) QALY ganho (teriparatida vs risedronato)



e) Anos de vida ganho (teriparatida vs alendronato)



f) Anos de vida ganho (teriparatida vs risedronato)

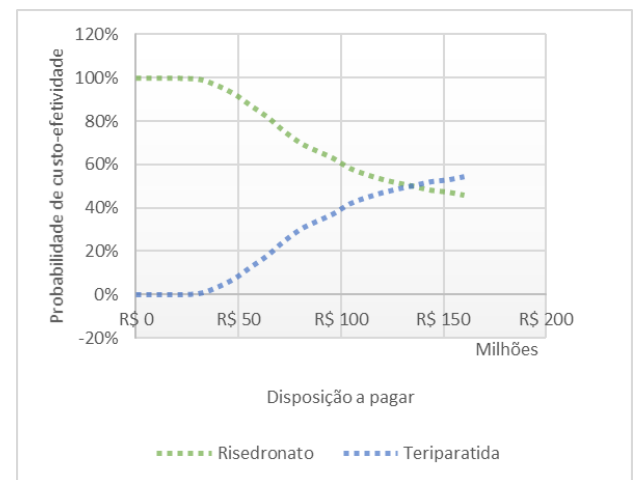


Figura 11. Curvas de aceitabilidade de custo-efetividade, considerando PSA.

5.3 Resultados das análises de sensibilidade determinística multidirecional

Levando em consideração as incertezas dos valores inseridos no modelo, os parâmetros que mais influenciaram nas RCEI estão representados na Figura 12. As variáveis que mais influenciaram na RCEI (topo do gráfico de tornado) foram a probabilidade de fratura vertebral de alendronato (Figura 12a), a probabilidade de fratura não vertebral de **teriparatida** (Figura 12b), valor de utilidade para fratura não vertebral (Figura 12c) e a probabilidade de fratura vertebral de risedronato (Figura 12d). Apesar da incerteza, em qualquer um dos extremos **teriparatida** não é mais custo-efetiva (eficiente) que os comparadores, independentemente do desfecho. Para manter a objetividade deste relatório, gráficos de Tornado para o desfecho anos de vida ganho não são apresentados, podendo ser consultados no modelo matemático ou solicitado aos pesquisadores.

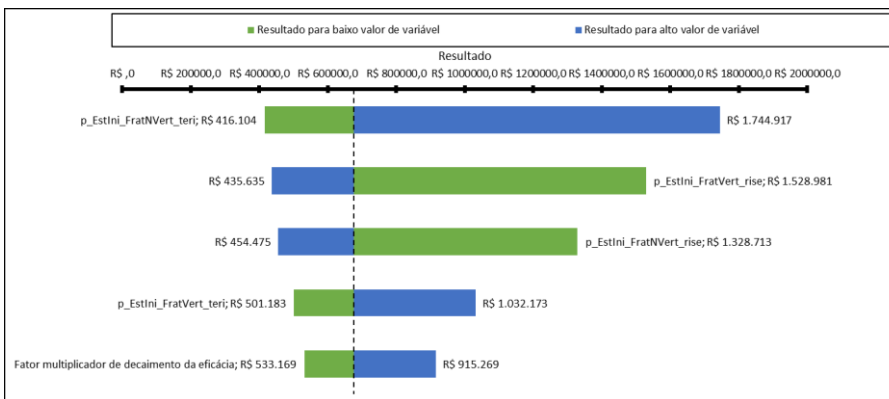
5.4 Resultados das análises de sensibilidade determinística unidirecional (cenários)

Em nenhuma das análises de cenários em que os preços, horizonte temporal e *offset time* foram modificados, **teriparatida** apresentou resultados sugerindo eficiência. Quando os preços obtidos por média ponderada são utilizados as RCEI de teriparatida vs. alendronato e risedronato para fratura evitada são de, respectivamente, R\$ 676.577 e R\$ 674.644. Quando os preços máximos são utilizados as RCEI de teriparatida vs. alendronato e risedronato para fratura evitada são de, respectivamente, R\$ 648.549 e R\$ 645.800. Quando o horizonte temporal é ampliado para 15 anos as RCEI de teriparatida vs. alendronato e risedronato para fratura evitada são de, respectivamente, R\$ 340.423 e R\$ 339.785. Quando o *offset time* é reduzido para 5 anos as RCEI de teriparatida vs alendronato e risedronato para fratura evitada são de, respectivamente, R\$ 4.638.823 e R\$ 4.961.334.

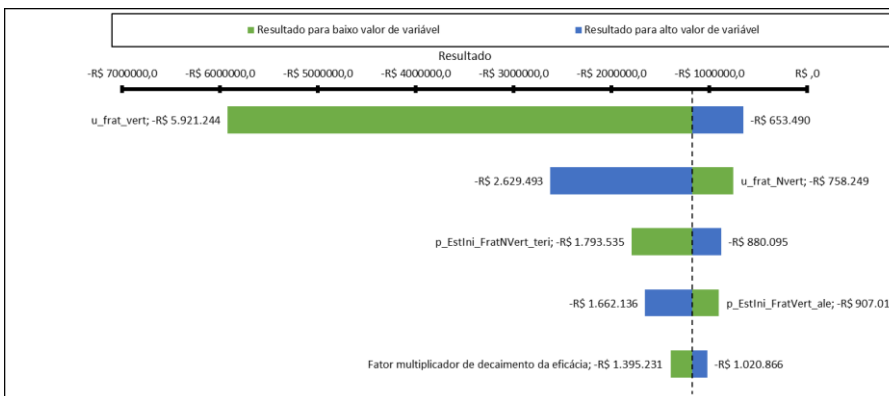
a) Fratura evitada (teriparatida vs alendronato)



b) Fratura evitada (teriparatida vs risedronato)



c) QALY ganho (teriparatida vs alendronato)



d) QALY ganho (teriparatida vs risedronato)

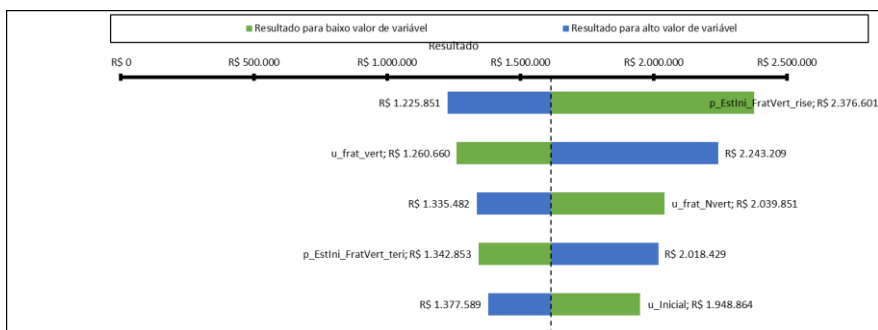


Figura 12. Análise de sensibilidade determinística multidirecional da RCEI, considerando $\pm 10\%$ para parâmetros.

5.5 Sumarização dos custos e consequências

A seguir apresentamos a tabela de custos e consequências, considerando dados reportados no PTC (Material suplementar 1), custos obtidos mediante pesquisa de preços e procedimentos, bem como consequências estimadas por meio de modelagem matemática (custo-efetividade e -utilidade), quando disponíveis, para 1 ou 5 anos.

A representação da tabela de custos e consequência tem como propósito sintetizar os resultados desta avaliação econômica, bem como complementar a lacuna de avaliação de **denosumabe** e ácido zoledrônico. Como apresentado na síntese da evidência clínica (Material suplementar 1) e discutido no racional da avaliação econômica, tanto para **denosumabe**, quanto para ácido zoledrônico não foram identificadas evidências quanto ao impacto das terapias em novas fraturas vertebrais e não vertebrais para pacientes com osteoporose grave e fratura prevalente em vigência de tratamento, i.e., os desfechos primários para a osteoporose. Dessa forma, todos os custos e consequências que dependem destes desfechos não são reportados para estas terapias (Tabela 15).

A análise da tabela de custos e consequências permite identificar que, nessa ordem, as terapias com menor custo são alendronato, risedronato, ácido zoledrônico, **denosumabe** e **teriparatida**. Com relação às consequências primárias, **teriparatida** é a opção mais favorável, seguida por alendronato e risedronato. Para consequências intermediárias, **teriparatida** continua sendo a opção mais favorável, seguida por **denosumabe**, alendronato, risedronato e ácido zoledrônico (Tabela 15).

Em resumo, **teriparatida** é a terapia mais cara e mais eficaz; **denosumabe** a segunda mais cara e com eficácia superior a todos os comparadores, exceto **teriparatida**; ácido zoledrônico, apesar de ser a terceira terapia mais cara, é a terapia menos eficaz para essa população e comparações incluídas nesta análise (Tabela 15).

Tabela 15. Tabela de custos e consequências, sem desconto, das alternativas farmacológicas para tratamento de osteoporose grave e fratura prevalente em vigência de tratamento.

Parâmetro	Denosumabe		Teriparatida		Ácido zoledrônico		Alendronato		Risedronato	
	1 ano	5 anos	1 ano	5 anos ^a	1 ano	5 anos	1 ano	5 anos	1 ano	5 anos
CUSTOS^b										
Aquisição (R\$) ^c	1156	5780	25491,72	50983,44	610	3050	7,8	39	54,6	273
Administração (R\$)	0	0	0	0	28,28	141,40	0	0	0	0
Monitoramento (R\$) ^d	49,53	247,65	49,53	247,65	49,53	247,65	49,53	247,65	49,53	247,65
Fratura vertebral (R\$)	ND	ND	17,48	95,68	ND	ND	63,96	279,98	37,62	164,69
Fratura não vertebral (R\$)	ND	ND	61,29	335,44	ND	ND	13,49	59,05	65,24	285,61
Total (R\$)	1205,53^e	6027,65^e	25620,02	51662,21	687,81^e	3439,05^e	134,78	625,68	206,99	970,95
Ranking de custo	4º		5º		3º		1º		2º	
CONSEQUÊNCIAS PRIMÁRIAS										
Nova fratura vertebral	ND	ND	0,03	0,16	ND	ND	0,11	0,47	0,06	0,28
Nova fratura não vertebral	ND	ND	0,05	0,29	ND	ND	0,01	0,05	0,06	0,25
Morte relacionada à fratura	ND	ND	0	0,01	ND	ND	0	0,01	0	0,01
QALY	ND	ND	0,83	3,98	ND	ND	0,82	3,99	0,82	3,97
Anos de vida	ND	ND	0,98	0,92	ND	ND	0,98	0,92	0,98	0,92
Ranking de consequências	ND		1º		ND		2º		3º	
CONSEQUÊNCIAS INTERMEDIÁRIAS										
Mudança da DMO em colo femoral (DP)	1,20 (3,60) em 12 meses		2,10 (9,40) em 18 meses		-0,10 (3,10) em 12 meses		0,40 (3,20) em 12 meses		0,70 (7,40) em 18 meses	
Mudança da DMO em quadril (DP)	1,90 (2,20) em 12 meses		2,00 (9,40) em 18 meses		0,60 (2,20) em 12 meses		1,00 (2,30) em 12 meses		0,80 (9,30) em 18 meses	
Mudança da DMO em coluna lombar (DP)	3,20 (3,60) em 12 meses		7,80 (9,30) em 18 meses		1,10 (3,60) em 12 meses		1,80 (3,30) em 12 meses		2,60 (9,30) em 18 meses	
Respondedores ^f	100%		100%		100%		100%		100%	
Ranking de consequências	2º		1º		5º		4º		3º	

a – Teriparatida pode ser usada por no máximo dois anos, portanto, os custos de 5 anos não são diretamente proporcionais a 1 ano; **b** – Custos para perspectiva do SUS (União); **c** – Preços mínimos de compras estatais e municipais foram considerados; **d** - Densitometria óssea e consulta com especialista; **e** – Valores totais subestimados, uma vez que não há informação disponível sobre frequência de fraturas e mortes relacionadas a fraturas. Apesar disso, é pouco provável que o custo total seja muito superior ao estimado e modifique o *ranking* de custo; **DMO**: densidade mineral óssea; **f** – Em análise probabilística que considerou erro-padrão da mudança da DMO, 100% das iterações mostraram que os pacientes responderam favoravelmente às terapias, considerando a DMO; **DP**: desvio-padrão; **ND**: não disponível.

Conclusões e limitações da avaliação econômica

O uso de **teriparatida** parece resultar em benefício clínico pouco significativo na comparação com alendronato e risedronato, mediante um grande incremento de custos. Dessa forma, a avaliação econômica sugere que **teriparatida** não seja custo-efetiva, i.e., eficiente para o tratamento de indivíduos com osteoporose grave, com falha terapêutica prévia aos tratamentos do SUS (alendronato e risedronato), e fratura prevalente em vigência de tratamento, na perspectiva do SUS. Avaliações robustas da relação de eficiência de **denosumabe** não foram possíveis, entretanto, a análise comparativa dos custos e consequências com as demais alternativas terapêuticas sugere benefício ainda menor que o de **teriparatida** a um custo incremental considerável em relação às opções disponíveis no SUS. Ainda que

denosumabe tenha menor custo que **teriparatida**, não é possível com a evidência disponível para essa população, afirmar se seria eficiente para o SUS.

A utilização dos resultados apresentados na análise de custos e consequências deve ser feita com cautela, uma vez que a análise não compreende uma avaliação econômica completa. Exemplo disso, é a interpretação das consequências primárias que coloca teriparatida como a opção mais favorável para desfechos relacionados a fraturas, morte, QALY e anos de vida. Essa análise superficial pode desconsiderar que a superioridade de **teriparatida** é válida para horizontes de 1 a 5 anos, em que o decaimento da eficácia da terapia após a interrupção não é significativo; para horizontes maiores de análise, em que alendronato e risedronato são geralmente usados por mais de 5 anos e **teriparatida** por apenas 2 anos (bula), a superioridade de **teriparatida** pode não ser mantida.

Ademais, na análise de custos e consequências desfechos intermediários foram valorizados, em que é possível identificar **teriparatida** e **denosumabe**, nessa ordem, como as terapias mais eficazes em aumentar DMO. No entanto, ainda que uma maior melhora da DMO seja desejável, a literatura atual sugere que uma diminuição de menos de 3% da DMO lombar ou menos de 5% da DMO total do quadril ou colo do fêmur são considerados "resposta" à terapia, enquanto aqueles indivíduos que têm novas fraturas ou uma diminuição da DMO que excede os critérios mencionados são considerados com "resposta inadequada" (2,3,35). Assim, para todos os efeitos, todas as terapias são eficazes, uma vez que aumentam (**teriparatida**, **denosumabe**, alendronato e risedronato) ou reduzem pouco (ácido zoledrônico) a DMO. Importante salientar que estes achados se referem ao horizonte dos estudos, enquanto para horizontes maiores, há incertezas relacionadas às suposições de modelagens e projeções.

A avaliação econômica apresenta algumas limitações: i) impossibilidade de identificar razão de custo-efetividade incremental de denosumabe, uma vez que não foi identificado modelo robusto que permitisse prever incidência de fraturas a partir da mudança da densidade mineral óssea; ii) impossibilidade de identificar a eficiência dos tratamentos, considerando *switch*; iii) ausência de ajuste da eficácia em função da idade; iv) valores de utilidade utilizados na avaliação de custo-utilidade são internacionais e para população com osteoporose majoritariamente sem fraturas prevalentes no baseline; v) estimativas de proporção de utilização de recursos foram obtidas de estudos internacionais pela ausência destes dados para o Brasil.

REFERÊNCIAS

1. Davis S, Simpson E, Hamilton J, James MM-S, Rawdin A, Wong R, et al. Denosumab, raloxifene, romosozumab and teriparatide to prevent osteoporotic fragility fractures: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess (Rockv)* [Internet]. 2020 Jun;24(29):1–314. Available from: <https://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/hta/hta24290>
2. Lewiecki EM, Watts NB. Assessing response to osteoporosis therapy. *Osteoporos Int* [Internet]. 2008 Oct 11;19(10):1363–8. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00198-008-0661-8>
3. Diez-Perez A, Adachi JD, Agnusdei D, Bilezikian JP, Compston JE, Cummings SR, et al. Treatment failure in

- osteoporosis. *Osteoporos Int* [Internet]. 2012 Dec 27;23(12):2769–74. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00198-012-2093-8>
4. Sheffield U of, WHO WHO. FRAX® Instrumento de Avaliação do risco de fratura. 2008.
 5. National Osteoporosis Guideline Group. Clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis. 2019.
 6. Nevitt MC, Johnell O, Black DM, Ensrud K, Genant HK, Cummings SR, et al. Bone mineral density predicts non-spine fractures in very elderly women. *Osteoporos Int* [Internet]. 1994 Nov;4(6):325–31. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/BF01622192>
 7. Blackburn TD, Howard DB, Leib ES. Utility of Spine Bone Mineral Density in Fracture Prediction Within FRAX. *J Clin Densitom* [Internet]. 2013 Jan;16(1):81–6. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1094695012001254>
 8. Kanis JA, Borgstrom F, De Laet C, Johansson H, Johnell O, Jonsson B, et al. Assessment of fracture risk. *Osteoporos Int* [Internet]. 2005 Jun 23;16(6):581–9. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00198-004-1780-5>
 9. El Miedany Y. FRAX: re-adjust or re-think. *Arch Osteoporos* [Internet]. 2020 Dec 28;15(1):150. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11657-020-00827-z>
 10. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Diretrizes Metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. 2ª edição. Brasília; 2014.
 11. Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS)—Explanation and Elaboration: A Report of the ISPOR Health Economic Evaluation Publication Guidelines Good Reporting Practices Task Force.
 12. Kendler DL, Roux C, Benhamou CL, Brown JP, Lillstol M, Siddhanti S, et al. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women transitioning from alendronate therapy. *J Bone Miner Res* [Internet]. 2010 Jan;25(1):72–81. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1359/jbmr.090716>
 13. Hadji P, Zanchetta JR, Russo L, Recknor CP, Saag KG, McKiernan FE, et al. The effect of teriparatide compared with risedronate on reduction of back pain in postmenopausal women with osteoporotic vertebral fractures. *Osteoporos Int* [Internet]. 2012 Aug 13;23(8):2141–50. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00198-011-1856-y>
 14. Miller PD, Pannacciulli N, Brown JP, Czerwinski E, Nedergaard BS, Bolognese MA, et al. Denosumab or Zoledronic Acid in Postmenopausal Women With Osteoporosis Previously Treated With Oral Bisphosphonates. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2016 Aug;101(8):3163–70. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article-lookup/doi/10.1210/jc.2016-1801>
 15. Kendler DL, Marin F, Zerbini CAF, Russo LA, Greenspan SL, Zikan V, et al. Effects of teriparatide and risedronate on new fractures in post-menopausal women with severe osteoporosis (VERO): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. *Lancet* [Internet]. 2018 Jan;391(10117):230–40. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673617321372>
 16. Geusens P, Marin F, Kendler DL, Russo LA, Zerbini CA, Minisola S, et al. Effects of Teriparatide Compared with Risedronate on the Risk of Fractures in Subgroups of Postmenopausal Women with Severe Osteoporosis: The VERO Trial. *J Bone Miner Res* [Internet]. 2018 May;33(5):783–94. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jbmr.3384>
 17. Eli Lilly do Brasil Ltda. FORTÉO® Colter Pen. São Paulo; 2021. p. 19.
 18. Farmoquímica S/A. Alendil (alendronato). Rio de Janeiro - RJ: Farmoquímica S/A; 2020. p. 19.
 19. Brasil. Portaria nº 224, de 26 de março de 2014 - Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Osteoporose. Brasília - DF: Ministério da Saúde; 2014. p. 22.

20. Farma Vision Imp. e Exp. de Medicamentos LTDA. Actonel chronos (risedronato sódico). Jandira - SP: Farma Vision Imp. e Exp. de Medicamentos LTDA; 2021. p. 38.
21. Kanis JA, Brazier JE, Stevenson M, Calvert NW, Lloyd Jones M. Treatment of established osteoporosis: a systematic review and cost-utility analysis. *Health Technol Assess (Rockv)* [Internet]. 2002;6(29). Available from: <https://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/hta/hta6290/>
22. IBGE. Tábuas Completas de Mortalidade 2019 [Internet]. Tábua completa de mortalidade. 2019. Available from: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9126-tabuas-completas-de-mortalidade.html?=&t=resultados>
23. Ministério da Saúde. SIGTAP - Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS [Internet]. Datasus. 2021. Available from: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>
24. Neuberger EE, Carlson JJ, Veenstra DL. Cost-Effectiveness of Cannabidiol Adjunct Therapy versus Usual Care for the Treatment of Seizures in Lennox-Gastaut Syndrome. *Pharmacoeconomics* [Internet]. 2020 Nov 26;38(11):1237–45. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s40273-020-00945-z>
25. Eddy DM, Hollingworth W, Caro JJ, Tsevat J, McDonald KM, Wong JB, et al. Model transparency and validation: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force--7. *Value Health*. 2012 Sep;15(6):843–50.
26. Stout NK, Knudsen AB, Kong CY, McMahon PM, Gazelle GS. Calibration Methods Used in Cancer Simulation Models and Suggested Reporting Guidelines. *Pharmacoeconomics*. 2009 Jul;27(7):533–45.
27. 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. *Osteoporos Int*. 2018 Mar;29(3):557–66.
28. Panico A, Lupoli GA, Marciello F, Lupoli R, Cacciapuoti M, Martinelli A, et al. Teriparatide vs. alendronate as a treatment for osteoporosis: changes in biochemical markers of bone turnover, BMD and quality of life. *Med Sci Monit* [Internet]. 2011 Aug;17(8):CR442-448. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21804463>
29. Caggiari G. Safety and effectiveness of teriparatide vs alendronate in postmenopausal osteoporosis: a prospective non randomized clinical study. *Clin Cases Miner Bone Metab* [Internet]. 2016; Available from: <http://www.ccmbm.com/common/php/portiere.php?ID=d9b9d64cfc7ebe9c023999014534ddb3>
30. Amgen Biotecnologia do Brasil Ltda. Prolia® (denosumabe). Taboão da Serra; 2021. p. 16.
31. Brasil. Ministério da Saúde. Banco de Preços - BPS.
32. Novartis Pharma Stein AG. Aclasta (ácido zoledrônico). São Paulo - SP; 2021. p. 26.
33. DATASUS - Departamento de Informática do SUS. Informações de saúde (TABNET) [Internet]. [cited 2015 Jan 1]. Available from: <http://datasus.saude.gov.br/informacoes-de-saude/tabnet>
34. Stinnett AA, Mullahy J. Net Health Benefits. *Med Decis Mak* [Internet]. 1998 Apr 25;18(2_suppl):S68–80. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0272989X98018002S09>
35. Songpatanasilp T, Sritara C, Kittisomprayoonkul W, Chaiumnuay S, Nimitphong H, Charatcharoenwitthaya N, et al. Thai Osteoporosis Foundation (TOPF) position statements on management of osteoporosis. *Osteoporos Sarcopenia* [Internet]. 2016 Dec;2(4):191–207. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S240552551630084X>

Análise Impacto Orçamentário

Denosumabe e teriparatida para o tratamento indivíduos com osteoporose grave e falha terapêutica aos medicamentos disponíveis no Sistema Único de Saúde

1. APRESENTAÇÃO

Este documento se refere à análise de impacto orçamentário (AIO) do denosumabe e teriparatida para o tratamento de osteoporose no Sistema Único de Saúde (SUS), demandada pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde do Ministério da Saúde (SCTIE/MS). Esta AIO foi elaborada pelo Hospital Alemão Oswaldo Cruz (HAOC) juntamente com a Secretaria-Executiva da Conitec, com o objetivo de avaliar as consequências econômicas do denosumabe e teriparatida para o tratamento de osteoporose grave e falha terapêutica aos medicamentos disponíveis no SUS (alendronato, pamidronato, raloxifeno e risedronato). A necessidade desta avaliação surgiu do processo de atualização do Protocolo Clínico de Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Osteoporose.

2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não haver nenhum potencial conflito de interesse nos envolvidos na elaboração da presente AIO.

3. INTRODUÇÃO

3.1 Racional do impacto orçamentário

Essa seção descreve a estimativa de impacto orçamentário da incorporação de **teriparatida** como alternativa de tratamento de osteoporose grave em pacientes com falha terapêutica aos medicamentos disponíveis no Sistema Único de Saúde (SUS), sendo considerado como comparadores alendronato e risedronato. No Parecer Técnico Científico (material suplementar 1) não foi identificada evidência comparativa de ácido zoledrônico, **denosumabe**, pamidronato e raloxifeno para os desfechos primários de eficácia/efetividade (i.e., pacientes com novas fraturas vertebrais e pacientes com novas fraturas não vertebrais) e, conseqüentemente, os medicamentos não foram incluídos na avaliação econômica completa. Analogamente, nesta análise de impacto orçamentário, **denosumabe** é avaliado apenas em análise complementar, sendo reservado o caso base apenas para avaliação da incorporação de teriparatida.

3.2 Apresentação do modelo

Para a análise de impacto orçamentário (AIO) foi elaborado um modelo estático no Microsoft Office Excel® (Microsoft Corporation, Redmond, WA, EUA). O desenho do estudo seguiu as premissas das Diretrizes Metodológicas de Análise de Impacto Orçamentário do Ministério da Saúde (1). Além disso, com a finalidade de aumentar a clareza e transparência do estudo, os principais aspectos do modelo de AIO foram sumarizados conforme *checklist CHEERS Task Force Report* (2) (

Quadro 11)

Quadro 12. Características da análise de impacto orçamentário (caso-base).

Título	Análise de impacto orçamentário de teriparatida para indivíduos com osteoporose grave e histórico de fratura em vigência de tratamento
Antecedentes e objetivos	No Parecer Técnico-Científico (material suplementar 1) não foi identificada evidência comparativa de denosumabe, pamidronato e raloxifeno para os desfechos primários de eficácia/efetividade (i.e., pacientes com novas fraturas vertebrais e pacientes com novas fraturas não vertebrais) e, conseqüentemente, os medicamentos não foram incluídos na avaliação econômica completa. Analogamente, nesta AIO, denosumabe é avaliado apenas em análise complementar, sendo reservado o caso base apenas para avaliação da incorporação de teriparatida.
População-alvo	Indivíduos com osteoporose e histórico de fratura em vigência de tratamento
Perspectiva de análise	Sistema Único de Saúde
Comparação	Teriparatida (em avaliação para incorporação) Alendronato (disponível no SUS) Risedronato (disponível no SUS)
Horizonte temporal	5 anos
Taxa de desconto	Não aplicável, como preconizado para análises de impacto orçamentário
Estimativa de custos	Custos diretos médicos (aquisição, monitoramento, acompanhamento multiprofissional e admissão hospitalar relacionadas à osteoporose)
Moeda	BRL, R\$
Modelo escolhido	Estático
Análise de sensibilidade	Determinística multidirecional (OWSA) e determinística unidirecional.

Fonte: Elaboração própria.

AIO: análise de impacto orçamentário.

4. MÉTODOS

4.1 População

Na análise principal, foi identificado o número de usuários do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) com osteoporose através da Sala Aberta de Inteligência em Saúde (SABEIS) (3), sem restrição para medicamento. Considerando os números de quando o alendronato pertencia ao CEAF (2009 e 2010), bem como por estimativas da Base Nacional de Dados de Ações e Serviços da Assistência Farmacêutica no SUS (BNAFAR) (4) (dados do Hórus) de dispensação do alendronato, foram estimados cenários em que a população do SABEIS foi somada à população que trata osteoporose apenas via Componente Básico da Assistência Farmacêutica (CBAF). Essa soma está sujeita à incerteza, uma vez que pacientes que utilizam o CEAF para osteoporose podem simultaneamente adquirir alendronato via CBAF. Nestes cenários foi identificado que em média 2,40% das mulheres idosas (população do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística [IBGE]) apresentavam osteoporose e utilizavam o SUS via CBAF ou CEAF. Esse percentual foi aplicado às projeções populacionais do IBGE (5) para os anos 2022 a 2026 para identificar mulheres com osteoporose. Como esse percentual médio não abrange o potencial crescimento da prevalência de osteoporose, ele foi alvo de análise de sensibilidade.

Para identificação da população com falha terapêutica foram considerados dois cenários: i) a literatura, que sugere que 25% dos pacientes com osteoporose apresentem fratura em vigência de tratamento (6,7); ii) dados públicos (SABEIS + BNAFAR), que sugerem que em média 7% dos usuários estão em segunda linha de tratamento, que inclui falha terapêutica e intolerância.

O fluxograma de identificação da população elegível é apresentado resumidamente na Figura 1 a seguir. Apesar de a população com indicação aprovada pela Anvisa, bem como a pergunta norteadora desta demanda, não restringir para mulheres idosas, foi identificado que a grande maioria dos indivíduos com osteoporose grave e fratura em vigência de tratamento apresenta esse perfil.



Figura 1. Estimativa da população elegível para 2022-2026 (caso-base).

4.2 Market share

O *market share* ou a taxa de difusão representa a proporção de pacientes que efetivamente teria acesso à tecnologia dentro a população elegível. Uma vez que a análise considera teriparatida como alternativa aos tratamentos disponíveis no SUS (alendronato e risedronato), em nenhum cenário foi considerado que em cinco anos 100% da população elegível utilizaria a teriparatida (

Tabela 16).

Em cenário complementar é avaliada a incorporação de denosumabe, em um contexto de utilização de ácido zoledrônico, alendronato, pamidronato, raloxifeno e risedronato.

Tabela 16. Taxas de difusão adotadas na análise de impacto orçamentário para tecnologias em avaliação e disponíveis no SUS.

	2022	2023	2024	2025	2026
ANÁLISE DO CASO-BASE					
CENÁRIO ATUAL					
Teriparatida	0%	0%	0%	0%	0%
Alendronato	85%	85%	85%	85%	85%
Risedronato	15%	15%	15%	15%	15%
CENÁRIO PROPOSTO					
Teriparatida	20%	40%	60%	60%	60%
Alendronato	67%	50%	33%	33%	33%
Risedronato	13%	10%	7%	7%	7%
ANÁLISE COMPLEMENTAR					
CENÁRIO ATUAL					
Denosumabe	0%	0%	0%	0%	0%
Teriparatida	0%	0%	0%	0%	0%
Ácido zoledrônico	15%	15%	15%	15%	15%
Alendronato	55%	55%	55%	55%	55%
Risedronato	15%	15%	15%	15%	15%

Raloxifeno	10%	10%	10%	10%	10%
Pamidronato	5%	5%	5%	5%	5%
CENÁRIO PROPOSTO (INCORPORAÇÃO DE DENOSUMABE)					
Denosumabe	20%	40%	60%	60%	60%
Teriparatida	0%	0%	0%	0%	0%
Ácido zoledrônico	10%	8%	6%	6%	6%
Alendronato	45%	35%	25%	25%	25%
Risedronato	13%	9%	6%	6%	6%
Raloxifeno	8%	5%	2%	2%	2%
Pamidronato	4%	3%	1%	1%	1%
CENÁRIO PROPOSTO (INCORPORAÇÃO DE TERIPARATIDA)					
Denosumabe	0%	0%	0%	0%	0%
Teriparatida	20%	40%	60%	60%	60%
Ácido zoledrônico	10%	8%	6%	6%	6%
Alendronato	45%	35%	25%	25%	25%
Risedronato	13%	9%	6%	6%	6%
Raloxifeno	8%	5%	2%	2%	2%
Pamidronato	4%	3%	1%	1%	1%

Fonte: Elaboração própria.

4.3 Perspectiva

Foi adotada a perspectiva do SUS na AIO.

4.4 Horizonte temporal

Foi feita uma AIO da possível incorporação da teriparatida ao longo de cinco anos, conforme as Diretrizes Metodológicas de AIO do MS (1).

4.5 Custos

Foram considerados apenas os custos diretos com a aquisição da **teriparatida**. Não foi estimado o custo incluindo tratamento de eventos (fraturas, internações, morte etc.), uma vez que o impacto seria pouco significativo.

Os esquemas de administração, levados em consideração na AIO são apresentados a seguir:

- **Teriparatida**: Simulamos pacientes tratados com uma dose de 20 mcg uma vez ao dia, i.e., 12 canetas ao ano. A bula do medicamento não recomenda o uso de **teriparatida** por período superior a 2 anos (17). Alguns modelos consideram tempo máximo de tratamento de 18 ou 24 meses (1). No presente modelo, foi considerado que o tratamento médio da coorte era de 2 anos ou 24 canetas em 2 anos;

- **Alendronato de sódio**: Simulamos pacientes tratados com uma dose de **70 mg/semana (52 comprimidos ao ano)**, por via oral, ainda que o SUS disponha também da apresentação com administração diária (19), que por conveniência posológica é a apresentação menos utilizada. Uma vez que não há diferença de custo e efetividade esperada entre as apresentações, a escolha apenas da apresentação semanal não deve impactar nas conclusões. Não há

duração de tratamento máxima estabelecida em bula, sendo que a maioria dos modelos propõe o uso por até 5 anos, considerando intolerância ao tratamento (1). Essa suposição de 5 anos foi considerada nesta avaliação;

- **Risedronato de sódio:** Simulamos pacientes tratados com uma dose de **35 mg/1 vez por semana (52 comprimidos ao ano)**, por via oral, ainda que o SUS disponha também da apresentação com administração diária (19), que por conveniência posológica é a apresentação menos utilizada. Uma vez que não há diferença de custo e efetividade esperada entre as apresentações, a escolha apenas da apresentação semanal não deve impactar nas conclusões. Não há duração de tratamento máxima estabelecida em bula, sendo que a maioria dos modelos propõem o uso por até 5 anos, considerando intolerância ao tratamento (1). Essa suposição de 5 anos foi considerada nesta avaliação.

Foi considerado nenhum custo para administração, uma vez que se espera autoadministração. Os custos considerados na análise são apresentados na tabela abaixo.

Tabela 17. Custeio.

Parâmetro	Preços das unidades posológica			Quantidade anual	Custo anual			Fonte
	Mínimo	Média ponderada	Máximo		Mínimo	Média ponderada	Máximo	
Teriparatida	R\$ 2.124,31	R\$ 2.124,60	R\$ 2.137,38	12 canetas	R\$ 25.491,72	R\$ 25.495,20	R\$ 25.648,56	Bula (17) e BPS (31)
Alendronato	R\$ 0,15	R\$ 0,19	R\$ 10,55	52 comprimidos	R\$ 7,80	R\$ 9,88	R\$ 548,60	Bula (18) e BPS (31)
Risedronato	R\$ 1,05	R\$ 1,45	R\$ 11,99	52 comprimidos	R\$ 54,60	R\$ 75,40	R\$ 623,48	Bula (20) e BPS (31)

Fonte: Elaboração própria.

BPS: Banco de preços em saúde.

Em análise de cenário complementar em que ácido zoledrônico (R\$ 610 ao ano) (14), denosumabe (R\$ 1156 ao ano) (11), pamidronato (R\$ 156,30 ao ano) e raloxifeno (R\$ 821,25 ao ano) foram considerados, as posologias definidas em bula também foram consideradas, bem como preços mínimos, considerando levantamento realizado no BPS (12). Como ácido zoledrônico e pamidronato são administrados por via intravenosa, apenas para estes foi considerado custo de administração de, respectivamente, R\$ 28,28 e R\$ 113,12 ao ano, segundo SIGTAP (17).

4.6 Suposições de modelo

Como todo modelo econômico, foram necessárias assumir algumas suposições que podem representar limitações à análise. Em resumo:

- Considera-se que pacientes que iniciam um tratamento seguem com o mesmo tratamento até interrupção, não sendo possível a suposição de troca de tratamentos. Esta suposição é comum a maioria dos estudos de modelagem econômica (1);
- Adesão ou descontinuação de tratamentos não são consideradas no modelo. Exceto teriparatida, em que todos os pacientes utilizam por 2 anos.

4.7 Análise de sensibilidade

Foram realizadas análises de sensibilidade determinísticas (DSA) unidirecionais (cenários) e multidirecionais (representação de gráfico de Tornado). O modelo matemático e macro utilizados para elaboração da análise multivariada com representação de gráfico de Tornado é uma adaptação de modelo Microsoft Office Excel gentilmente fornecido por Neuberger et al. (8).

Para análises de sensibilidade multidirecionais foram consideradas variações nos preços dos medicamentos e nos parâmetros para estimativa da população elegível. Para análises de sensibilidade determinísticas unidirecionais (cenários alternativos) foram consideradas variações das tecnologias consideradas, sendo que no primeiro cenário foi considerada a incorporação de teriparatida em um cenário contendo ácido zoledrônico, alendronato, pamidronato, raloxifeno e risedronato; e em um segundo cenário foi considerada a incorporação e denosumabe.

4.8 Validação

Seguindo diretrizes de boas práticas de modelagem (9,10), foi realizada validação interna dos dados, fazendo análises em duplicata para certificar que todas as equações haviam sido descritas corretamente, bem como validação externa do tipo dependente, a qual identifica se o modelo é capaz de reproduzir as informações utilizadas para a construção dele. A validação cruzada não foi possível, uma vez que não foram identificados modelos na literatura com pergunta semelhante.

5. RESULTADOS

5.1 Resultados determinísticos do caso-base

Corroborando achados da avaliação econômica, a incorporação de teriparatida levaria a incremento do orçamento do SUS. O impacto orçamentário, ao longo de cinco anos, da incorporação de teriparatida seria de +R\$ 978.264.078. Resultados em detalhes podem ser consultados na tabela abaixo.

Tabela 18. Impacto orçamentário anual, considerando somente custos de aquisição (caso-base).

Cenário Atual	2022	2023	2024	2025	2026
Teriparatida	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 0,00
Alendronato	R\$ 95.600	R\$ 99.742	R\$ 104.072	R\$ 108.582	R\$ 113.267
Risedronato	R\$ 118.094	R\$ 123.211	R\$ 128.559	R\$ 134.131	R\$ 139.919
TOTAL	R\$ 213.694	R\$ 222.953	R\$ 232.631	R\$ 242.713	R\$ 253.186
Cenário Proposto	2022	2023	2024	2025	2026
Teriparatida	R\$ 73.514.376	R\$ 153.399.601	R\$ 240.088.043	R\$ 250.492.720	R\$ 261.301.581
Alendronato	R\$ 75.355	R\$ 58.672	R\$ 40.404	R\$ 42.155	R\$ 43.974
Risedronato	R\$ 102.348	R\$ 82.141	R\$ 59.994	R\$ 62.594	R\$ 65.295
TOTAL	R\$ 73.692.079	R\$ 153.540.414	R\$ 240.188.442	R\$ 250.597.470	R\$ 261.410.851

Diferença (Proposto-Atual) pela incorporação de teriparatida R\$ 73.478.385 R\$ 153.317.461 R\$ 239.955.811 R\$ 250.354.757 R\$ 261.157.664

Fonte: Elaboração própria.

5.2 Resultados da análise de sensibilidade determinística multidirecional

Levando em consideração as incertezas dos valores inseridos no modelo, os parâmetros que mais influenciaram no impacto orçamentário ao longo dos cinco anos estão representados na Figura abaixo. As variáveis que mais influenciaram o impacto orçamentário foram o preço de teriparatida e as prevalências de osteoporose e de falha terapêutica obtidas por demanda aferida. Entretanto, em qualquer um dos extremos foi identificado que teriparatida promoveria aumento dos gastos ao longo de cinco anos.

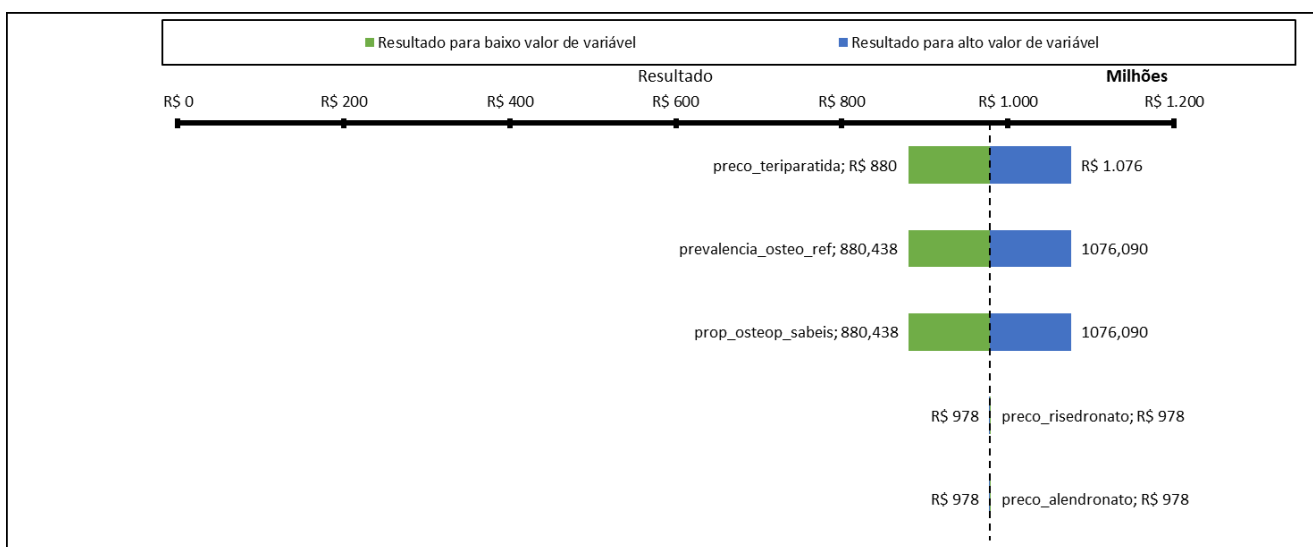


Figura 13. Análise de sensibilidade determinística multidirecional do impacto orçamentário em cinco anos da incorporação de teriparatida, considerando $\pm 10\%$ para parâmetros.

Resultados das análises unidirecionais em que medicamentos alternativos são considerados são apresentados a seguir. O impacto orçamentário, ao longo de cinco anos, da incorporação de teriparatida seria de +R\$ 969.922.506 e da incorporação de denosumabe seria de +R\$ 35.512.698.

Tabela 19. Impacto orçamentário anual, considerando somente custos de aquisição (cenário complementar) da incorporação de teriparatida, considerando outros medicamentos no contexto atual.

CENÁRIO ATUAL	2022	2023	2024	2025	2026
Teriparatida	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0
Ácido zoledrônico	R\$ 1.380.529	R\$ 1.440.349	R\$ 1.502.874	R\$ 1.568.004	R\$ 1.635.664
Alendronato	R\$ 61.859	R\$ 64.539	R\$ 67.341	R\$ 70.259	R\$ 73.291
Risedronato	R\$ 118.094	R\$ 123.211	R\$ 128.559	R\$ 134.131	R\$ 139.919
Raloxifeno	R\$ 1.184.182	R\$ 1.235.494	R\$ 1.289.126	R\$ 1.344.993	R\$ 1.403.030
Pamidronato	R\$ 112.687	R\$ 117.569	R\$ 122.673	R\$ 127.989	R\$ 133.512
TOTAL	R\$ 2.857.350	R\$ 2.981.161	R\$ 3.110.574	R\$ 3.245.377	R\$ 3.385.416

CENÁRIO PROPOSTO COM TERIPARATIDA	2022	2023	2024	2025	2026
Teriparatida	R\$ 73.514.376	R\$ 153.399.601	R\$ 240.088.043	R\$ 250.492.720	R\$ 261.301.581
Ácido zoledrônico	R\$ 920.353	R\$ 768.186	R\$ 601.150	R\$ 627.202	R\$ 654.266
Alendronato	R\$ 50.612	R\$ 41.070	R\$ 30.609	R\$ 31.936	R\$ 33.314
Risedronato	R\$ 102.348	R\$ 73.927	R\$ 51.424	R\$ 53.652	R\$ 55.967
Raloxifeno	R\$ 947.346	R\$ 617.747	R\$ 257.825	R\$ 268.999	R\$ 280.606
Pamidronato	R\$ 90.149	R\$ 70.542	R\$ 24.535	R\$ 25.598	R\$ 26.702
TOTAL COM TERIPARATIDA	R\$ 75.625.183	R\$ 154.971.072	R\$ 241.053.586	R\$ 251.500.107	R\$ 262.352.436
Diferença (Proposto-Atual) pela incorporação de teriparatida	R\$ 72.767.832	R\$ 151.989.911	R\$ 237.943.012	R\$ 248.254.730	R\$ 258.967.020

Tabela 20. Impacto orçamentário anual, considerando somente custos de aquisição (cenário complementar) da incorporação de denosumabe, considerando outros medicamentos no contexto atual.

CENÁRIO ATUAL	2022	2023	2024	2025	2026
Denosumabe	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0
Ácido zoledrônico	R\$ 1.380.529	R\$ 1.440.349	R\$ 1.502.874	R\$ 1.568.004	R\$ 1.635.664
Alendronato	R\$ 61.859	R\$ 64.539	R\$ 67.341	R\$ 70.259	R\$ 73.291
Risedronato	R\$ 118.094	R\$ 123.211	R\$ 128.559	R\$ 134.131	R\$ 139.919
Raloxifeno	R\$ 1.184.182	R\$ 1.235.494	R\$ 1.289.126	R\$ 1.344.993	R\$ 1.403.030
Pamidronato	R\$ 112.687	R\$ 117.569	R\$ 122.673	R\$ 127.989	R\$ 133.512
TOTAL	R\$ 2.857.350	R\$ 2.981.161	R\$ 3.110.574	R\$ 3.245.377	R\$ 3.385.416
CENÁRIO PROPOSTO COM DENOSUMABE	2022	2023	2024	2025	2026
Denosumabe	R\$ 3.333.734	R\$ 6.956.374	R\$ 10.887.527	R\$ 11.359.358	R\$ 11.849.519
Ácido zoledrônico	R\$ 920.353	R\$ 768.186	R\$ 601.150	R\$ 627.202	R\$ 654.266
Alendronato	R\$ 50.612	R\$ 41.070	R\$ 30.609	R\$ 31.936	R\$ 33.314
Risedronato	R\$ 102.348	R\$ 73.927	R\$ 51.424	R\$ 53.652	R\$ 55.967
Raloxifeno	R\$ 947.346	R\$ 617.747	R\$ 257.825	R\$ 268.999	R\$ 280.606
Pamidronato	R\$ 90.149	R\$ 70.542	R\$ 24.535	R\$ 25.598	R\$ 26.702
TOTAL COM DENOSUMABE	R\$ 5.444.542	R\$ 8.527.845	R\$ 11.853.069	R\$ 12.366.745	R\$ 12.900.375
Diferença (Proposto-Atual) pela incorporação de denosumabe	R\$ 2.587.191	R\$ 5.546.684	R\$ 8.742.495	R\$ 9.121.368	R\$ 9.514.959

Conclusões e limitações sobre análise de impacto orçamentário

Para uma população elegível considerando demanda aferida combinada à demanda epidemiológica foram estimados cerca de 15 mil indivíduos ao ano com osteoporose grave e falha terapêutica. A incorporação de teriparatida elevou o orçamento ao longo de cinco anos em (R\$ 978 milhões).

Análise complementar em que outros medicamentos (i.e., ácido zoledrônico, pamidronato e raloxifeno) são considerados mostra que denosumabe também aumentaria o orçamento (R\$ 35,5 milhões), assim como teriparatida (R\$ 969,9 milhões).

Como toda análise baseada em modelos, limitações são esperadas. Nesta análise de impacto orçamentário, a principal limitação deve-se a definição da população elegível, que ainda que tenha considerado parâmetros de demanda aferida, apresenta incertezas, tais como a proporção de pacientes com osteoporose grave com falha terapêutica. Outra incerteza, se refere à taxa de difusão ou *market share*: ainda que para o cenário atual tenha sido considerada

proporções estimadas a partir de demanda aferida, no cenário proposto são necessárias suposições. Apesar dessa limitação, é intuitivo supor que taxas de difusão para denosumabe e teriparatida menores do que a apresentada, fornecerão impactos orçamentários menores do que os estimados, ao passo que taxas de difusão maiores que as apresentadas, fornecerão impactos orçamentários maiores do que os estimados. Mediante solicitação, as suposições de *market share* para cenário proposto podem ser otimizadas. Outra limitação refere-se à necessidade de considerar que pacientes que iniciam um tratamento seguem com o mesmo tratamento até interrupção, não sendo possível a suposição de troca de tratamentos. Neste quesito, ainda que fosse considerado *switch* (troca) de tratamento, haveria incerteza para qual tratamento os pacientes trocariam. Finalmente, não foi possível realizar validação cruzada, pela ausência de modelos na literatura com pergunta semelhante.

REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes Metodológicas: Análise de Impacto Orçamentário: Manual para o Sistema de Saúde do Brasil. Série A: Normas e Manuais Técnicos. 2012.
2. Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS)—Explanation and Elaboration: A Report of the ISPOR Health Economic Evaluation Publication Guidelines Good Reporting Practices Task Force.
3. Ferre F, de Oliveira GLA, de Queiroz MJ, Gonçalves F. Sala de Situação aberta com dados administrativos para gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas de tecnologias providas pelo SUS [Internet]. 2020. Available from: https://labxss.shinyapps.io/sabeis_pcdt/
4. Brasil. Ministério da Saúde. BNAFAR BASE NACIONAL DE DADOS DE AÇÕES E SERVIÇOS DA ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA DO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE: MANUAL DO USUÁRIO. Brasília - DF; 2021.
5. IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Projeção da população [Internet]. 2021. Available from: <https://www.ibge.gov.br/apps/populacao/projecao/index.html>
6. Cairoli E, Eller-Vainicher C, Ulivieri FM, Zhukouskaya V V., Palmieri S, Morelli V, et al. Factors associated with bisphosphonate treatment failure in postmenopausal women with primary osteoporosis. *Osteoporos Int* [Internet]. 2014 Apr 8;25(4):1401–10. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00198-014-2619-3>
7. Francis RM. Non-response to osteoporosis treatment. *Br Menopause Soc J* [Internet]. 2004 Jun 1;10(2):76–80. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1258/136218004774202409>
8. Neuberger EE, Carlson JJ, Veenstra DL. Cost-Effectiveness of Cannabidiol Adjunct Therapy versus Usual Care for the Treatment of Seizures in Lennox-Gastaut Syndrome. *Pharmacoeconomics* [Internet]. 2020 Nov 26;38(11):1237–45. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s40273-020-00945-z>
9. Eddy DM, Hollingworth W, Caro JJ, Tsevat J, McDonald KM, Wong JB, et al. Model transparency and validation: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force--7. *Value Health*. 2012 Sep;15(6):843–50.
10. Stout NK, Knudsen AB, Kong CY, McMahon PM, Gazelle GS. Calibration Methods Used in Cancer Simulation Models and Suggested Reporting Guidelines. *Pharmacoeconomics*. 2009 Jul;27(7):533–45.
11. Amgen Biotecnologia do Brasil Ltda. Prolia® (denosumabe). Taboão da Serra; 2021. p. 16.
12. BRASIL. Ministério da Saúde. Banco de Preços - BPS.

13. Eli Lilly do Brasil Ltda. FORTÉO® Colter Pen. São Paulo; 2021. p. 19.
14. Novartis Pharma Stein AG. Aclasta (ácido zoledrônico). São Paulo - SP; 2021. p. 26.
15. Farmoquímica S/A. Alendil (alendronato). Rio de Janeiro - RJ: Farmoquímica S/A; 2020. p. 19.
16. Farma Vision Imp. e Exp. de Medicamentos LTDA. Actonel chronos (risedronato sódico). Jandira - SP: Farma Vision Imp. e Exp. de Medicamentos LTDA; 2021. p. 38.
17. Ministério da Saúde. SIGTAP - Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS [Internet]. Datasus. 2021. Available from: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>

