

Brasília, DF | Agosto de 2026

Relatório de Recomendação

MEDICAMENTO

Risedronato sódico no tratamento de mulheres com osteoporose e idade ≥ 70 anos.

2026 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da Conitec.

Elaboração, distribuição e informações

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde - SCTIE

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS

Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde - CGATS

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

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do relatório

Fernanda d'Athayde Rodrigues- CGATS/DGITS/SCTIE/MS

Monitoramento do Horizonte Tecnológico

COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE -

CMTS/DGITS/SCTIE/MS

Aline do Nascimento (CMTS/DGITS/SCTIE/MS)

Ana Carolina de Freitas Lopes (CMTS/DGITS/SCTIE/MS)

Propriedade Intelectual (patente)

Muniquê Gonçalves Guimarães (CMTS/DGITS/SCTIE/MS)

Ana Carolina de Freitas Lopes (CMTS/DGITS/SCTIE/MS)

Revisão

Nayara Castelano Brito – CGATS/DGITS/SCTIE/MS

Cecília Menezes Farinasso - CGATS/DGITS/SCTIE/MS

Coordenação

Rafael Poloni - CGATS/DGITS/SCTIE/MS

Luciana Costa Xavier - CGATS/DGITS/SCTIE/MS

Supervisão

Clementina Corah Lucas Prado- DGITS/SCTIE/MS

Luciene Fontes Schluckebier Bonan - DGITS/SCTIE/MS

MARCO LEGAL

A Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, estabelece, em seu art. 19-Q, 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 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. A tecnologia em saúde deve estar registrada na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e, no caso de medicamentos, ter o preço regulado 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.

A Conitec é composta por Secretaria-Executiva e três comitês: Medicamentos, Produtos e Procedimentos e Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. O Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, e o Anexo XVI da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, regulamentam as competências, o funcionamento e o processo administrativo da Comissão. A gestão técnica e administrativa da Conitec é de responsabilidade da Secretaria-Executiva, que é exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE/MS).

Os Comitês são compostos por dezessete membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo presidido pelo representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde (SCTIE) – e um representante de cada uma das seguintes instituições: 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), Conselho Federal de Medicina (CFM), Associação Médica Brasileira (AMB) [especialista na área], Núcleos de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS) pertencentes à Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde (Rebrats), e de organização da sociedade civil constituída há mais de dois anos e atuante na área da respectiva especialidade ou patologia.

O Comitê de Medicamentos é responsável por avaliar produto farmacêutico ou biológico, tecnicamente obtido ou elaborado, para uso com finalidade profilática, curativa ou paliativa, ou para fins de diagnóstico.

Todas as recomendações emitidas pelos Comitês são submetidas à Consulta Pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência quando o prazo poderá ser reduzido a 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e avaliadas pelo Comitê responsável, que emite deliberação final. Em seguida o processo é enviado para decisão do Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde, que pode solicitar a realização de audiência pública. A portaria decisória é publicada no Diário Oficial da União.

AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

De acordo com o Decreto nº 11.358, de 2023, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação 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 população.

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 DGITS são aquelas que constam no Decreto nº 7.646/2011 e devem ser baseadas nos estudos apresentados que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

TABELAS

Tabela 1. Principais resultados (mulheres com idade ≥ 70 anos).....	23
Tabela 2. Probabilidade anual de fraturas por tipo de tratamento utilizada no modelo econômico.....	30
Tabela 3. Custos anuais dos tratamentos considerados na análise econômica	31
Tabela 4. Custos de manejo dos pacientes por estado de saúde	Erro! Indicador não definido.
Tabela 5. Resultados da análise de custo-utilidade: risedronato de liberação retardada versus risedronato de liberação imediata.....	32
Tabela 6. Resultados da análise de custo-utilidade: risedronato de liberação retardada versus alendronato.....	33
Tabela 7. Número estimado de novos pacientes anuais iniciando tratamento.....	38
Tabela 8. Custos de tratamento utilizados no impacto orçamentário.....	38
Tabela 9. Market-share do cenário proposto.....	39
Tabela 10. Resultados do impacto orçamentário.....	40
Tabela 11. Resultados da análise de impacto orçamentário – cenário de difusão moderada.....	41
Tabela 12. Resultados da análise de impacto orçamentário – cenário de difusão acelerada	41
Tabela 13. Número de pacientes em uso de risedronato sódico 35 mg no SUS, segundo dados observados e projeção para o período de 2020 a 2030.....	43
Tabela 14. Custo de tratamento com risedronato de liberação retardada pela população	43

QUADROS

Quadro 1. Categorias de estratificação do risco de fraturas	Erro! Indicador não definido.
Quadro 2. Ficha com descrição técnica da tecnologia.	17
Quadro 3. Preço da tecnologia proposta pelo demandante.	18
Quadro 4. Pergunta PICOS (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) elaborada pelo demandante.	18
Quadro 5. Pergunta PICOS (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) elaborada pelo parecerista.	19
Quadro 6. Características do estudo de Eisman <i>et al</i>	22
Quadro 1. Avaliação da Certeza da Evidência elaborada pelo demandante (GRADE).....	25
Quadro 8. Avaliação da certeza da evidência (GRADE) realizada pelo parecerista.....	26
Quadro 9. Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante e comentários dos autores.....	27
Quadro 10. Parâmetros do modelo de impacto orçamentário e comentários da análise crítica.....	37
Quadro 11. Medicamentos potenciais para o tratamento de mulheres com osteoporose e com idade maior ou igual a 70 anos.....	44

FIGURAS

Figura 1. Fluxograma para o tratamento da osteoporose	15
Figura 2. Fluxograma de seleção dos estudos conduzido pelo demandante	21
Figura 3. Estrutura do modelo elaborado pelo demandante	28
Figura 4. Diagrama de tornado- risedronato de liberação retardada vs.risedronato de liberação imediata.....	34
Figura 5. Diagrama de tornado – risedronato de liberação retardada vs. alendronato.....	29
Figura 6. Resultados da ASP entre risedronato de liberação retardada vs. risedronato de liberação imediata.	36
Figura 7. Resultados da ASP entre risedronato de liberação retardada vs. Alendronato	Erro! Indicador não definido.

Sumário

1.	APRESENTAÇÃO	8
2.	CONFLITOS DE INTERESSE	8
3.	RESUMO EXECUTIVO	9
4.1	Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença	12
4.2	Diagnóstico de osteoporose	13
4.3	Tratamento recomendado	15
4.	FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA	17
6	EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	19
6.1	Evidências apresentadas pelo demandante	19
6.2	Efeitos desejáveis da tecnologia	23
6.3	Efeitos indesejáveis da tecnologia	24
6.4	Avaliação do risco de viés	24
6.5	Certeza geral das evidências (GRADE)	25
6.6	Balanco entre efeitos desejáveis e indesejáveis	27
7	EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS	27
7.1	Análise de custo-utilidade	27
7.1.1	Pressupostos do modelo	29
7.1.2	Parâmetros de efetividade	29
7.1.3	Utilidades	30
7.1.4	Mortalidade	30
7.2	Parâmetros Econômicos	31
7.2.1	Custos dos medicamentos	31
7.2.2	Custos por estados de saúde	31
7.3	Análise de Sensibilidade	32
7.4	Resultados	32
7.4.1	Análise de sensibilidade determinística (ASD)	33
7.4.2	Análise de sensibilidade probabilística (ASP)	36
7.5	Impacto orçamentário	38
7.5.1	Análise crítica do impacto orçamentário	42
7.5.2	Impacto orçamentário por demanda aferida	42
8	RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS	43
9	MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO (MHT)	44
10	CONSIDERAÇÕES FINAIS	45
11	PERSPECTIVA DO PACIENTE	46
12	DISCUSSÃO DO COMITÊ NA APRECIÇÃO INICIAL	46
13	RECOMENDAÇÃO INICIAL DA CONITEC	47
14	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	47
APÊNDICES 53		
Apêndice 1.	Patentes do risedronato sódico	53
Apêndice 2.	Estratégias de busca realizada pelo demandante	55
Apêndice 3.	Lista dos estudos excluídos pelo demandante	57
Apêndice 4.	Avaliação do risco de viés – ROBINS -I pelo demandante	58

1. APRESENTAÇÃO

Este relatório refere-se à análise crítica das evidências científicas apresentadas pela empresa Theramex sobre efetividade, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do risedronato sódico no tratamento de mulheres com osteoporose e idade ≥ 70 anos, visando avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS). Este relatório foi elaborado pela CGATS/DGITS/SCTIE/MS.

2. CONFLITOS DE INTERESSE

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

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Risedronato sódico (ACTONEL® CHRONOS)

Indicação: Tratamento de mulheres com osteoporose e idade ≥ 70 anos.

Demandante: THERAMEX FARMACEUTICA LTDA

Introdução: A osteoporose é uma doença crônica caracterizada pela redução da resistência óssea, aumentando o risco de fraturas por fragilidade, especialmente em mulheres na pós-menopausa e idosos. As fraturas osteoporóticas, estão associadas ao aumento da morbidade, mortalidade, perda da capacidade funcional e da qualidade de vida, além de importante impacto para o Sistema Único de Saúde (SUS). Atualmente, o SUS disponibiliza bisfosfonatos orais, como alendronato e risedronato de liberação imediata, para o tratamento da doença. O risedronato sódico 35 mg de liberação retardada (gastroresistente) foi desenvolvido com o objetivo de permitir sua administração após a alimentação, buscando facilitar o uso do medicamento e melhorar a adesão ao tratamento.

Pergunta: Risedronato sódico comprimido 35 mg de liberação retardada (gastroresistente) é eficaz e seguro no tratamento de mulheres com osteoporose e com idade ≥ 70 anos quando comparado a risedronato sódico (comprimido revestido) e alendronato de sódio?

Evidências clínicas: Foi incluído pelo demandante um estudo observacional retrospectivo (Eisman et al., 2023), que comparou o risedronato sódico 35 mg de liberação retardada (gastroresistente) ao risedronato de liberação imediata e ao alendronato em mulheres com osteoporose. O estudo demonstrou redução do risco de qualquer fratura em comparação aos bisfosfonatos orais convencionais, com redução de 18% em relação ao risedronato de liberação imediata (aIRR=0,82; IC95% 0,69–0,98) e de 21% em relação ao alendronato (aIRR=0,79; IC95% 0,67–0,93) entre mulheres com idade igual ou superior a 70 anos. Também foram observadas reduções para alguns tipos específicos de fraturas, como fraturas de pelve e de punho/braço, porém não houve diferenças estatisticamente significativas para fraturas de quadril ou vertebrais. Na análise crítica realizada, verificou-se que toda a evidência clínica foi proveniente de um único estudo observacional retrospectivo, financiado pelo fabricante da tecnologia. O risco de viés foi reavaliado pela ferramenta ROBINS-I e classificado como sério, principalmente devido ao potencial de confundimento residual e às limitações inerentes ao delineamento observacional. A certeza da evidência para o desfecho primário (qualquer fratura osteoporótica) foi classificada como baixa, segundo a abordagem GRADE.

Avaliação econômica: A análise de custo-utilidade comparou o risedronato sódico 35 mg de liberação retardada (gastroresistente) com o risedronato de liberação imediata e o alendronato, utilizando um modelo de Markov com horizonte temporal life-time, ciclos anuais e perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS). Foram considerados apenas os custos médicos diretos, incluindo medicamentos, tratamento das fraturas e acompanhamento clínico. Os dados de efetividade foram obtidos exclusivamente do estudo observacional retrospectivo de Eisman et al. (2023). Os resultados indicaram que o risedronato gastroresistente proporcionou ganho incremental de 0,188 AVAQ e 0,145 ano de vida em comparação ao risedronato de liberação imediata, com razão de custo-efetividade incremental de R\$ 21.410,59 por AVAQ. Em relação ao alendronato, foram estimados ganhos de 0,146 AVAQ e 0,113 ano de vida, com razão de custo-efetividade incremental de R\$ 22.468,62 por AVAQ. Embora as razões de custo-efetividade estimadas estejam abaixo do limiar adotado pelo demandante, esses resultados devem ser interpretados com cautela, pois a efetividade utilizada no modelo baseou-se em um único estudo observacional, cuja certeza da evidência foi classificada como baixa.

Análise de impacto orçamentário: A análise de impacto orçamentário avaliou a incorporação do risedronato sódico 35 mg de liberação retardada no SUS, considerando substituição parcial das terapias disponíveis e difusão gradual da tecnologia (5% no primeiro ano, com aumento anual de 5 pontos percentuais até 25% no quinto ano). O impacto orçamentário incremental acumulado estimado foi de aproximadamente 76,8 milhões em cinco anos. Em cenário de maior difusão, com alcance de 100% de participação ao final do período, o impacto poderia atingir aproximadamente R\$

288,3 milhões. Os resultados são influenciados principalmente pela taxa de difusão adotada e pela diferença de custos entre a nova tecnologia e os tratamentos atualmente disponíveis.

Experiências internacionais: Risedronato sódico 35 mg de liberação retardada (gastroresistente) foi avaliado pela Agência de ATS da Austrália em 2013, que emitiu recomendação favorável ao seu uso para tratar osteoporose em pacientes com 70 anos ou mais e T-escore de densidade mineral óssea $\leq -2,5$. A decisão foi baseada em uma análise de custo-minimização com alendronato em monoterapia. Outras agências não avaliaram essa tecnologia.

Monitoramento do Horizonte Tecnológico: Foram identificados três medicamentos potenciais para compor o esquema terapêutico de mulheres com osteoporose e com idade maior ou igual a 70 anos. São eles: denosumabe (antagonista do fator de diferenciação de osteoclastos) e teriparatida e abaloparatida (agonistas do receptor do hormônio da paratireoide). Os medicamentos denosumabe e teriparatida possuem registro na Anvisa, EMA e FDA para a indicação; e o medicamento abaloparatida possui registro na FDA e EMA para a indicação. Os três são recomendados pelo NICE e somente o denosumabe e a teriparatida são recomendados pelo CDA.

Patentes vigentes: Considerando as bases consultadas e os critérios de busca empregados, não foram identificadas patentes vigentes no INPI que incidam sobre a tecnologia analisada, até a data da pesquisa.

Considerações finais: As evidências disponíveis para o risedronato sódico 35 mg de liberação retardada (gastroresistente) são provenientes de um único estudo observacional retrospectivo, com limitações metodológicas que resultam em baixa certeza da evidência. Embora os resultados sugiram benefício clínico na redução de algumas fraturas osteoporóticas, principalmente em mulheres idosas, a presença de risco elevado de viés limita a confiança nos achados. A avaliação econômica indica potencial custo-efetividade da tecnologia, porém com incertezas relacionadas à estimativa de efetividade utilizada no modelo. A análise de impacto orçamentário demonstra aumento progressivo das despesas para o SUS, variando conforme o cenário de difusão adotado, com maior impacto associado à ampla substituição das terapias atualmente disponíveis.

Perspectiva do paciente: A Chamada Pública nº 60/2026 esteve aberta no período de 9/6/2026 a 18/6/2026 e houve uma pessoa inscrita, porém, ela não respondeu aos contatos realizados por telefone e e-mail para dar prosseguimento ao processo preparatório necessário à participação na ação. A Secretaria-Executiva da Conitec realizou busca ativa junto a especialistas, associações de pacientes e centros de tratamento, mas não identificou participante. Assim, não houve participação.

Discussão do Comitê na apreciação inicial: Na 154ª Reunião Ordinária, a Conitec discutiu a incorporação do risedronato sódico comprimido 35 mg de liberação retardada (gastroresistente) para tratamento de mulheres com osteoporose com idade ≥ 70 anos. O Comitê de Medicamentos destacou que, embora a tecnologia contenha o mesmo princípio ativo já disponível no SUS, o estudo observacional apresentado não apresentava robustez suficiente para sustentar superioridade clínica em relação ao risedronato de liberação imediata ou ao alendronato. Considerou-se, ainda, que a utilização dessa diferença de eficácia na avaliação econômica comprometia a confiabilidade dos resultados econômicos. Diante das incertezas da evidência clínica e da magnitude do impacto orçamentário potencial, os membros consideraram não haver segurança suficiente para recomendar a incorporação. Embora tenha sido reconhecida a possível vantagem da formulação gastroresistente quanto à conveniência de administração e à adesão ao tratamento, essa vantagem não foi considerada suficientemente demonstrada para justificar o custo adicional em relação às alternativas já incorporadas. Foi sugerida a apresentação, no retorno da consulta pública, de cenário de difusão mais agressivo, considerando uma adoção mais acelerada já no primeiro ano de incorporação, sem prejuízo da avaliação do consequente aumento do impacto orçamentário.

Recomendação inicial da Conitec: Os membros do Comitê de Medicamentos presentes na 154ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada em 05 de agosto de 2026, deliberaram por unanimidade que a matéria fosse disponibilizada em Consulta Pública, com recomendação preliminar desfavorável à incorporação do risedronato sódico comprimido 35 mg

de liberação retardada (gastrorresistente) para tratamento de mulheres com osteoporose com idade ≥ 70 anos. Para a recomendação, foram considerados principalmente a insuficiência da evidência clínica para demonstrar superioridade da tecnologia em relação aos comparadores e, consequentemente, a incerteza quanto aos resultados da avaliação econômica, associadas ao elevado impacto orçamentário potencial da incorporação.

Relatório preliminar

INTRODUÇÃO

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

A osteoporose é uma doença osteometabólica sistêmica caracterizada pela redução da massa óssea e pela deterioração da microarquitetura do tecido ósseo, resultando em aumento da fragilidade esquelética e maior suscetibilidade a fraturas por fragilidade (1). Trata-se de uma condição crônica altamente prevalente, cuja importância em saúde pública tem aumentado em decorrência do envelhecimento populacional e do aumento da expectativa de vida observados nas últimas décadas. As fraturas osteoporóticas constituem a principal manifestação clínica da doença e estão associadas a importante morbidade, mortalidade, perda de independência funcional e redução da qualidade de vida dos indivíduos acometidos (1,2).

O desenvolvimento da osteoporose resulta da interação entre fatores genéticos, hormonais, ambientais e relacionados ao estilo de vida. Entre os principais fatores de risco incluem-se o sexo feminino, envelhecimento, deficiência estrogênica após a menopausa, baixo índice de massa corporal, histórico pessoal ou familiar de fraturas por fragilidade, tabagismo, consumo excessivo de álcool e sedentarismo (1,2). A doença é mais frequente em mulheres após a menopausa, devido à aceleração da perda óssea associada à redução dos níveis de estrogênio. A osteoporose pode ser classificada como primária ou secundária, conforme sua etiologia. 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 está relacionada ao envelhecimento ou ao período pós-menopausa. A osteoporose secundária deve ser considerada quando há condição sabidamente associada à fragilidade óssea e 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 (3,4,5,6).

Por apresentar evolução predominantemente assintomática, a doença frequentemente permanece sem diagnóstico até a ocorrência da primeira fratura. As fraturas osteoporóticas representam a principal manifestação clínica da doença e estão associadas à perda de funcionalidade, redução da qualidade de vida, aumento da dependência e maior risco de mortalidade, especialmente quando acometem o quadril. As fraturas vertebrais também apresentam importante impacto clínico, pois aumentam substancialmente o risco de novas fraturas, enquanto as fraturas de punho, embora geralmente apresentem melhor recuperação funcional, constituem um importante marcador de fragilidade óssea (3,4,5).

A osteoporose representa um importante problema de saúde pública em razão de sua elevada frequência e das consequências clínicas e econômicas associadas às fraturas. Estimativas internacionais indicam prevalência próxima de 20% na população adulta, enquanto estudos realizados no Brasil demonstram ampla variação, entre aproximadamente 6% e 33%, conforme as características da população estudada e os critérios diagnósticos empregados. Entre mulheres brasileiras na pós-menopausa, a prevalência pode alcançar cerca de um terço da população, sendo o tempo decorrido desde a menopausa um dos principais fatores associados ao aumento do risco de osteoporose e fraturas. No país, estima-se a ocorrência anual de aproximadamente 400 mil fraturas por fragilidade em mulheres com 50 anos ou mais, incluindo cerca de 100 mil fraturas de quadril, evento associado à elevada morbimortalidade, perda de independência funcional e

aumento dos custos para o sistema de saúde (5,6). As fraturas osteoporóticas são o principal desfecho da osteoporose e impõem uma importante carga relacionada à doença. Como citado acima, as fraturas impõem importante morbidade, podendo levar a incapacidade, dor, hospitalizações, e por vezes, institucionalização (7).

Os dados do estudo da Carga Global de Doenças (Global Burden of Disease) de 2021 evidenciam que a baixa densidade mineral óssea representa importante fator de impacto na saúde de mulheres após a menopausa. Nessa população, a condição foi associada a aproximadamente 219,5 mil óbitos e a 7,76 milhões de anos de vida ajustados por incapacidade (DALYs), correspondendo a uma taxa padronizada por idade de 979,2 DALYs por 100.000 habitantes (8). Em comparação com mulheres na pré-menopausa, aquelas no período pós-menopausa apresentaram mortalidade cerca de 15 vezes superior, além de carga de doença substancialmente maior, com aumento de 5,84 vezes nos DALYs e de 6,29 vezes nos anos vividos com incapacidade (YLDs). Esses resultados demonstram que a redução da densidade mineral óssea está associada a importante aumento tanto da mortalidade quanto da incapacidade nessa população. Além disso, a análise da série temporal entre 1990 e 2021 indica que a América Latina apresenta evolução menos favorável quando comparada a outras regiões, mantendo elevada carga de mortalidade e incapacidade atribuível à osteoporose ao longo do período avaliado (8,9,10).

4.2 Diagnóstico de osteoporose

Conforme estabelecido no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para osteoporose, publicado em outubro de 2025, a definição clínica de osteoporose baseia-se na evidência de fratura por fragilidade, independentemente da massa óssea, e na avaliação da densidade mineral óssea (DMO), por meio de densitometria óssea (g/cm²) da coluna lombar, do fêmur total, do colo do fêmur ou do terço médio do rádio (5). O rastreamento para avaliar a DMO está indicado para todas as mulheres com idade ≥ 65 anos e para homens ≥ 70 anos ou na presença de fatores de risco para osteoporose, como baixo peso, fratura prévia, uso de medicamentos ou presença de doenças que sabidamente afetam a saúde óssea. A medida T-escore, obtido pela densitometria óssea, avalia o grau de perda óssea, expresso pelo número de desvios-padrão em relação aos valores de referência de adultos jovens. Essa medida é utilizada para definir a osteoporose em mulheres e homens, geralmente, na pós-menopausa e acima dos 50 anos de idade, respectivamente. Apesar de se observar aumento do risco de fraturas com a redução da massa óssea, o T-escore reflete o risco relativo, e não risco absoluto para a ocorrência de fraturas. A maioria das fraturas ocorrem em indivíduos com osteopenia, faixa em que se concentra a maior parte da população, com valores entre $-1,0$ e $-2,5$ desvios padrão (DP) em reação ao T-escore (5).

O diagnóstico de osteoporose ocorre quando:

- T-escore menor ou igual a $-2,5$ DP em homens acima dos 50 anos e mulheres na pós menopausa na coluna lombar (ântero-posterior), colo femoral, quadril total ou 1/3 do rádio, mesmo na ausência de uma fratura prevalente ou;

- presença de fratura osteoporótica (também chamada de fratura de fragilidade), ou seja, uma fratura decorrente de trauma mínimo, insuficiente para fraturar um osso normal, independentemente do T-escore ou;
- T-escore entre -1 e -2,49 associado a um aumento de risco de fratura avaliado pela ferramenta FRAX® (Fracture Risk Assessment Tool)

É considerada osteoporose grave quando o paciente apresenta T-escore menor ou igual a - 2,5 DP associado a uma ou mais fraturas por fragilidade. Na ausência de densitometria óssea, a identificação de fraturas típicas de fragilidade e a avaliação pelo FRAX® permitem estratificar o risco e orientar o tratamento. A avaliação do risco de fraturas pode ser aprimorada pela utilização de fatores clínicos de risco além da densidade mineral óssea (DMO). Nesse contexto, o FRAX® é uma ferramenta amplamente utilizada para estimar a probabilidade de ocorrência, em 10 anos, de fratura osteoporótica maior, incluindo quadril, coluna vertebral clínica, úmero ou punho, e de fratura de quadril. O cálculo considera variáveis clínicas, como idade, sexo, índice de massa corporal, histórico de fratura por fragilidade, história familiar de fratura de quadril, tabagismo, uso prolongado de glicocorticoides, artrite reumatoide, consumo excessivo de álcool e causas secundárias de osteoporose, podendo incluir, opcionalmente, a DMO do colo femoral para aumentar a precisão da estimativa. Validado para a população brasileira e disponibilizado pela Associação Brasileira de Avaliação Óssea e Osteometabolismo (ABRASSO), o FRAX® auxilia na identificação de indivíduos com maior risco de fratura e no direcionamento da tomada de decisão terapêutica. A ferramenta foi incorporada em diversas diretrizes clínicas internacionais e nacionais, constituindo uma estratégia custo-efetiva para orientar a indicação de tratamento farmacológico em pacientes com osteoporose (5).

Quadro 1: Categorias de estratificação do risco de fraturas

Categoria de risco	Critérios para classificação
Baixo a moderado	Todos os critérios devem estar presentes: • Ausência de diagnóstico de osteoporose (T-score > -2,5 DP); • Baixo risco de fratura segundo o FRAX®; • Ausência de fratura prévia por fragilidade.
Alto	Presença de qualquer um dos critérios abaixo: • T-score ≤ -2,5 DP; ou • T-score entre -1,0 e -2,49 DP associado a alto risco de fratura pelo FRAX®; • Fratura prévia por fragilidade.
Muito alto	Presença de um ou mais dos critérios abaixo: • Fratura ocorrida nos últimos 12 meses; ou • Múltiplas fraturas por fragilidade; ou • Fratura durante o tratamento para osteoporose; ou • Fratura durante o uso de medicamento que altera o metabolismo ósseo; ou • T-score < -3,0 DP; ou • Muito alto risco de fratura pelo FRAX®; ou • Risco aumentado de quedas.

Fonte: adaptado do PCDT de osteoporose (5)

4.3 Tratamento recomendado

O tratamento da osteoporose tem como objetivo prevenir fraturas por fragilidade e reduzir suas consequências clínicas, como dor, incapacidade, perda funcional, hospitalizações e aumento da morbimortalidade. Em indivíduos com fatores de risco, medidas preventivas devem ser adotadas precocemente, enquanto pacientes com baixa densidade mineral óssea (DMO) ou história de fraturas devem receber intervenções voltadas à redução do risco de novas fraturas. De acordo com o PCDT de osteoporose vigente, o manejo da osteoporose compreende medidas não medicamentosas e farmacológicas, sendo recomendadas, para todos os pacientes, a adoção de hábitos saudáveis, suplementação adequada de cálcio e vitamina D, quando indicada, e estratégias de prevenção de quedas.

As medidas não farmacológicas são recomendadas para todos os pacientes com osteoporose e incluem a prática regular de atividade física, especialmente exercícios de fortalecimento muscular e exercícios com sustentação de peso, que contribuem para a manutenção da densidade mineral óssea, melhora do equilíbrio e redução do risco de quedas.

A prevenção de quedas constitui componente essencial do manejo, devendo contemplar a revisão de medicamentos, avaliação de alterações neurológicas, visuais e auditivas, adequação do ambiente domiciliar e intervenções de reabilitação voltadas à preservação da capacidade funcional e da autonomia. Além disso, recomenda-se desencorajar o tabagismo e o consumo excessivo de álcool, por serem fatores associados à perda de massa óssea e ao aumento do risco de fraturas.

O tratamento farmacológico da osteoporose tem como principal objetivo reduzir o risco de fraturas por fragilidade. Em todos os pacientes, recomenda-se a adequação da ingestão de cálcio e vitamina D, por meio da dieta ou suplementação, quando necessária. Os medicamentos utilizados para tratamento de osteoporose incluem: o carbonato de cálcio e o colecalciferol (vitamina D), que usualmente fazem parte de todos os esquemas terapêuticos; os agentes antirreabsortivos (bisfosfonatos - alendronato, risedronato, pamidronato e ácido zoledrônico); o modulador seletivo dos receptores de estrogênio (raloxifeno); os estrógenos conjugados; a calcitonina e o agente antirreabsortivo e anabólico (romosozumabe).

Os bisfosfonatos constituem a terapia de primeira linha, sendo o alendronato e o risedronato os medicamentos preferenciais em razão de sua efetividade na redução de fraturas vertebrais, não vertebrais e de quadril, além do perfil de custo-efetividade. Para pacientes com intolerância gastrointestinal, dificuldades de deglutição ou contraindicação aos bisfosfonatos orais, recomenda-se o uso de bisfosfonatos intravenosos, como o ácido zoledrônico, sendo o pamidronato uma alternativa quando o primeiro não puder ser utilizado. De acordo com os estudos que embasam o PCDT da osteoporose não há evidência de superioridade de um bisfosfonato em relação aos outros na prevenção de fraturas ou em termos de perfil de eventos adversos. A escolha de alendronato de sódio ou risedronato sódico baseia-se na maior experiência de seu uso e no menor custo. Os eventos adversos gastrointestinais mais frequentes como esofagite e gastrite são similares para todos os bisfosfonatos orais (5, 11,12).

O raloxifeno é indicado para mulheres na pós-menopausa com contraindicação ou intolerância aos bisfosfonatos e baixo risco de tromboembolismo venoso, apresentando benefício principalmente na prevenção de fraturas vertebrais.

Os estrógenos conjugados podem ser considerados em mulheres no climatério com sintomas vasomotores, após avaliação individualizada dos riscos e benefícios.

O romosozumabe é um agente formador ósseo indicado para pacientes com osteoporose grave e muito alto risco de fratura ou com falha terapêutica aos tratamentos convencionais. Seu uso é limitado a 12 meses, devendo ser seguido por terapia antirreabsortiva, preferencialmente com bisfosfonato, para manutenção dos ganhos obtidos na densidade mineral óssea. A calcitonina permanece como opção excepcional, restrita a pacientes com contraindicação às demais terapias ou com osteonecrose de mandíbula ou fratura atípica relacionada ao uso de bisfosfonatos.

A resposta ao tratamento deve ser monitorada por meio da ocorrência de novas fraturas, da evolução da densidade mineral óssea e da adesão terapêutica. Antes da caracterização de falha terapêutica, recomenda-se investigar fatores como baixa adesão ao tratamento, suplementação inadequada de cálcio e vitamina D e causas secundárias de perda óssea. De modo geral, recomenda-se tratamento com bisfosfonatos orais por cinco anos e intravenosos por três anos, podendo ser prolongado em pacientes com risco muito elevado de fratura, mediante avaliação individualizada (5,6).

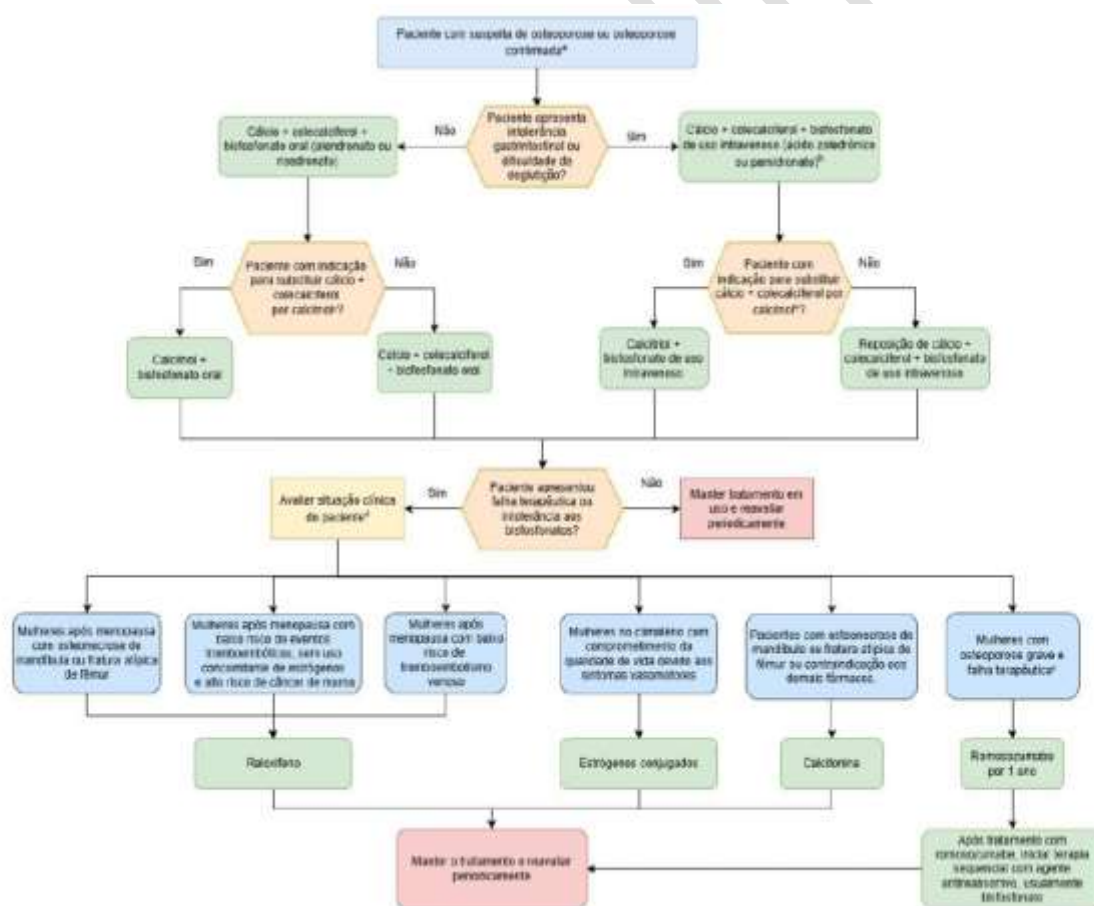


Figura 1. Fluxograma para o tratamento de osteoporose – PCDT

Fonte: PCDT de osteoporose (5)

A osteoporose está associada a um expressivo impacto econômico, decorrente principalmente das fraturas por fragilidade e da elevada demanda por recursos assistenciais. Um estudo de carga da doença estimou os custos

relacionados às fraturas osteoporóticas na Argentina, Brasil, Colômbia e México, considerando despesas com hospitalizações, exames diagnósticos, procedimentos cirúrgicos, medicamentos e perdas de produtividade. Os valores, apresentados em dólares americanos de 2018, indicaram a ocorrência de mais de 840 mil fraturas osteoporóticas nesses quatro países. O custo anual agregado foi estimado em USD 1,17 bilhão, com projeção de alcançar USD 6,25 bilhões ao longo de cinco anos. Entre os países avaliados, o México apresentou o maior custo anual (USD 411 milhões), seguido por Argentina (USD 360 milhões), Brasil (USD 310 milhões) e Colômbia (USD 94 milhões). No contexto brasileiro, as perdas de produtividade constituíram o principal componente dos custos (USD 188 milhões), seguidas pelas despesas com hospitalizações (USD 60 milhões) e procedimentos cirúrgicos (USD 42 milhões). Os gastos com exames diagnósticos e medicamentos representaram parcelas menores, estimadas em USD 12 milhões e USD 8 milhões, respectivamente (13).

No âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), os custos diretos relacionados ao manejo das fraturas por fragilidade também foram estimados por meio de revisão da literatura e abordagem de microcusteio. Para as fraturas de fêmur proximal, o custo médio do tratamento cirúrgico foi de BRL 5.612,13 por paciente. Nas fraturas do terço distal do rádio, os custos médios corresponderam a BRL 661,53 para o tratamento conservador e BRL 1.405,21 para o tratamento cirúrgico. Entre os diferentes tipos de fratura avaliados, as fraturas vertebrais apresentaram maior impacto econômico, com custo médio de BRL 1.165,93 por paciente quando tratadas de forma conservadora e de BRL 9.775,56 nos casos em que houve necessidade de intervenção cirúrgica. Esses achados evidenciam a elevada utilização de recursos assistenciais associada às fraturas osteoporóticas, especialmente quando o tratamento cirúrgico é necessário (14).

4. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

Quadro 2. Ficha com descrição técnica da tecnologia.

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Risedronato sódico
Nome comercial	ACTONEL® CHRONOS
Apresentação	Comprimidos revestidos de liberação retardada 35 mg: embalagem com 1, 2, 4 ou 12
Detentor do registro	THERAMEX FARMACEUTICA LTDA.
Fabricante	Balkanpharma-Dupnitsa AD
Indicação aprovada na Anvisa	- Prevenção e tratamento da osteoporose em mulheres na pós-menopausa para reduzir o risco de fraturas vertebrais e não vertebrais, incluindo fraturas de quadril. - Tratamento da osteoporose em homens. - Tratamento da osteoporose causada pelo uso de corticoides. - Preservação da densidade mineral óssea de pacientes em tratamento prolongado com corticoide.
Indicação proposta	Tratamento de mulheres com osteoporose e com idade ≥70 anos.
Posologia e Forma de Administração	A dose recomendada é de 35 mg uma vez por semana. O medicamento deve ser administrado imediatamente após o café da manhã, ingerido inteiro, com água e enquanto o paciente está sentado ou em pé. O comprimido não deve ser mastigado, cortado ou amassado.

Patente	Não disponível no Brasil

Fonte: Bula do ACTONEL® CHRONOS. (15,16)

Contraindicações: Pacientes com hipersensibilidade conhecida ao risedronato sódico ou a qualquer componente da fórmula; pacientes com hipocalcemia; indivíduos na gravidez e lactação; pacientes com insuficiência renal severa (clearance de creatinina < 30 mL/min); pacientes com inabilidade de sentar-se ou ficar em pé por pelo menos 30 minutos devido ao aumento do risco de efeitos adversos esofágicos; faixa etária pediátrica.

Cuidados e Precauções: Bisfosfonatos podem causar osteonecrose de mandíbula, por isso os pacientes com risco concomitante podem realizar um exame dentário com foco preventivo e devem evitar procedimentos dentários invasivos. Para pacientes em uso do medicamento que apresentarem sintomas de ouvido, deve ser considerada a possibilidade de osteonecrose do canal auditivo externo. O medicamento não é recomendado para crianças, adolescentes, grávidas e pessoas com insuficiência renal severa.

Eventos adversos: Comuns: cefaleia, constipação, dispepsia, náusea, dor abdominal, diarreia, dor musculo esquelética, artralgia, mialgia e reações de fase aguda. Graves: osteonecrose de mandíbula e reações anafiláticas.

Mecanismo de Ação: O risedronato é um potente bisfosfonato piridinil, de terceira geração, que se liga à hidroxiapatita óssea e inibe a reabsorção óssea mediada pelos osteoclastos. O risedronato é a terceira geração dos bisfosfonatos. Em estudos pré-clínicos, o risedronato demonstrou potente atividade anti-osteoclástica e antirreabsorção aumentando a massa óssea e a força biomecânica dose-dependente. A atividade do risedronato foi confirmada por marcadores ósseos medidos durante os estudos farmacodinâmicos e clínicos.

Preço proposto para incorporação

O preço proposto pela empresa para incorporação de risedronato sódico, comprimido 35 mg de liberação retardada (gastrorresistente), ao SUS é de R\$ 79,22 por caixa com 4 comprimidos, o custo unitário proposto para incorporação é equivalente a R\$ 19,81 por comprimido. A empresa destaca que esse valor representa um desconto de 48,66% sob o PMVG 18%. No quadro abaixo, encontra-se o preço da tecnologia na CMED refletindo o preço máximo de venda ao governo, valor do Banco de Preço em Saúde e proposta do demandante considerando o PMVG de 18%.

Quadro 3. Preço da tecnologia proposta pelo demandante.

Apresentação	Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) 18%* Preço por unidade	Preço proposto pelo demandante
Risedronato sódico 35mg comprimidos de liberação retardada	R\$160,02 (R\$ 40,01 a unidade)	R\$ 79,22 (R\$ 19,81 a unidade)

Nota: *CMED publicada em 10 de junho de 2026 (17).

6 EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

O objetivo deste relatório foi analisar as evidências científicas, apresentadas pela empresa demandante, THERAMEX FARMACEUTICA LTDA., sobre efetividade e segurança do risedronato sódico comprimido 35 mg de liberação retardada (gastroresistente).

6.1 Evidências apresentadas pelo demandante

O demandante construiu os seguintes critérios de elegibilidade de acordo com o acrônimo PICOS (paciente, intervenção, comparador, *outcomes* [desfecho] e desenho do estudo) para a seleção das evidências (Tabela 04, página 34 do dossiê do demandante):

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

População	Mulheres com osteoporose e com idade ≥ 70 anos
Intervenção (tecnologia)	risedronato sódico comprimido 35 mg de liberação retardada (gastroresistente)
Comparador	Risedronato sódico (comprimido revestido) e alendronato de sódio
Desfechos (<i>Outcomes</i>)	Eficácia, segurança e qualidade de vida relacionada à saúde
Tipo de estudo	Revisões sistemáticas com ou sem meta-análise, ensaios clínicos e estudos observacionais.

A pergunta de pesquisa estabelecida pelo demandante foi: "O risedronato sódico, comprimido 35 mg de liberação retardada (gastroresistente) é eficaz e seguro no tratamento de mulheres com osteoporose e com idade ≥ 70 anos quando comparado a risedronato sódico (comprimido revestido) e alendronato de sódio?"

Na definição dos desfechos o demandante não categorizou em desfechos primários e secundários. No entanto, na avaliação crítica realizada pelo parecerista foi categorizado em desfechos primários e secundários conforme quadro 5 abaixo:

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

População	Mulheres com osteoporose e com idade ≥ 70 anos
Intervenção (tecnologia)	risedronato sódico comprimido 35 mg de liberação retardada (gastroresistente)
Comparador	Risedronato sódico (comprimido revestido) e alendronato de sódio
Desfechos (<i>Outcomes</i>)	<u>Desfechos Primários:</u> incidência de fraturas osteoporóticas/por fragilidade, especialmente fraturas vertebrais, não vertebrais e de quadril; segurança, incluindo eventos adversos graves e descontinuação por eventos adversos; e qualidade de vida relacionada à saúde. <u>Desfechos Secundários:</u> alteração da densidade mineral óssea, marcadores de remodelação óssea, eventos adversos gastrointestinais, adesão e persistência ao tratamento, mortalidade e uso de recursos em saúde.
Tipo de estudo	Revisões sistemáticas com ou sem meta-análise, ensaios clínicos e estudos observacionais.

Na avaliação pelo parecerista foi considerado fratura como desfecho primário conforme o desfecho apresentado no estudo de Eisman JA e colaboradores que foi incluído nas evidências (18).

O demandante buscou revisões sistemáticas com ou sem meta-análise, ensaios clínicos e estudos observacionais que avaliaram risedronato sódico de liberação retardada (gastroresistente) no tratamento de mulheres com osteoporose e idade ≥ 70 anos. As buscas eletrônicas foram realizadas em novembro de 2025 nas bases de dados: *The Cochrane Library*, MEDLINE via Pubmed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e embase. O demandante realizou buscas complementares conduzidas em *websites* de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) e instituições correlatas e suas bases de dados. Mecanismos de busca incluíram adicionalmente Google® e outras ferramentas *online*. Buscas eletrônicas foram complementadas por buscas manuais de referências bibliográficas e *abstracts* de publicações selecionadas. Na construção de estratégias de buscas, o demandante relata que os descritores, palavras-chave e termos MeSH foram utilizados para cada base de dado especificamente. Não foram utilizados limites de idioma ou temporais. Não foi inserido comparador na estratégia original, para que esta fosse mais sensível e menos específica. Foi planejado que a seleção dos estudos com o comparador de interesse seria feita após leitura das publicações o que está adequado de acordo com os métodos de busca de dados. As estratégias de busca estão descritas no apêndice 2 do relatório.

Foram considerados como critérios de inclusão:

Revisões sistemáticas com ou sem meta-análises, ensaios clínicos e estudos observacionais incluindo mulheres com osteoporose e com idade ≥ 70 anos em uso de risedronato sódico comprimido 35 mg de liberação retardada (gastroresistente) em comparação direta ou indireta com risedronato sódico (comprimido revestido) e alendronato de sódio.

Foram considerados critérios de exclusão:

Revisões narrativas, relatos ou séries de casos, ensaios pré-clínicos (com modelos animais) e estudos de farmacocinética ou farmacodinâmica.

A busca e seleção dos artigos nas bases de dados foram realizadas pelo demandante por meio de dois revisores. Em uma etapa, foram selecionados os títulos e resumos elegíveis e, posteriormente os textos completos. Um terceiro revisor foi responsável pela elegibilidade e pela decisão final. A extração de dados também foi realizada por dois revisores e um terceiro sendo consultado para solucionar as divergências. A seleção e a extração foram realizadas nos programas JabRef® e Microsoft® Excel®.

O demandante obteve 3.881 publicações identificadas. Aplicados os critérios de elegibilidade, dois revisores selecionaram quatro citações para leitura na íntegra. Dessas, uma citação foi selecionada nesta revisão. (página 42 do dossiê do demandante). Foi incluído um estudo observacional retrospectivo. Os estudos avaliados na íntegra e excluídos, bem como suas justificativas estão no Apêndice 3 desse relatório.

As sintaxes utilizadas pelo demandante foram de alta sensibilidade, adequadas para os objetivos da revisão. A reprodução pelo parecerista da estratégia de busca utilizada pelos autores obteve os mesmos resultados, demonstrando a ausência de risco significativo de não-inclusão de estudos mais recentes.

Foi feita uma atualização das buscas, utilizando as estratégias de buscas apresentadas pelo demandante, realizada em novembro de 2025 para o período de 01/12/2025 até 15/06/2026. Foram encontrados 27 estudos no Pubmed, 14 no Lilacs quatro na Cochrane Library e 73 no Embase. Não foram encontrados novos estudos nesse período que respondessem à pergunta de pesquisa proposta pelo demandante.

A avaliação do risco de viés realizada pelo demandante utilizou o instrumento ROBINS-I. A ferramenta é utilizada para avaliação de estudos não randomizados ou quase randomizados e inclui os seguintes domínios: viés devido a confundimento (*bias due to confounding*), viés na seleção dos participantes do estudo (*bias in selection of participants into the study*), viés na classificação das intervenções (*bias in classification of interventions*), viés devido a desvios das intervenções pretendidas (*deviations from intended interventions*), viés devido a dados faltantes (*bias due to missing data*), viés na mensuração de desfechos (*measurement of the outcomes*), viés na seleção do resultado reportado (*selection of the reported result*) e viés geral (*overall bias*). Para cada um desses critérios, a ferramenta atribui características que qualificam o estudo como apresentando risco de viés baixo, moderado, grave ou crítico (19). O estudo incluído pelo demandante foi lido e ponderado, bem como os resultados apresentados. A qualidade da evidência foi avaliada de acordo com o sistema GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) (20,21).

O fluxograma, baseado no *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA), 2020, mostra o processo de seleção dos estudos pelo demandante (**Erro! Fonte de referência não encontrada.**).

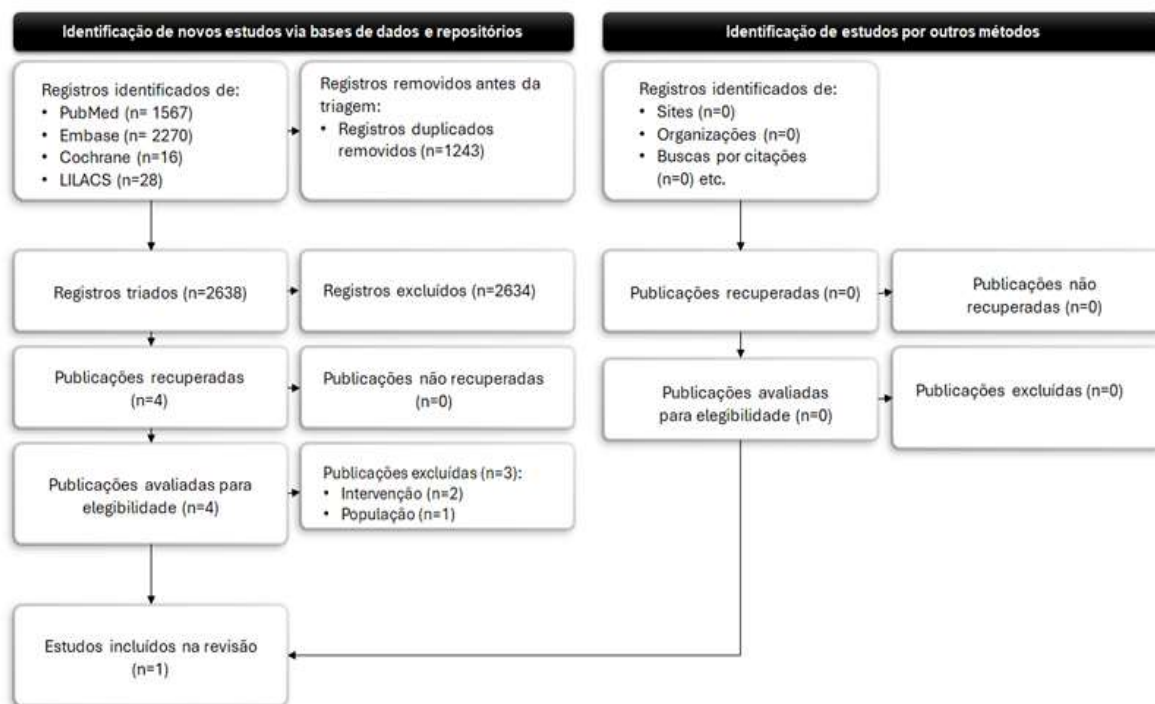


Figura 2. Fluxograma de seleção dos estudos conduzido pelo demandante

Foi incluído um estudo observacional retrospectivo que avaliou os dados de mulheres com ≥ 60 anos e com osteoporose cobertas por plano de saúde e cadastradas nas bases *IBM® MarketScan® Commercial* e *Medicare Supplemental Databases* entre 2009 e 2019 (18).

Caracterização e resultados do estudo incluído:

Eisman JA et al. (18)

Estudo observacional retrospectivo de coorte que avaliou a efetividade do risedronato sódico 35 mg de liberação retardada (gastrorresistente) na prevenção de fraturas em mulheres com osteoporose atendidas em condições de prática clínica real. O estudo utilizou dados de um banco administrativo norte-americano de reivindicações em saúde (*IBM® MarketScan® Commercial Database* e *Medicare Supplemental Database*), abrangendo o período de janeiro de 2009 a dezembro de 2019. Foram incluídas mulheres com idade igual ou superior a 60 anos, diagnóstico de osteoporose e pelo menos duas dispensações consecutivas do bisfosfonato avaliado. As participantes foram acompanhadas desde a primeira dispensação do medicamento (data índice) até a ocorrência de troca terapêutica, perda de elegibilidade ao plano de saúde ou encerramento da base de dados.

As mulheres que iniciaram risedronato de liberação retardada (gastrorresistente) na data índice foram alocadas no respectivo grupo de tratamento. Para compor os grupos comparadores, risedronato de liberação imediata e alendronato, foram selecionadas aleatoriamente mulheres elegíveis, buscando-se parear a distribuição do ano índice desses grupos àquela observada no grupo risedronato de liberação retardada. Com o objetivo de maximizar o tamanho amostral dos comparadores, foram utilizadas proporções de pareamento de 1:1 para risedronato de liberação imediata e de 1:13 para alendronato.

As pacientes foram distribuídas em três coortes de tratamento: risedronato gastrorresistente (n=1.080), risedronato de liberação imediata (n=1.080) e alendronato (n=14.040). O tempo mediano de seguimento foi de 29 meses para o grupo risedronato gastrorresistente e de 32 meses para os grupos risedronato de liberação imediata e alendronato.

O desfecho primário foi a ocorrência de fraturas osteoporóticas identificadas por registros administrativos, incluindo fraturas em qualquer localização, quadril, pelve, coluna vertebral e punho/braço. Os dados foram reportados para população total, por grupo de idade (≥ 65 anos, ≥ 70 anos) e por grupo de risco por comorbidade. Os autores estimaram razões ajustadas da taxa de incidência (*adjusted Incidence Rate Ratio – aIRR*) utilizando modelos de regressão de Poisson ou binomial negativa, com ajuste para potenciais fatores de confusão, incluindo idade, região geográfica, tipo de plano de saúde, índice de comorbidades de Charlson, histórico prévio de fraturas, comorbidades e uso de medicamentos associados ao risco de fratura. Como desfecho secundário, foi avaliada a persistência ao tratamento por meio de modelos de regressão de Cox, considerando descontinuação uma interrupção superior a 90 dias sem uso de bisfosfonatos orais. O demandante não apresentou os resultados de persistência pois não faz parte da pergunta PICO elaborada. As características do estudo estão descritas no quadro 6.

Quadro 6. Características do estudo de Eisman et al. (2023) (18)

Característica	Descrição
Autor, ano	Eisman et al., 2023
País	Estados Unidos
Fonte de financiamento	Theramex
Desenho do estudo	Estudo observacional retrospectivo baseado em banco de dados administrativo (claims)
População	Mulheres com idade ≥ 60 anos, diagnóstico de osteoporose e pelo menos duas dispensações consecutivas do bisfosfonato de interesse
Intervenção	Risedronato sódico 35 mg de liberação retardada (gastroresistente) (n=1.080)
Comparadores	Risedronato de liberação imediata (n=1.080) e alendronato (n=14.040)
Tempo mediano de seguimento	29 meses (risedronato gastroresistente), 32 meses (risedronato de liberação imediata) e 32 meses (alendronato)

Fonte: adaptado do dossiê do demandante

6.2 Efeitos desejáveis da tecnologia

Eisman JA et al (18)

Os principais resultados do estudo estão apresentados na tabela 1. O risedronato gastroresistente esteve associado à redução estatisticamente significativa do risco de alguns tipos de fraturas quando comparado aos bisfosfonatos de liberação imediata. Os benefícios foram observados principalmente entre mulheres com idade igual ou superior a 70 anos, com redução do risco de qualquer fratura e de fraturas de pelve em comparação ao risedronato de liberação imediata e ao alendronato. Na comparação com o alendronato, também foi observada redução do risco de fraturas de punho/braço. Entretanto, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas para fraturas de quadril ou fraturas vertebrais, desfechos considerados de maior relevância clínica por estarem associados à maior morbimortalidade, perda funcional e utilização de recursos em saúde. O demandante atribuiu os benefícios observados à maior biodisponibilidade da formulação gastroresistente e à possibilidade de administração após a primeira refeição do dia, sem necessidade de jejum, o que potencialmente favoreceria a adesão ao tratamento. Contudo, essa relação não foi demonstrada diretamente pelo estudo incluído. Embora tenha sido observada associação entre o uso do risedronato gastroresistente e menor incidência de algumas fraturas, não foi evidenciada superioridade da formulação em relação à persistência terapêutica, uma vez que as taxas de descontinuação foram elevadas e semelhantes entre os grupos avaliados.

Tabela 1. Principais resultados (mulheres com idade ≥ 70 anos)

Desfecho	Risedronato gastroresistente vs. risedronato de liberação imediata aIRR (IC95%)	Risedronato gastroresistente vs. Alendronato aIRR (IC95%)
Qualquer fratura	0,69 (0,50–0,96) *	0,72 (0,56–0,92) *
Fratura de quadril	0,75 (0,45–1,23)	0,77 (0,51–1,17)
Fratura de pelve	0,24 (0,08–0,68) *	0,36 (0,15–0,84) *
Fratura vertebral	0,75 (0,44–1,29)	0,87 (0,60–1,26)
Fratura de punho/braço	0,81 (0,39–1,65)	0,58 (0,36–0,94) *

Legenda: aIRR = razão ajustada da taxa de incidência (*adjusted Incidence Rate Ratio*); IC95% = intervalo de confiança de 95%; * diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$). Fonte: adaptado do estudo de Eisman et al. 2023 (18)

Os resultados apresentados devem ser interpretados com cautela, considerando que a evidência disponível deriva de um único estudo observacional retrospectivo, baseado em dados administrativos de saúde, suscetível a vieses inerentes ao delineamento, como confusão residual e viés de seleção. Apesar dos ajustes estatísticos realizados pelos autores, variáveis clínicas importantes relacionadas ao risco de fraturas, como densidade mineral óssea, índice de massa corporal, histórico familiar de fraturas osteoporóticas, tabagismo, consumo de álcool, suplementação de cálcio e vitamina D e outros fatores potencialmente associados à escolha do tratamento, não estavam disponíveis na base de dados utilizada. Embora os resultados sugiram potencial benefício do risedronato gastrorresistente na redução de alguns tipos de fraturas, especialmente em mulheres com idade igual ou superior a 70 anos, a interpretação desses achados deve considerar as limitações metodológicas do estudo, a impossibilidade de inferência causal e a ausência de demonstração de benefício estatisticamente significativo para desfechos de maior relevância clínica, como fraturas de quadril e fraturas vertebrais.

6.3 Efeitos indesejáveis da tecnologia

O demandante não abordou estudos que avaliassem a segurança. No estudo observacional de Eisman et al. (2023), utilizado como principal evidência de efetividade, não foram avaliados desfechos de segurança, uma vez que o objetivo do estudo foi comparar a incidência de fraturas e a persistência ao tratamento. Dessa forma, esse estudo não fornece evidências quanto à ocorrência de eventos adversos associados ao risedronato gastrorresistente.

Embora o demandante argumente que a administração após a primeira refeição do dia possa favorecer a tolerabilidade gastrointestinal, não foram apresentados estudos comparativos demonstrando redução da incidência de eventos adversos gastrointestinais em relação às formulações convencionais, tampouco evidências de superioridade em termos de segurança clínica.

Assim, as evidências disponíveis indicam que o risedronato gastrorresistente apresenta um perfil de segurança compatível com o esperado para os bisfosfonatos orais, sem demonstração de benefício adicional em relação ao risedronato de liberação imediata ou ao alendronato quanto à ocorrência de eventos adversos.

6.4 Avaliação do risco de viés

O demandante avaliou o estudo observacional de Eisman et al. (2023) utilizando a ferramenta ROBINS-I e concluiu que o estudo apresentava baixo risco de viés conforme descrito no Apêndice 4. Entretanto, após reavaliação pelo parecerista, considera-se que o estudo apresenta **risco global de viés sério**, em razão das limitações inerentes ao delineamento observacional retrospectivo e das incertezas relacionadas ao controle de fatores de confusão.

No domínio viés devido ao confundimento, o risco foi considerado alto. Embora os autores tenham realizado ajustes para diversas características basais, incluindo idade, comorbidades, histórico de fraturas e uso de medicamentos, importantes variáveis prognósticas relacionadas ao risco de fraturas não estavam disponíveis na base de dados utilizada, como densidade mineral óssea, índice de massa corporal, tabagismo, consumo de álcool, suplementação de cálcio e

vitamina D, atividade física, gravidade da osteoporose e outros fatores clínicos que podem influenciar simultaneamente a escolha do tratamento e a ocorrência dos desfechos. Dessa forma, não é possível excluir a presença de confusão residual.

No domínio viés na seleção dos participantes, o risco foi considerado moderado, uma vez que foram incluídas apenas pacientes com pelo menos duas dispensações consecutivas do medicamento e cobertura contínua do plano de saúde durante o período de acompanhamento. Além disso, os grupos comparadores foram constituídos por estratégias distintas de seleção, podendo introduzir diferenças sistemáticas entre as coortes.

O domínio classificação das intervenções foi considerado de baixo risco, pois a exposição aos medicamentos foi determinada a partir de registros de dispensação farmacêutica, reduzindo a probabilidade de erro na identificação da intervenção recebida.

Para o domínio viés devido a desvios das intervenções pretendidas, o risco também foi considerado baixo, visto que o estudo avaliou a efetividade em condições de prática clínica habitual e não foram identificadas evidências de desvios diferenciais entre os grupos.

No domínio dados faltantes, o risco foi considerado baixo, uma vez que as bases administrativas utilizadas apresentam reduzidas perdas de informação para as variáveis disponíveis. Entretanto, ressalta-se que a ausência de variáveis clínicas relevantes representa uma limitação da fonte de dados e não propriamente perdas de seguimento.

Quanto ao domínio mensuração dos desfechos, o risco foi classificado como moderado, pois as fraturas foram identificadas por códigos administrativo, sem confirmação clínica individual, o que pode resultar em erros de classificação dos eventos. Por fim, o domínio seleção do resultado reportado foi considerado de baixo risco, uma vez que os desfechos avaliados foram previamente definidos e apresentados de forma consistente com os objetivos do estudo.

Considerando que o domínio de confundimento foi classificado como alto, e de acordo com a abordagem preconizada pelo ROBINS-I, a equipe técnica julgou o risco global de viés como alto, indicando que os resultados do estudo devem ser interpretados com cautela.

6.5 Certeza geral das evidências (GRADE)

A certeza das evidências foi avaliada pelo demandante utilizando a ferramenta *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) (20) para os desfechos especificados na PICOS e encontrados nos estudos incluídos. O demandante afirma que, por ter utilizado o ROBINS-I, o estudo observacional "passa a ter qualidade metodológica alta" no GRADE. Essa afirmação é incompleta. O GRADE permite que estudos não randomizados avaliados pelo ROBINS-I iniciem em um nível elevado de certeza apenas quando são comparáveis, em termos de risco de viés, a um ensaio clínico randomizado bem conduzido. Isso não ocorre automaticamente pela simples utilização da ferramenta. No caso de Eisman et al., a presença de confusão residual, viés de seleção e limitações na mensuração dos desfechos justifica o rebaixamento da certeza da evidência.

Quadro 2. Avaliação da Certeza da Evidência elaborada pelo demandante (GRADE)

Certainty assessment							Certainty
Nº dos estudos	Delimitação do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	
Fraturas – versus risedronato de liberação imediata							
1	Estudo observacional	Não grave	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta
Fraturas – versus alendronato							
1	Estudo observacional	Não grave	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta

Fonte: dossiê do demandante

A avaliação GRADE foi realizada também pelo parecerista responsável pela análise crítica e está descrita no Quadro 8.

Quadro 8. Avaliação da certeza da evidência (GRADE) realizada pelo parecerista

Desfecho	Nº de estudos	Risco de viés	Inconsistência	Imprecisão	Viés de publicação	Outras considerações	Certeza da evidência (GRADE)
Qualquer fratura osteoporótica	1 estudo observacional retrospectivo (Eisman et al., 2023)	Grave ¹	Não avaliada ²	Não grave ³	Não avaliado ⁴	Benefício observado principalmente em mulheres com idade ≥70 anos; possibilidade de confundimento residual decorrente da ausência de variáveis clínicas relevantes; estudo financiado pelo fabricante da tecnologia.	⊕⊕○○ Baixa

Nota: ¹ **Risco de viés:** rebaixado em um nível devido ao risco global de viés sério identificado pela ferramenta ROBINS-I. Embora os autores tenham ajustado as análises para diversas covariáveis, permaneceram importantes fatores prognósticos não mensurados, como densidade mineral óssea, índice de massa corporal, tabagismo, consumo de álcool, suplementação de cálcio e vitamina D, entre outros, o que mantém a possibilidade de confundimento residual.² **Inconsistência:** não avaliada, pois apenas um estudo foi incluído na síntese de evidências.³ **Imprecisão:** não rebaixada. O desfecho primário apresentou número elevado de eventos e estimativas relativamente precisas, com intervalos de confiança que sustentam a direção do efeito nas comparações em que houve significância estatística. Apesar de os benefícios terem sido mais evidentes no subgrupo de mulheres ≥70 anos, não se observou amplitude dos intervalos de confiança suficiente para justificar rebaixamento adicional por imprecisão. ⁴ **Viés de publicação:** não avaliado devido à existência de apenas um estudo elegível.

6.6 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

A evidência apresentada pelo demandante sugere potencial benefício do risedronato gastrorresistente na redução do risco de fraturas quando comparado ao risedronato de liberação imediata e ao alendronato, especialmente em mulheres com maior risco de fratura e idade igual ou superior a 70 anos. Entretanto, a certeza dessa evidência é limitada pelas características metodológicas do estudo observacional apresentado, o que reduz a confiança na magnitude do efeito estimado. Além disso, os resultados favoráveis foram observados principalmente para “qualquer fratura”, fraturas de pelve e fraturas de punho/braço, sem demonstração de benefício estatisticamente significativo para fraturas de quadril ou fraturas vertebrais, desfechos de maior relevância clínica.

Em relação aos efeitos indesejáveis, o dossiê não apresentou evidências específicas sobre segurança da tecnologia. O único estudo incluído avaliou desfechos de efetividade (risco de fraturas) e persistência ao tratamento, sem analisar eventos adversos, eventos adversos graves ou descontinuação decorrente de eventos adversos. Dessa forma, não foi possível caracterizar o perfil de segurança comparativo do risedronato gastrorresistente em relação às alternativas terapêuticas disponíveis no SUS. Adicionalmente, não foi observada superioridade do risedronato gastrorresistente quanto à persistência terapêutica, uma vez que as taxas de descontinuação foram elevadas e semelhantes entre os grupos avaliados. O estudo relatou descontinuação de aproximadamente 40% em um ano e 60% em dois anos para os bisfosfonatos orais, sem diferença estatisticamente significativa entre as coortes.

7 EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

7.1 Análise de custo-utilidade

O demandante elaborou uma análise de custo-utilidade norteada pela seguinte questão:

Avaliar a razão de custo-utilidade incremental (RCUI) do risedronato sódico comprimido 35 mg de liberação retardada (gastrorresistente) no tratamento de mulheres com osteoporose e com idade ≥ 70 anos.

O **Quadro 9** apresenta as principais características da avaliação econômica conduzida pelo demandante e a avaliação crítica realizada pelos pareceristas, com base nas Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica, do Ministério da Saúde (22).

Quadro 9. Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante e comentários dos autores

Parâmetro	Especificação	Comentários
Tipo de estudo	Análise de custo-utilidade	Adequado.
Alternativas comparadas (Tecnologia/intervenção X Comparador)	Intervenção: risedronato sódico comprimido 35mg de liberação retardada (gastrorresistente)	Adequado.

	Comparador: risedronato sódico (comprimido revestido) e alendronato de sódio	
População em estudo e Subgrupos	Mulheres com osteoporose e idade ≥ 70 anos.	Adequado.
Desfecho(s) de saúde utilizados	Anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ)	Adequado.
Horizonte temporal, duração do tratamento e duração do efeito	<i>Lifetime</i>	Adequado.
Taxa de desconto	5% para custos e desfechos	Adequado.
Perspectiva da análise	Sistema Único de Saúde	Adequado.
Medidas e quantificação dos desfechos baseados em preferência (utilidades)	os valores de utilidade no modelo não foram derivados do estudo observacional incluído nos parâmetros de efetividade, sendo obtidos de fontes secundárias da literatura internacional (23,24)	Inadequado. O correto seria o demandante fazer ajustes nos valores da utilidade para dados nacionais. O uso de utilidades de outros países pode descaracterizar o cenário brasileiro.
Medidas da efetividade	AVAQ (Anos de Vida Ajustados pela Qualidade)	Adequado.
Estimativa de recursos despendidos e de custos	Custos médicos diretos, relacionados à assistência médica prestada pelo SUS.	Adequado
Unidade monetária utilizada, data e taxa da conversão cambial (se aplicável)	Unidade monetária utilizada: real.	Adequado.
Método de modelagem	Modelo de Markov com ciclos anuais.	Adequado
Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio	Análise de sensibilidade determinística e análise de sensibilidade probabilística – Método de Monte Carlo.	Adequado

O demandante desenvolveu uma análise de custo-utilidade na perspectiva do SUS utilizando um modelo de Markov com sete estados de saúde. O modelo simula o percurso clínico esperado de pacientes com osteoporose ao longo do tempo, incorporando risco de novos eventos e morbimortalidade associada. No modelo proposto os pacientes iniciam a simulação no estado de saúde “Paciente sem fratura com osteoporose”. O modelo elaborado contempla quatro categorias de fraturas mutuamente excludentes: fratura de quadril, fratura de punho/braço, fratura de pelve e fratura vertebral. Esses estados de saúde são interconectados, permitindo a ocorrência sequencial de múltiplas fraturas ao longo do horizonte temporal analisado para cada indivíduo. Dessa forma, o indivíduo que sofre uma fratura pode permanecer no mesmo estado, sofrendo uma nova fratura no mesmo local ou transitar para outras fraturas entre as diferentes possibilidades previstas no modelo. Foram incluídas duas categorias de mortalidade no modelo.

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

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

complicações relacionadas às fraturas osteoporóticas. A estrutura do modelo proposto pelo demandante está descrita na Figura 3.

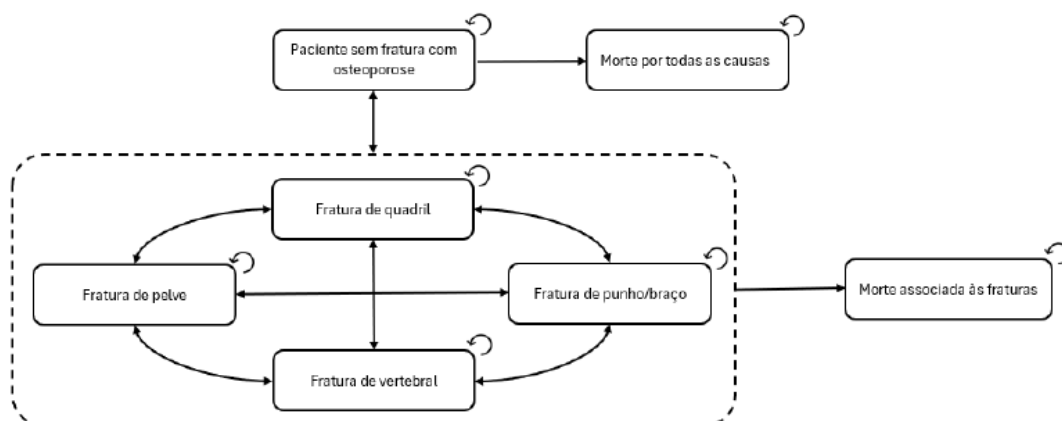


Figura 3. Estrutura do modelo elaborado pelo demandante

7.1.1 Pressupostos do modelo

O modelo econômico adotou simplificações estruturais que podem influenciar as estimativas de custo-efetividade da tecnologia avaliada. Entre os principais pressupostos, destaca-se a manutenção de um risco constante de fratura ao longo do horizonte temporal, sem considerar o aumento progressivo do risco decorrente da ocorrência de fraturas prévias, aspecto a ser considerado na história natural da osteoporose. Além disso, o modelo restringe a ocorrência de apenas uma fratura por ciclo anual e não contempla a possibilidade de fraturas concomitantes em diferentes sítios anatômicos. Embora tais pressupostos simplifiquem a estrutura analítica e reduzam a complexidade computacional do modelo, eles podem não representar adequadamente a evolução clínica da doença, especialmente em pacientes com maior risco de eventos recorrentes. O demandante argumenta que essas simplificações possuem caráter conservador por reduzirem o benefício potencial da tecnologia avaliada. Entretanto, essa afirmação não foi sustentada por análises específicas que demonstrassem a direção e a magnitude do impacto desses pressupostos sobre os resultados do modelo, constituindo uma fonte de incerteza da avaliação econômica.

7.1.2 Parâmetros de efetividade

Os dados de efetividade considerados no modelo correspondem às probabilidades anuais de ocorrência de fraturas por tipo de fratura. Os valores foram obtidos do estudo observacional retrospectivo incluído no parecer técnico científico (18) e estão apresentados na Tabela 2.

Tabela 2. Probabilidade anual de fraturas por tipo de tratamento utilizada no modelo econômico

Tratamento	Fratura de quadril	Fratura de pelve	Fratura vertebral	Fratura de punho/braço
Risedronato de liberação retardada (GR)	2,22%	0,43%	3,09%	1,44%
Risedronato de liberação imediata (IR)	2,94%	1,26%	4,13%	2,17%
Alendronato	3,12%	1,18%	3,98%	2,59%

Fonte: adaptado do dossiê do demandante

Analisando criticamente, todas as probabilidades de fratura utilizadas no modelo econômico derivam do mesmo estudo retrospectivo, com limitações inerentes ao delineamento. Assim, toda a análise de custo-utilidade depende da validade dessa única fonte. Caso a magnitude do efeito esteja superestimada, todo o modelo econômico torna-se otimista.

7.1.3 Utilidades

No modelo realizado pelo demandante os valores de utilidade utilizados foram obtidos a partir de dados da literatura e aplicados a cada estado de saúde. Para o estado basal, caracterizado por pacientes com osteoporose sem ocorrência de fratura, foi atribuída utilidade de 0,86, conforme estimado por Abimanyi-Ochom *et al.*, 2015 (23), refletindo o nível médio de qualidade de vida nessa população. Para os estados de saúde por tipo de fratura, as utilidades foram obtidas a partir de Svedbom *et al.*, 2018 (24), sendo atribuídos valores de 0,55 para fratura de quadril, 0,68 para fratura vertebral e 0,83 para fratura de punho/braço. Para fratura de pelve, devido à ausência de estimativas específicas robustas, o demandante assumiu um valor equivalente ao observado para fratura de quadril (0,55), considerando similaridade clínica e funcional entre os eventos.

Analisando criticamente, os valores de utilidade no modelo não foram derivados do estudo observacional incluído nos parâmetros de efetividade, sendo obtidos de fontes secundárias da literatura internacional. Com isso, há incerteza quanto à representatividade desses valores de utilidade para pacientes brasileiros tratados no SUS, especialmente considerando diferenças no manejo clínico, no acesso a suporte hospitalar e no perfil sociodemográfico.

7.1.4 Mortalidade

O modelo considerou duas probabilidades distintas de mortalidade. Para pacientes sem ocorrência de fraturas, foram utilizadas as probabilidades de óbito da população feminina brasileira, conforme as Tábuas de Mortalidade do IBGE de 2024 (25).

A utilização de tábuas nacionais de mortalidade é consistente com as recomendações metodológicas para avaliações econômicas conduzidas na perspectiva do SUS. Para estimar a mortalidade após fraturas osteoporóticas, o modelo aplicou um risco relativo de mortalidade de 2,47(2.38-2.56), obtido de um estudo observacional de base populacional realizado na província de Ontário, Canadá, que avaliou a mortalidade em idosos após fraturas por fragilidade (26).

7.2 Parâmetros Econômicos

7.2.1 Custos dos medicamentos

Os custos dos medicamentos comparadores foram estimados a partir dos menores preços de aquisição registrados no Banco de Preços em Saúde (BPS), utilizando como referência os valores disponíveis na base SIASG. Para o risedronato de liberação imediata, foi considerado o custo unitário de R\$ 1,23 por comprimido, enquanto, para o alendronato, o valor adotado foi de R\$ 0,10 por comprimido. Para o risedronato de liberação retardada, o demandante considerou o preço proposto para incorporação ao SUS de R\$ 79,22 por embalagem contendo quatro comprimidos, correspondente a um custo unitário de R\$ 19,81 por comprimido (Tabela 3). Segundo o dossiê, esse valor representa um desconto de 48,66% em relação ao Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) com alíquota de ICMS de 18% (17).

Tabela 3. Custos anuais dos tratamentos considerados na análise econômica

Tratamento	Quantidade anual (comprimidos)	Custo unitário (R\$)	Custo anual (R\$)
Risedronato de liberação retardada (GR)	52	19,81	1.029,86
Risedronato de liberação imediata (IR)	52	1,23	63,96
Alendronato	52	0,10	5,20

Fonte: adaptado do dossiê do demandante

7.2.2 Custos por estados de saúde

Os custos de acompanhamento e manejo das fraturas foram estimados por microcusteio, contemplando despesas médicas diretas relacionadas ao tratamento, internação, reabilitação e cuidados subsequentes. Segundo o demandante, os valores adotados são consistentes com estimativas previamente publicadas na literatura nacional. Em razão da defasagem entre os valores de remuneração do SUS e os custos reais da assistência, foi aplicado um fator de correção de 2,8 sobre os custos estimados e estão apresentados na tabela 4. O detalhamento do microcusteio foi apresentado no Anexo 7 do dossiê do demandante.

Tabela 4. Custos de manejo dos pacientes por estado de saúde

Estado de saúde	Custo (R\$)
Paciente sem fratura	491,68
Fratura vertebral	24.670,24
Fratura de quadril	19.968,72
Fratura de punho/braço	6.639,49
Fratura de pelve	19.968,72

Fonte: adaptado do dossiê do demandante

7.3 Análise de Sensibilidade

A incerteza dos parâmetros do modelo foi explorada por meio de análises de sensibilidade determinística e probabilística. Na análise determinística univariada, os principais parâmetros foram avaliados individualmente para verificar sua influência sobre a razão de custo-utilidade incremental (RCUI). Na análise probabilística, foram atribuídas distribuições de probabilidade aos parâmetros do modelo e realizadas 1.000 simulações de Monte Carlo de segunda ordem, permitindo avaliar a variabilidade conjunta das estimativas. Os resultados foram apresentados por meio de gráficos de dispersão no plano de custo-utilidade. As análises foram desenvolvidas em planilhas do Microsoft Excel®, utilizando programação em Visual Basic for Applications (VBA).

7.4 Resultados

Os resultados da análise de custo-utilidade realizada pelo demandante estão descritos na tabela 5 e 6 abaixo:

Tabela 5. Resultados da análise de custo-utilidade: risedronato de liberação retardada versus risedronato de liberação imediata

Parâmetro	Risedronato de liberação retardada	Risedronato de liberação imediata	Incremento
Custo total por paciente (R\$)	28.131,16	24.391,21	3.739,95
AVAQ por paciente	8,6995	8,5249	0,1747
RCUI (R\$/AVAQ ganho)	–	–	21.410,59

Legenda: AVAQ = anos de vida ajustados pela qualidade; RCUI = razão de custo-utilidade incremental. Fonte: Adaptado do dossiê submetido pelo demandante.

Na comparação entre o risedronato de liberação retardada e o risedronato de liberação imediata, o modelo estimou que a tecnologia proposta esteve associada a maiores custos e melhores desfechos em saúde. O custo acumulado por paciente ao longo do horizonte temporal foi estimado em R\$ 28.131,16 para o risedronato de liberação retardada e em R\$ 24.391,21 para o risedronato de liberação imediata, correspondendo a um custo incremental de R\$ 3.739,95 por paciente. Em relação aos desfechos de efetividade, o modelo estimou 8,6995 anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ) para o risedronato de liberação retardada e 8,5249 AVAQ para o risedronato de liberação imediata, resultando em um ganho incremental de 0,1747 AVAQ por paciente. Com base nesses resultados, a RCUI foi estimada em R\$ 21.410,59 por AVAQ ganho. O demandante interpreta esse resultado como indicativo de custo-efetividade da tecnologia frente ao risedronato de liberação imediata, considerando o limiar adotado na análise. Entretanto, essa estimativa deve ser interpretada à luz das incertezas identificadas na avaliação econômica, especialmente aquelas relacionadas às estimativas de efetividade clínica e aos pressupostos estruturais do modelo, que podem influenciar os resultados de custo-utilidade.

Tabela 6. Resultados da análise de custo-utilidade: risedronato de liberação retardada versus alendronato

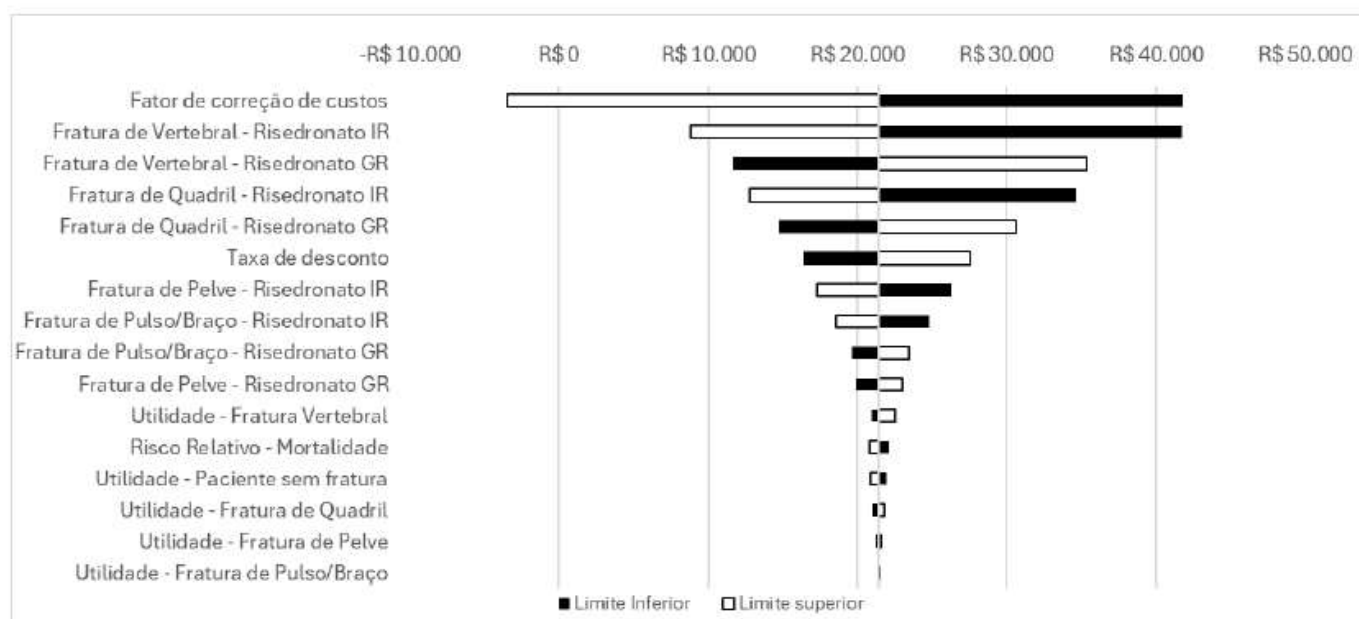
Parâmetro	Risedronato de liberação retardada	Alendronato	Incremento
Custo total por paciente (R\$)	28.131,16	23.907,05	4.224,10
AVAQ por paciente	8,6995	8,5116	0,1880
RCUI (R\$/AVAQ ganho)	–	–	22.468,62

Legenda: AVAQ = anos de vida ajustados pela qualidade; RCUI = razão de custo-utilidade incremental. Fonte: Adaptado do dossiê submetido pelo demandante.

Na comparação entre o risedronato de liberação retardada e o alendronato, o modelo estimou que a tecnologia proposta esteve associada a maiores custos e melhores desfechos em saúde. O custo total acumulado por paciente ao longo do horizonte temporal foi de R\$ 28.131,16 para o risedronato de liberação retardada e de R\$ 23.907,05 para o alendronato, correspondendo a um custo incremental de R\$ 4.224,10 por paciente. Em relação aos desfechos de efetividade, o modelo estimou 8,6995 anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ) para o risedronato de liberação retardada e 8,5116 AVAQ para o alendronato, resultando em um ganho incremental de 0,1880 AVAQ por paciente. A partir dessas estimativas, RCUI foi estimada em R\$ 22.468,62 por AVAQ ganho. O demandante interpreta esse resultado como indicativo de custo-efetividade do risedronato de liberação retardada em comparação ao alendronato, considerando o limiar de custo-efetividade adotado na análise. Entretanto, essa estimativa deve ser interpretada com cautela, uma vez que os resultados da avaliação econômica dependem das estimativas de efetividade provenientes de um único estudo observacional e de pressupostos estruturais do modelo, os quais representam importantes fontes de incerteza.

7.4.1 Análise de sensibilidade determinística (ASD)

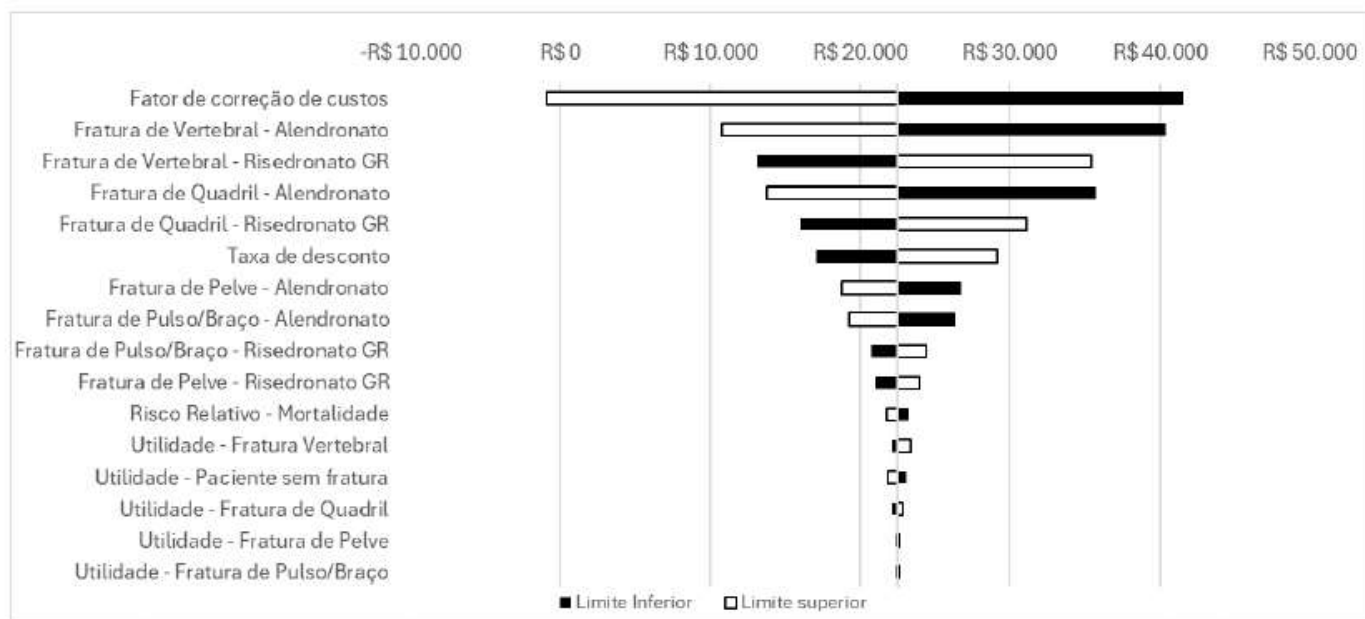
Os resultados da ASD para a comparação de risedronato de liberação retardada vs. risedronato de liberação imediata estão apresentados na Figura 4.



Fonte: adaptação do dossiê do demandante

Figura 4. Diagrama de tornado – risedronato de liberação retardada vs. risedronato de liberação imediata

A ASD univariada indicou que os resultados da avaliação econômica são mais sensíveis às variações dos parâmetros relacionados aos custos e à efetividade clínica do tratamento. O fator de correção aplicado aos custos de manejo das fraturas foi o parâmetro que exerceu maior influência sobre a razão de custo-utilidade incremental (RCUI), seguido pelas probabilidades de fratura vertebral e de quadril associadas ao risedronato de liberação imediata e ao risedronato de liberação retardada, bem como pela taxa de desconto. Em contrapartida, os parâmetros relacionados às probabilidades de fraturas de pelve e de fratura de punho/braço, às utilidades dos estados de saúde e ao risco relativo de mortalidade apresentaram menor impacto sobre os resultados do modelo. De forma geral, a análise sugere que a incerteza da avaliação econômica está concentrada principalmente nas estimativas de efetividade clínica e nos custos atribuídos ao manejo das fraturas.



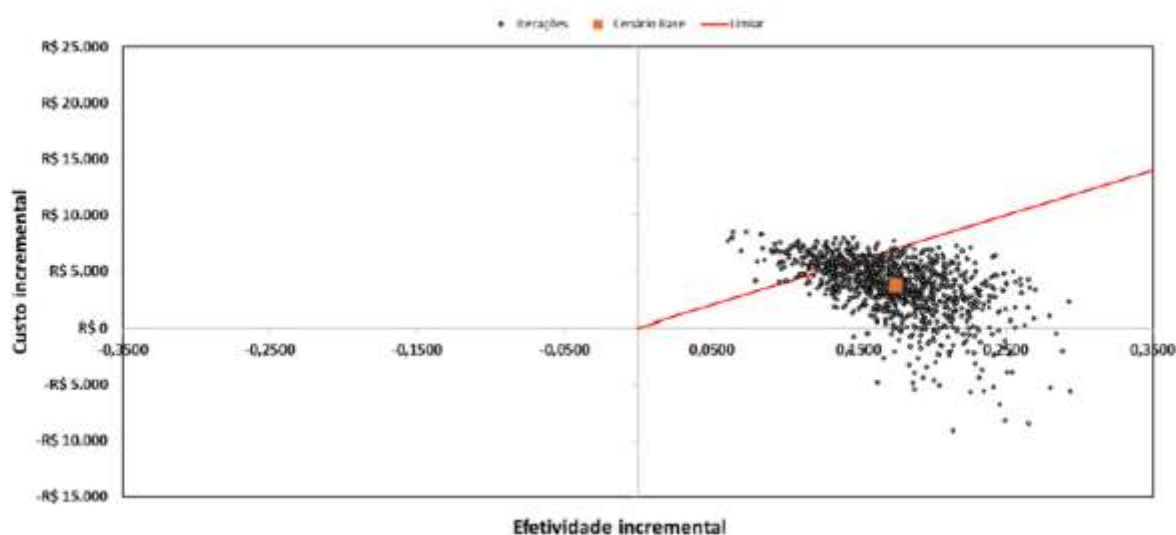
Fonte: adaptação do dossiê do demandante

Figura 5. Diagrama de tornado – risedronato de liberação retardada vs. alendronato

A análise de sensibilidade determinística univariada indicou que os resultados da avaliação econômica são mais sensíveis às variações dos parâmetros relacionados aos custos e à efetividade clínica do risedronato de liberação retardada e do alendronato conforme apresentado na Figura 5. O fator de correção aplicado aos custos de manejo das fraturas foi o parâmetro que apresentou maior influência sobre a razão de custo-utilidade incremental (RCUI), seguido pelas probabilidades de ocorrência de fraturas vertebrais e de quadril associadas às duas tecnologias avaliadas e pela taxa de desconto. Em contrapartida, as probabilidades de fraturas de pelve e de punho/braço, bem como as utilidades dos estados de saúde e o risco relativo de mortalidade, apresentaram influência limitada sobre os resultados do modelo. Esses achados sugerem que a maior parte da incerteza está concentrada nas estimativas de efetividade clínica e nos custos atribuídos ao manejo das fraturas.

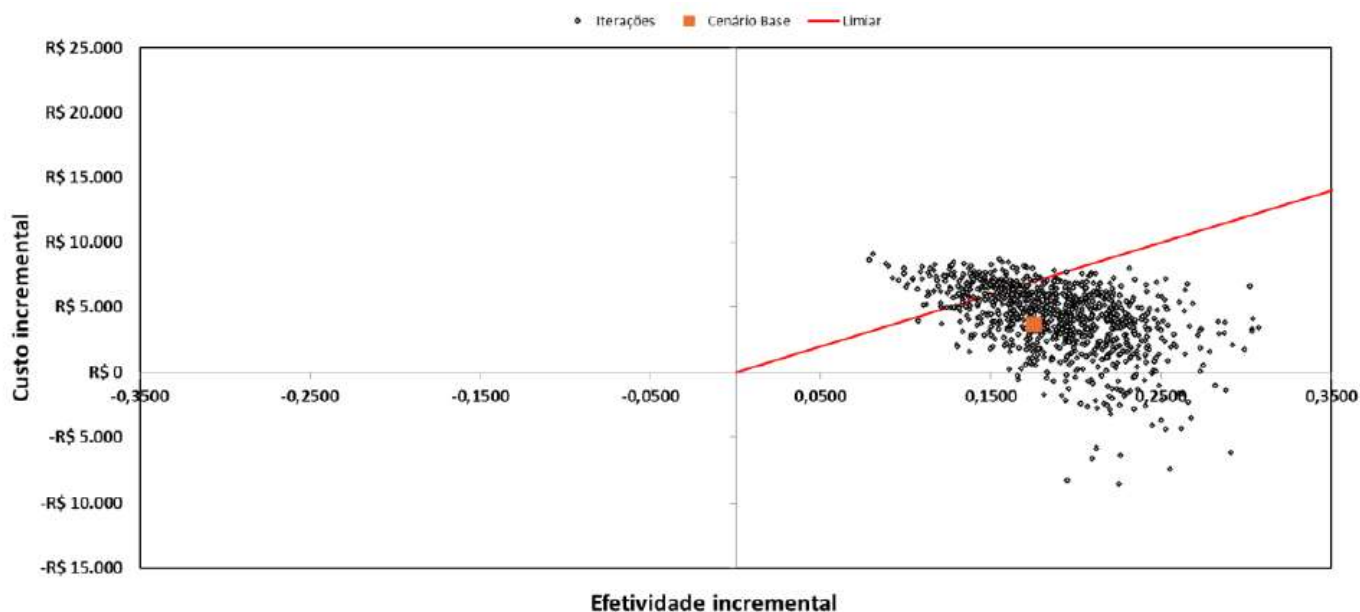
7.4.2 Análise de sensibilidade probabilística (ASP)

A ASP, apresentada na Figura 6, indicou que a maior parte das simulações (91,8%) foi distribuída no quadrante de maior efetividade e maior custo em relação ao comparador, enquanto 8,2% das iterações foram observadas no quadrante correspondente a maior efetividade e menor custo. Não foram registradas simulações nos quadrantes que representam menor efetividade da tecnologia avaliada. O caso-base permaneceu no quadrante de maior custo e maior efetividade, e a distribuição das simulações demonstrou dispersão moderada em torno da estimativa central. Em relação ao limiar de disposição a pagar adotado pelo demandante (R\$ 40.000 por AVAQ), 17,5% das simulações apresentaram razões de custo-utilidade incrementais superiores a esse valor. Esses resultados indicam que, embora a maior parte das iterações permaneça abaixo do limiar considerado, existe incerteza quanto à custo - efetividade da tecnologia em parte dos cenários simulados.



Fonte: dossiê do demandante

Figura 6. Resultados da ASP entre risedronato de liberação retardada vs. risedronato de liberação imediata



Fonte: dossiê do demandante

Figura 7. Resultados da ASP entre risedronato de liberação retardada vs. Alendronato

A análise de sensibilidade probabilística, apresentada na Figura 7, demonstrou que a maior parte das simulações (93,1%) foi distribuída no quadrante correspondente a maior efetividade e maior custo em relação ao comparador, enquanto 6,9% das iterações situaram-se no quadrante de maior efetividade e menor custo. Não foram observadas simulações nos quadrantes que representam menor efetividade da tecnologia avaliada. O caso-base permaneceu no quadrante de maior custo e maior efetividade, sendo compatível com a distribuição das simulações obtidas. Em relação ao limiar de disposição a pagar adotado pelo demandante (R\$ 40.000 por AVAQ), 18,0% das simulações apresentaram razões de custo-utilidade incremental superiores a esse valor. Esses resultados indicam que, embora a maior parte das iterações permaneça abaixo do limiar considerado, persiste incerteza quanto à custo-efetividade da tecnologia em uma parcela dos cenários simulados. Além disso, a análise probabilística avalia apenas a incerteza associada aos parâmetros do modelo.

A análise de custo-utilidade apresentada no dossiê comparou o risedronato de liberação retardada com o risedronato de liberação imediata e o alendronato para o tratamento de mulheres com osteoporose e idade igual ou superior a 70 anos, sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS). O modelo adotado foi do tipo Markov, com horizonte temporal ao longo da vida, ciclos anuais e desconto de 5% para custos e desfechos, em conformidade com as Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde.

Apesar de a estrutura geral do modelo seja compatível com avaliações econômicas em osteoporose, foram identificadas limitações que aumentam a incerteza dos resultados. A principal limitação refere-se às estimativas de efetividade clínica utilizadas no modelo. As probabilidades de fratura para as tecnologias comparadas foram obtidas a partir de um único estudo observacional retrospectivo. Dessa forma, todo o modelo econômico depende de uma única fonte de evidência, suscetível a vieses inerentes a estudos não randomizados, como confundimento residual e diferenças prognósticas entre os grupos comparados. Considerando que as reduções de fraturas representam o principal

determinante dos ganhos em qualidade de vida e da economia de custos, qualquer incerteza na magnitude desse efeito repercute diretamente sobre os resultados da análise de custo-utilidade.

Outra limitação importante refere-se à estrutura do modelo. Foi assumido que o risco de fratura permanece constante ao longo de todo o horizonte temporal, sem considerar o aumento do risco associado ao histórico de fraturas prévias. Além disso, o modelo restringe a ocorrência de apenas uma fratura por ciclo anual e não permite fraturas concomitantes em diferentes sítios anatômicos. Embora essas simplificações reduzam a complexidade analítica, elas não representam integralmente a evolução clínica da osteoporose, doença caracterizada pelo aumento progressivo do risco de novos eventos após a ocorrência da primeira fratura.

O demandante afirma que essas simplificações possuem caráter conservador por reduzirem o benefício potencial da tecnologia avaliada. Entretanto, essa afirmação não foi acompanhada de análises específicas que demonstrassem o impacto desses pressupostos sobre os resultados econômicos. Assim, permanecem incertas a direção e a magnitude do efeito dessas escolhas estruturais nas estimativas de custo-efetividade.

Apesar da realização de análises sensibilidade determinística e probabilística, não foram explorados cenários estruturais alternativos capazes de avaliar o impacto das principais hipóteses do modelo, como diferentes riscos de recorrência de fraturas, ocorrência de eventos múltiplos ou redução do efeito clínico ao longo do tempo. A ausência dessas análises limita a avaliação da robustez dos resultados frente às incertezas estruturais identificadas.

Embora a razão de custo-utilidade incremental estimada permaneça abaixo do limiar adotado pelo demandante, esse resultado deve ser interpretado com cautela, uma vez que depende diretamente das estimativas de efetividade provenientes de um único estudo observacional e de pressupostos estruturais simplificados. Assim, a incerteza clínica observada se propaga para a avaliação econômica, reduzindo a confiança nas estimativas de custo-utilidade apresentadas.

7.5. Impacto orçamentário

O demandante elaborou uma análise de impacto orçamentário (AIO) do risedronato sódico de liberação retardada (gastrorresistente) no tratamento de mulheres com osteoporose e com idade ≥ 70 anos.

Parâmetros utilizados na AIO estão no Quadro 10 a seguir.

Quadro 10. Parâmetros do modelo de impacto orçamentário e comentários da análise crítica.

Parâmetro	Abordagem	Comentário
Intervenção	risedronato sódico comprimido 35mg de liberação retardada (gastrorresistente)	Adequado.
Comparador	risedronato sódico liberação imediata e alendronato de sódio	Adequado.
População-alvo e subgrupo	Mulheres com osteoporose e idade ≥ 70 anos.	Adequado.
Cenários	O modelo foi baseado na comparação do cenário atual e foi sendo simulado o aumento da taxa de difusão frente à incorporação do risedronato de liberação retardada.	Adequado.

População elegível	O demandante estimou a população elegível a partir de demanda epidemiológica. A população inicia com o número de mulheres de idade ≥ 70 anos reportado pelo IBGE e em seguida foi aplicado um valor de 2,4%, referente ao percentual de mulheres idosas que possuem osteoporose e utilizam o SUS.	Parcialmente adequado. Seria importante o demandante apresentar uma análise por demanda aferida considerando os dados do SUS.
Custos e recursos	Os custos utilizados no modelo foram extraídos do modelo de custo-utilidade.	Adequado.
Perspectiva	SUS	Adequado.
Horizonte temporal	5 anos	Adequado.
Resultados	Impacto orçamentário = cenário proposto - referência	Adequado.
Análise de sensibilidade	Apenas análises de cenários de difusão	Parcialmente adequado. Poderia ter feito análises de sensibilidade considerando a população.

O demandante apresentou uma análise de impacto orçamentário na perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS), considerando horizonte temporal de cinco anos, em conformidade com as Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde. A análise comparou o cenário atual, composto pelo uso de alendronato e risedronato de liberação imediata, com um cenário projetado de incorporação do risedronato de liberação retardada, assumindo substituição gradual das tecnologias atualmente disponíveis.

A população elegível foi estimada a partir de dados epidemiológicos nacionais, combinados com critérios clínicos relacionados ao diagnóstico e ao tratamento da osteoporose. Embora a metodologia empregada seja compatível com a realização de análises de impacto orçamentário, as estimativas populacionais dependem de sucessivas premissas referentes à prevalência da doença, proporção de pacientes diagnosticados, elegibilidade ao tratamento e utilização dos medicamentos. A população foi estimada a partir do número de mulheres com idade igual ou superior a 70 anos, conforme projeções do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Sobre essa população foi aplicado um percentual de 2,4%, correspondente à estimativa de mulheres com osteoporose atendidas pelo Sistema Único de Saúde (SUS). Segundo o demandante, esse parâmetro foi utilizado em avaliação anterior da Conitec e baseia-se na identificação de usuários com osteoporose cadastrados no Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF), a partir de dados da Sala Aberta de Inteligência em Saúde. Esses valores estão descritos na Tabela 7(27).

Tabela 7. Número estimado de novos pacientes anuais iniciando tratamento

Parâmetro	2026	2027	2028	2029	2030
Mulheres com idade ≥ 70 anos	9.681.786	10.100.032	10.532.605	10.980.494	11.443.745
Proporção de mulheres com osteoporose atendidas pelo SUS	2,4%	2,4%	2,4%	2,4%	2,4%
População elegível estimada	232.363	242.401	252.783	263.532	274.650

Fonte: Adaptado do dossiê submetido pelo demandante, com base em projeções populacionais do IBGE e na estimativa de mulheres com osteoporose atendidas pelo SUS.

Os custos utilizados na análise de impacto orçamentário foram obtidos a partir da avaliação de custo-utilidade, realizada pelo demandante. Foram considerados os custos do tratamento farmacológico e os custos relacionados ao acompanhamento clínico e ao manejo das fraturas osteoporóticas, incorporando os efeitos estimados da tecnologia sobre a ocorrência desses eventos. Assim, as diferenças de custos entre os cenários refletem tanto o maior custo de aquisição

do risedronato de liberação retardada quanto a economia potencial decorrente da redução de fraturas estimada no modelo. Os custos anuais por paciente utilizados na análise de impacto orçamentário estão apresentados na Tabela 8.

Tabela 8. Custos de tratamento utilizados no impacto orçamentário

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

Fonte: adaptado do dossiê do demandante

Market-share: Para estimar a utilização dos medicamentos no cenário de referência, o demandante assumiu que o alendronato representa **85%** do mercado de bisfosfonatos orais utilizados no SUS, enquanto o risedronato de liberação imediata corresponde aos **15%** restantes. No cenário de incorporação, foi projetada a introdução gradual do risedronato de liberação retardada, com participação inicial de **5%** no primeiro ano e incremento anual de cinco pontos percentuais, alcançando **25%** ao final do horizonte temporal. O aumento da participação da nova tecnologia foi acompanhado por redução proporcional da participação do alendronato e do risedronato de liberação imediata, assumindo substituição progressiva das alternativas terapêuticas atualmente disponíveis no SUS e estão apresentados na Tabela 9.

Tabela 9. Market-share do cenário proposto

Ano	Risedronato de liberação retardada	Risedronato de liberação imediata	Alendronato
2026	5,0%	14,25%	80,75%
2027	10,0%	13,50%	76,50%
2028	15,0%	12,75%	72,25%
2029	20,0%	12,00%	68,00%
2030	25,0%	11,25%	63,75%

Fonte: adaptado do dossiê do demandante

Resultados:

Com base no número de pacientes elegíveis e as taxas de difusão, foi possível calcular o número de pacientes iniciando tratamento com cada terapia a cada ano. A partir disso e dos custos de tratamento apresentados, calculou-se o impacto orçamentário em cada cenário, assim como o impacto orçamentário incremental descrito na Tabela 10.

Tabela 10. Resultados do impacto orçamentário

Cenário	2026	2027	2028	2029	2030	Total (5 anos)
Cenário de referência	340.202.490	571.991.494	584.987.786	597.488.414	609.225.765	2.703.895.949
Cenário com incorporação	348.032.712	581.918.491	599.370.785	616.935.733	634.475.927	2.780.733.647
Impacto orçamentário incremental	7.830.222	9.926.996	14.382.999	19.447.319	25.250.162	76.837.698

Fonte: adaptado do dossiê do demandante

No cenário de referência, correspondente à manutenção das tecnologias atualmente utilizadas no SUS, o gasto acumulado estimado ao longo de cinco anos foi de aproximadamente R\$ 2,70 bilhões. No cenário com incorporação do risedronato de liberação retardada, o custo total projetado alcançou R\$ 2,78 bilhões no mesmo período. Como resultado, a incorporação da tecnologia foi associada a um impacto orçamentário incremental acumulado de R\$ 76,8 milhões em cinco anos. Observou-se aumento progressivo do impacto incremental ao longo do horizonte temporal, passando de R\$ 7,8 milhões no primeiro ano para R\$ 25,3 milhões no quinto ano. Esse comportamento reflete o crescimento simultâneo da população elegível e da participação de mercado atribuída à tecnologia incorporada no modelo conforme descrito na Tabela 10.

Análise de cenários

Para avaliar a influência das premissas de incorporação da tecnologia sobre os resultados do impacto orçamentário, o demandante realizou análises de cenários, variando exclusivamente a participação de mercado (*market share*) do risedronato de liberação retardada, mantendo inalterados os demais parâmetros do modelo. No cenário de difusão moderada, foi considerada participação inicial de 20% no primeiro ano de incorporação, com incremento de 10 pontos percentuais ao ano, atingindo 60% ao final do horizonte temporal de cinco anos. No cenário de difusão acelerada, assumiu-se participação inicial de 40% no primeiro ano, com aumento anual de 15 pontos percentuais, alcançando substituição completa dos comparadores (100% de participação de mercado) no quinto ano da análise. Esses cenários foram utilizados para explorar o impacto de diferentes velocidades de adoção da tecnologia sobre as estimativas de impacto orçamentário, considerando níveis crescentes de incorporação ao longo do horizonte temporal. Os resultados da análise estão apresentados nas Tabelas 11 e 12.

Tabela 11. Resultados da análise de impacto orçamentário – cenário de difusão moderada

Cenário	2026	2027	2028	2029	2030	Total (5 anos)
Cenário de referência	340.202.490	571.991.494	584.987.786	597.488.414	609.225.765	2.703.895.949
Cenário com incorporação	371.523.379	589.874.882	612.805.166	637.186.599	663.215.231	2.874.605.257
Impacto orçamentário incremental	31.320.889	17.883.388	27.817.380	39.698.185	53.989.466	170.709.308

Fonte: adaptado do dossiê do demandante

Tabela 12. Resultados da análise de impacto orçamentário – cenário de difusão acelerada

Cenário	2026	2027	2028	2029	2030	Total (5 anos)
Cenário de referência	340.202.490	571.991.494	584.987.786	597.488.414	609.225.765	2.703.895.949
Cenário com incorporação	402.844.267	601.535.090	630.106.084	661.499.948	696.253.763	2.992.239.151
Impacto orçamentário incremental	62.641.778	29.543.595	45.118.298	64.011.534	87.027.997	288.343.202

Fonte: adaptado do dossiê do demandante

Na análise de cenários, o aumento da participação de mercado do risedronato de liberação retardada resultou em incremento progressivo do impacto orçamentário em relação ao cenário de referência. No cenário de difusão

moderada, o impacto incremental acumulado foi estimado em R\$ 170,7 milhões ao longo de cinco anos. No cenário de difusão acelerada, o impacto acumulado atingiu R\$ 288,3 milhões no mesmo período.

Embora essas análises permitam avaliar o efeito de diferentes velocidades de incorporação da tecnologia, elas se restringem à variação da participação de mercado. Não foram exploradas outras fontes relevantes de incerteza, como diferentes estimativas da população elegível, variações no preço da tecnologia, custos de manejo das fraturas ou parâmetros de efetividade clínica. Dessa forma, a avaliação da robustez das estimativas de impacto orçamentário permanece limitada.

7.5.1 Análise crítica do impacto orçamentário

A análise de impacto orçamentário conduzida pelo demandante tem a estrutura metodológica da análise alinhada às recomendações das Diretrizes Metodológicas de Análise de Impacto Orçamentário do Ministério da Saúde. Contudo, as estimativas apresentadas permanecem dependentes de pressupostos relacionados à população elegível, à velocidade de incorporação da tecnologia e às estimativas de efetividade clínica utilizadas na avaliação econômica, as quais foram derivadas de um único estudo observacional retrospectivo. Essas limitações introduzem incertezas relevantes nas projeções de impacto financeiro e devem ser consideradas na interpretação dos resultados e na tomada de decisão sobre a incorporação da tecnologia no SUS. Assim, os resultados devem ser interpretados com cautela e considerados no contexto das incertezas associadas à evidência clínica disponível e aos pressupostos adotados na análise.

7.5.2 Impacto orçamentário por demanda aferida

Com o objetivo de complementar a análise de impacto orçamentário baseada na população elegível, foi realizada internamente uma estimativa fundamentada na demanda aferida, utilizando informações disponibilizadas pela Coordenação-Geral do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CGCEAF/DAF/MS) (28). Essa abordagem busca estimar o impacto financeiro da incorporação da tecnologia a partir da utilização efetivamente observada no Sistema Único de Saúde (SUS), reduzindo a dependência de pressupostos epidemiológicos e aproximando a análise da demanda assistencial registrada nos sistemas oficiais de informação.

Segundo informações encaminhadas pela área técnica responsável pelo Componente Especializado da Assistência Farmacêutica, o risedronato sódico 35 mg integra o Grupo 2 do CEAF, sendo seu financiamento, aquisição e dispensação de responsabilidade das Secretarias Estaduais de Saúde e do Distrito Federal. Além disso, o medicamento encontra-se contemplado no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Osteoporose vigente (5), na apresentação de comprimido de 35 mg. O alendronato, por sua vez, é disponibilizado no âmbito do Componente Básico da Assistência Farmacêutica e, portanto, não integra a mesma estratégia de financiamento do CEAF.

Para subsidiar a estimativa da demanda futura, a CGCEAF apresentou análise da série histórica de utilização do risedronato sódico entre 2020 e 2025, bem como projeções para o período de 2026 a 2030, elaboradas a partir de modelo de suavização exponencial (ETS), com intervalo de confiança de 95%. As projeções indicam manutenção da demanda pelo

medicamento ao longo do horizonte temporal, com discreta redução na quantidade de comprimidos aprovados e crescimento gradual do número de pacientes em tratamento, sem expectativa de alterações abruptas no padrão de utilização. Considerando que essas estimativas são baseadas em dados administrativos do SUS, a análise por demanda aferida constitui uma abordagem complementar à estimativa epidemiológica apresentada pelo demandante, permitindo avaliar o impacto orçamentário da incorporação da tecnologia a partir da utilização observada na prática assistencial do sistema público de saúde. Os dados referentes ao número de pacientes estão descritos na Tabela 13.

Tabela 13. Número de pacientes em uso de risedronato sódico 35 mg no SUS, segundo dados observados e projeção para o período de 2020 a 2030

Indicador	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026*	2027*	2028*	2029*	2030*
Número de pacientes	18.702	18.173	18.653	18.803	21.407	21.508	22.348	23.122	23.896	24.670	25.443

Fonte: Adaptado da Coordenação-Geral do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CGCEAF/DAF/MS), com base em dados do Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS (SIA/SUS). *Valores projetados por modelo de suavização exponencial (ETS), com intervalo de confiança de 95%.

A partir do número de pacientes em uso de risedronato foi realizada uma análise de custo considerando que todos esses pacientes passariam a usar o risedronato gastrorresistente. O resultado está descrito na Tabela 14.

Tabela 14. Custo de tratamento com risedronato de liberação retardada pela população

Indicador	2026*	2027*	2028*	2029*	2030*
Custo de tratamento com risedronato de liberação retardada	R\$ 47.781.589	R\$ 63.086,527	R\$ 63.905.790	R\$ 64.541.407	R\$ 64.952.926

8 RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

Foram realizadas buscas em julho de 2026 por avaliações do risedronato sódico 35 mg de liberação retardada em relação às avaliações internacionais, identificou-se recomendação específica apenas da agência australiana *The Pharmaceutical Benefits Scheme* (PBS), que em 2013 recomendou a ampliação do uso do risedronato sódico 35 mg de liberação retardada (gastrorresistente) para pacientes com osteoporose, idade igual ou superior a 70 anos e T-escore $\leq -2,5$. A decisão foi fundamentada em uma análise de custo-minimização em comparação ao alendronato, considerando efetividade não inferior e perfil de segurança semelhante entre os tratamentos (29).

Nas demais agências internacionais de ATS consultadas, incluindo *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) do Reino Unido (30), *Canadian Drugs Agency* (CDA – antiga CADTH) do Canadá (31), *Scottish Medicines Consortium*

da Escócia (SMC)(32) e *Haute Autorité de Santé* (HAS) da França (33), não foram identificadas avaliações específicas da formulação de risedronato de liberação retardada. As recomendações disponíveis abordam o risedronato como um dos bisfosfonatos indicados para o tratamento da osteoporose, sem distinção entre as formulações convencional e gastrorresistente. O NICE recomenda os bisfosfonatos orais e intravenosos para adultos com osteoporose considerados em maior risco de fraturas por fragilidade, conforme avaliação baseada nas ferramentas de estratificação de risco recomendadas pela diretriz clínica. A escolha entre os medicamentos deve ser individualizada, considerando as características clínicas e as preferências do paciente. Quando houver formulações genéricas disponíveis, o NICE recomenda iniciar o tratamento com a alternativa de menor custo, levando em consideração os custos de administração, a dose necessária e o custo por dose.

9 MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO (MHT)

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de localizar medicamentos potenciais para tratamento de mulheres com osteoporose e com idade maior ou igual a 70 anos. A busca foi realizada em 22 de maio de 2026, utilizando-se as seguintes estratégias de busca:

(1) ClinicalTrials.gov: Postmenopausal Osteoporosis | Not yet recruiting, Recruiting, Active, not recruiting, Completed, Enrolling by invitation studies | Female participants | Older adult (65+) | Phase: 3, 4 | Interventional studies | Primary completion on or after 01/01/2021 (34)

(2) Cortellis: Current Development Status (Indication (Postmenopausal osteoporosis) Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical)) (35)

Foram considerados estudos clínicos de fase 3 ou 4, nas bases de ensaios clínicos, que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supracitada. Foram consideradas tecnologias com registro para a indicação clínica na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), European Medicines Agency (EMA) ou U.S. Food and Drug Administration (FDA); e nas formas farmacêuticas intravenosa, subcutânea e oral de liberação controlada. Os dados sobre a situação regulatória das tecnologias foram obtidos nos sítios eletrônicos das referidas agências sanitárias (36,37,38).

A informação sobre recomendações de agências de avaliação de tecnologias em saúde foi consultada no NICE (National Institute for Health and Care Excellence) (39), na CDA (Canadian Drug Agency) (40) e na BRISA da Redetsa (41).

A seguir, são descritas as tecnologias identificadas no MHT (Quadro 11).

Quadro 11. Medicamentos potenciais para o tratamento de mulheres com osteoporose e com idade maior ou igual a 70 anos.

Princípio ativo	Aprovação para a população em análise (agência, ano)	Fases dos estudos de eficácia	Recomendação de agência de ATS (agência, ano)	Via de administração	Mecanismo de ação
denosumabe (Prolia®)	Anvisa (2019) EMA (2010) FDA (2010)	Fase 4ª (42) Fase 4ª (43)	NICE (2010) (44) CDA (2015) (45)	subcutânea	Antagonista do fator de diferenciação de osteoclastos
teriparatida (Forteo®)	Anvisa (2003) FDA (2002) EMA (2003)	Fase 3ª (46); Fase 4ª (47)	NICE (2008) (48) CDA (2010) (49)	subcutânea	Agonista do receptor do hormônio da paratireoide
abaloparatida	Anvisa (registro em análise) FDA (2017) EMA (2022)	Fase 3ª (50); Fase 3ª (51); Fase 4ª (52)	NICE (2024) (53) CDA (retirado voluntariamente pelo patrocinador em 2022) (54)	subcutânea	Agonista do receptor 1 do hormônio da paratireoide

Fontes: Cortellis™ da Clarivate Analytics; www.clinicaltrials.gov; www.ema.europa.eu; anvisa.gov.br e www.fda.gov. Atualizado em junho/2026.

Legenda: Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; EMA – European Medicines Agency; FDA – U.S. Food and Drug Administration; ATS – avaliação de tecnologias em saúde; NICE - National Institute for Health and Care Excellence; CDA - Canada’s Drug Agency ^a Completo ^b Não Recrutando Ainda

Além dos medicamentos acima descritos, foram identificados vários biossimilares do denosumabe em pesquisa clínica e registrados nas agências sanitárias pesquisadas.

10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A evidência clínica apresentada pelo demandante baseou-se em um único estudo observacional retrospectivo (Eisman et al., 2023), que comparou o risedronato sódico 35 mg de liberação retardada (gastroresistente) com o risedronato de liberação imediata e o alendronato. Os resultados sugerem redução do risco de algumas fraturas osteoporóticas, especialmente entre mulheres com idade igual ou superior a 70 anos.

A reavaliação metodológica realizada pelo parecerista identificou limitações na evidência disponível. O estudo incluído apresentou risco global de viés sério, segundo a ferramenta ROBINS-I, decorrente principalmente da possibilidade de confundimento residual inerente ao delineamento observacional retrospectivo e da ausência de variáveis prognósticas relevantes, como densidade mineral óssea, índice de massa corporal e outros fatores clínicos relacionados ao risco de fraturas. Consequentemente, a certeza da evidência para o desfecho primário foi considerada baixa, de acordo com a abordagem GRADE.

Na avaliação econômica, o demandante apresentou uma análise de custo-utilidade comparando o risedronato sódico 35 mg de liberação retardada (gastroresistente) com o risedronato de liberação imediata e o alendronato para o tratamento da osteoporose em mulheres na pós-menopausa. O modelo estimou que a tecnologia proporcionaria ganhos

de anos de vida e anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQs), com razão de custo-efetividade incremental inferior ao limiar de disposição a pagar adotado no dossiê, sendo considerada custo-efetiva em relação aos comparadores.

Entretanto, a robustez desses resultados é limitada, uma vez que a estimativa de efetividade utilizada no modelo econômico foi derivada exclusivamente do estudo observacional de Eisman et al. (2023), cuja evidência foi classificada pela equipe técnica como de baixa certeza, em decorrência do risco global de viés sério e das limitações metodológicas identificadas. Embora as análises de sensibilidade indiquem estabilidade dos resultados frente à variação dos parâmetros testados, permanecem incertezas quanto à validade das estimativas de efetividade que fundamentam a razão de custo-efetividade incremental.

Na análise de impacto orçamentário, o demandante estimou incremento progressivo das despesas para o Sistema Único de Saúde decorrente da incorporação do risedronato gastrorresistente. No cenário-base, com adoção gradual da tecnologia, o impacto orçamentário incremental acumulado em cinco anos foi estimado em aproximadamente R\$ 76,8 milhões. Nos cenários alternativos, o impacto variou de aproximadamente R\$ 170,7 milhões no cenário de difusão moderada até R\$ 288,3 milhões no cenário de difusão acelerada, refletindo principalmente a maior participação de mercado da nova formulação em substituição aos bisfosfonatos atualmente ofertados pelo SUS.

11. PERSPECTIVA DO PACIENTE

A Chamada Pública nº 60/2026 esteve aberta no período de 9/6/2026 a 18/6/2026 e houve uma pessoa inscrita, porém, ela não respondeu aos contatos realizados por telefone e e-mail para dar prosseguimento ao processo preparatório necessário à participação na ação. A Secretaria-Executiva da Conitec realizou busca ativa junto a especialistas, associações de pacientes e centros de tratamento, mas não identificou participante. Assim, não houve participação.

12. DISCUSSÃO DO COMITÊ NA APRECIÇÃO INICIAL

Na 154ª Reunião Ordinária, a Conitec discutiu a incorporação do risedronato sódico comprimido 35 mg de liberação retardada (gastrorresistente) para tratamento de mulheres com osteoporose com idade ≥ 70 anos. Durante a discussão, os membros do Comitê de Medicamentos avaliaram criticamente a evidência apresentada para o risedronato sódico de liberação retardada (gastrorresistente), destacando que se trata do mesmo princípio ativo já disponível no SUS, diferindo principalmente quanto à forma de liberação. Foi ressaltado que o estudo observacional apresentado não apresentava robustez suficiente para sustentar uma conclusão de superioridade clínica em relação ao risedronato de liberação imediata ou ao alendronato. Na avaliação dos membros, a utilização dessa diferença de eficácia como parâmetro da avaliação econômica também comprometia a confiabilidade dos resultados econômicos. Foi também discutida a

magnitude do impacto orçamentário potencial da incorporação. Os membros consideraram que, diante das incertezas da evidência clínica, não haveria segurança suficiente para recomendar uma incorporação com impacto financeiro dessa ordem para o sistema público de saúde. Foi reconhecido que os cenários de difusão poderiam ser ampliados para avaliar uma adoção mais acelerada da tecnologia, especialmente considerando sua vantagem posológica, mas os membros destacaram que isso poderia resultar em impacto orçamentário ainda maior.

Os membros observaram que a principal vantagem potencial da formulação gastroresistente estaria relacionada à conveniência de administração e à possibilidade de facilitar a adesão ao tratamento. Entretanto, consideraram que essa vantagem não estaria suficientemente demonstrada nos estudos disponíveis para justificar, no contexto da incorporação pelo SUS, um custo adicional em relação às alternativas já incorporadas.

Os membros também discutiram a possibilidade de uma eventual incorporação considerar uma população mais ampla do que aquela inicialmente submetida, uma vez que o risedronato já possui utilização prevista para outras faixas etárias no contexto do PCDT vigente. Foi sugerida a apresentação de cenário de difusão mais agressivo no retorno da consulta pública já no primeiro ano de incorporação.

13. RECOMENDAÇÃO INICIAL DA CONITEC

Os membros do Comitê de Medicamentos presentes na 154ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada em 05 de agosto de 2026, deliberaram, por unanimidade que a matéria fosse disponibilizada em Consulta Pública, com recomendação preliminar desfavorável à incorporação do risedronato sódico comprimido 35 mg de liberação retardada (gastroresistente) para tratamento de mulheres com osteoporose com idade ≥ 70 anos. Para a recomendação, foram considerados principalmente a insuficiência da evidência clínica para demonstrar superioridade da tecnologia em relação aos comparadores e, consequentemente, a incerteza quanto aos resultados da avaliação econômica, associadas ao elevado impacto orçamentário potencial da incorporação.

14. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention D and T. Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. JAMA: The Journal of the American Medical Association. 14 de fevereiro de 2001;285(6):785–95. doi:10.1001/jama.285.6.785
2. Elias N, Ribeiro JEG, Campinho LA, Reis C, Elias LAMS, Labronici PJ. Review of Osteoporotic Fractures: Occurrence, Prevention, and Consequences. Rev Bras Ortop (Sao Paulo). 14 de abril de 2025;60(02):001–8. doi:10.1055/s-0044-1789220
3. Baccaro LF, Conde D, Costa-Paiva L, Pinto-Neto AM. The epidemiology and management of postmenopausal

osteoporosis: a viewpoint from Brazil. Clin Interv Aging. março de 2015;583. doi:10.2147/CIA.S54614

4. Kanis JA, McCloskey E V., Johansson H, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. Osteoporosis International. 19 de janeiro de 2013;24(1):23–57. doi:10.1007/s00198-012-2074-y

5. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Osteoporose. PORTARIA CONJUNTA SAES/SECTICS No 22, DE 22 DE OUTUBRO DE 2025. Brasília; 2025.

6. Marinho BCG, Guerra LP, Drummond JB, Silva BC, Soares MMS. The burden of osteoporosis in Brazil. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia. julho de 2014;58(5):434–43. doi:10.1590/0004-2730000003203
Döhner H, Wei AH, Appelbaum FR, Craddock C, DiNardo CD, Dombret H, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. Blood. 2022 Sep;140(12):1345–77.

7. Johnell O, Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. Osteoporosis International. 19 de outubro de 2006;17(12):1726–33. doi:10.1007/s00198-006-0172-4

8. Liang H, Chen S, Shi M, Xu J, Zhao C, Yang B, et al. Global epidemiology and burden of osteoporosis among postmenopausal women: insights from the Global Burden of Disease Study 2021. npj Aging. 1o de setembro de 2025;11(1):78. doi:10.1038/s41514-025-00269-2

9. Gold DT, Williams SA, Weiss RJ, Wang Y, Watkins C, Carroll J, et al. Impact of fractures on quality of life in patients with osteoporosis: a US cross-sectional survey. J Drug Assess. 1o de janeiro de 2019;8(1):175–83. doi:10.1080/21556660.2019.1677674

10. Lopes JB, Fung LK, Cha CC, Gabriel GM, Takayama L, Figueiredo CP, et al. The impact of asymptomatic vertebral fractures on quality of life in older community-dwelling women: the São Paulo Ageing & Health Study. Clinics. 2012;67(12):1401–6. doi:10.6061/clinics/2012(12)09

11. Tufanaru C, Munn Z, Aromataris, Campbell J, Hopp L. Chapter 3: Systematic reviews of effectiveness. Em: JBI Manual for Evidence Synthesis. 2020.

12. Eisman JA, Cortet B, Boolell M, Ionescu-Iltu R, Vekeman F, Heroux J, et al. Fracture risk in women with osteoporosis initiated on gastro-resistant risedronate versus immediate release risedronate or alendronate: a claims data analysis in the USA. Osteoporosis International. 6 de maio de 2023;34(5):977–91. doi:10.1007/s00198-022-06627.

13. Aziziyeh R, Amin M, Habib M, Garcia Perlaza J, Szafranski K, McTavish RK, et al. The burden of osteoporosis in four Latin American countries: Brazil, Mexico, Colombia, and Argentina. J Med Econ. 3 de julho de 2019;22(7):638–44. doi:10.1080/13696998.2019.1590843

14. Mensor L, Rosim M, Marasco G, Rigo D, Marchesan T, Arinelli R. Avaliação de custos associados a fraturas por fragilidade no Sistema Único de Saúde (SUS) e no Sistema de Saúde Suplementar (SSS) no Brasil. *Jornal Brasileiro de Economia da Saúde*. 20 de dezembro de 2021;13(3):288–99. doi:10.21115/JBES.v13.n3.p288-99
15. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Consulta- Detalhe do Produto: ACTONEL [Internet]. 2026 [citado 8 de dezembro de 2025]. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/3894437?nomeProduto=actonel>
16. THERAMEX FARMACÊUTICA LTDA. ACTONEL® CHRONOS [Bula]. 2026.
17. Ministério da Saúde (Brasil). Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED): Listas de Preços de Medicamentos [Internet]. 2026. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/cmmed>
18. Eisman JA, Cortet B, Boolell M, Ionescu-Iltu R, Vekeman F, Heroux J, et al. Fracture risk in women with osteoporosis initiated on gastro-resistant risedronate versus immediate release risedronate or alendronate: a claims data analysis in the USA. *Osteoporosis International*. 6 de maio de 2023;34(5):977–91. doi:10.1007/s00198-022-06627-0
19. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ*. outubro de 2016;i4919. doi:10.1136/bmj.i4919
20. Schünemann HJ, Cuello C, Akl EA, Mustafa RA, Meerpohl JJ, Thayer K, et al. GRADE guidelines:
21. How ROBINS-I and other tools to assess risk of bias in nonrandomized studies should be used to rate the certainty of a body of evidence. *J Clin Epidemiol*. julho de 2019;111:105–14. doi:10.1016/j.jclinepi.2018.01.012
22. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Ciência-Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde. 2o ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. 132 p.
23. Abimanyi-Ochom J, Watts JJ, Borgström F, Nicholson GC, Shore-Lorenti C, Stuart AL, et al. Changes in quality of life associated with fragility fractures: Australian arm of the International Cost and Utility Related to Osteoporotic Fractures Study (AusICUROS). *Osteoporosis International*. 17 de junho de 2015;26(6):1781–90. doi:10.1007/s00198-015-3088-z PubMed PMID: 25792491.
24. Svedbom A, Borgström F, Hernlund E, Ström O, Alekna V, Bianchi ML, et al. Quality of life for up to 18 months after low-energy hip, vertebral, and distal forearm fractures—results from the ICUROS. *Osteoporosis International*. 11 de março de 2018;29(3):557–66. doi:10.1007/s00198-017-4317-4
25. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Tábuas Completas de Mortalidade [Internet]. 2024 [citado 18 de dezembro de 2025]. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9126-tabuas-completas-de-mortalidade.html>

26. Brown JP, Adachi JD, Schemitsch E, Tarride JE, Brown V, Bell A, et al. Mortality in older adults following a fragility fracture: real-world retrospective matched-cohort study in Ontario. *BMC Musculoskelet Disord*. 1o de dezembro de 2021;22(1). doi:10.1186/s12891-021-03960-z PubMed PMID: 33485305.
27. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Ciência TI e IET e IEstratégicosCN de I de T no S (CONITEC). Relatório de recomendação no 742 - Denosumabe e teriparatida para o tratamento indivíduos com osteoporose grave e falha terapêutica aos medicamentos disponíveis no Sistema Único de Saúde. 2022. Report.
28. Brasil. Ministério da Saúde. Despacho COGECO/CGCEAF/DAF/SCTIE/MS, Referência SEI nº 0055660789, de 19 de junho de 2026.
29. Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS). Risedronate sodium, tablets, 5mg Actonel®, tablet 35mg (enteric coated) Actonel EC®, tablet 150mg Actonel Once-a-Month® [Internet]. 2013 [citado 8 de dezembro de 2025]. Disponível em: <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2013-03/risedronate>
30. Página Inicial do Nice - National Institute for Health and Care Excellence [Internet]. Acessado em junho de 2026. Disponível em: <https://www.nice.org.uk>
31. Página Inicial da CDA - Canada's Drug Agency [Internet]. Acessado em junho de 2026. Disponível em: <https://www.cda-amc.ca/>
32. Scottish Medicines Consortium. *About us* [Internet]. Glasgow: Scottish Medicines Consortium; Acessado em junho de 2026. Disponível em : <https://scottishmedicines.org.uk/about-us/>
33. Haute Autorité de Santé. *Accueil* [Internet]. Saint-Denis: Haute Autorité de Santé; Acessado em junho de 2026. Disponível em : <https://www.has-sante.fr/>
34. U.S. National Library of Medicine (NLM). ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine; [citado em 22 mai. 2026]. Disponível em: https://clinicaltrials.gov/search?cond=Postmenopausal%20Osteoporosis&viewType=Card&primComp=2021-01-01_&aggFilters=ages:older,phase:3%204,sex:f,status:not%20rec%20act%20com%20enr,studyType:int
35. Cortellis | Clarivate Analytics. Drug report [Internet]. [citado em 22 mai. 2026]. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/home.do>
36. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Consulta medicamentos. [Internet]. [citado em 16 jun. 2026]. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/>
37. European Medicines Agency (EMA) | Medicines [Internet]. [citado em 16 jun. 2026]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>
38. U.S. Food and Drug Administration (FDA) | Approved Drugs [Internet]. [citado em 16 jun. 2026]. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>

39. NICE | National Institute for Health and Care Excellence [Internet]. NICE; 2026 [citado em 16 jun. 2026]. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/>
40. Canada's Drug Agency (CDA-AMC). CDEC final recommendation: [Internet]. Ottawa: CDA-AMC; 2025 [citado em 16 jun. 2026]. Disponível em: <https://www.cda-amc.ca/>
41. BRISA: base regional de informes de avaliação de tecnologias em saúde das Américas [Internet]. [citado em 16 jun. 2026]. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/brisa/?lang=pt&skfp=true>
42. ClinicalTrials.gov. Mechanisms Underlying the Bone Modelling Effects of Combined Anabolic/Antiresorptive Administration (NCT04026256) [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); [citado em 16 jun. 2026]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04026256>
43. ClinicalTrials.gov. Efficacy and Safety of Combination Denosumab With Eldecalcitol for Postmenopausal Women With Osteoporosis (ESCOR) (NCT05884372) [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); [citado em 16 jun. 2026]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05884372>
44. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Denosumab for the prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. Technology appraisal guidance [TA204] [Internet]. London: NICE; 2010 [citado em 16 jun. 2026]. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta204>
45. Canadian Drug Agency (CDA-AMC). Denosumab [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Drug Agency; 2015 [citado em 16 jun. 2026]. Disponível em: <https://www.cda-amc.ca/denosumab-1>
46. ClinicalTrials.gov. A Multicenter, Randomized, Open-label, Parallel Controlled, Phase III Clinical Study to Evaluate the Efficacy and Safety of SAL056 (Teriparatide for Injection) in the Treatment of Postmenopausal Women With Osteoporosis at High Fracture Risk (NCT07028320) [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); [citado em 16 jun. 2026]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT07028320>
47. ClinicalTrials.gov. Mechanisms Underlying the Bone Modeling Effects of Combined Anabolic/Antiresorptive Administration (NCT04026256) [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); [citado em 16 jun. 2026]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04026256>
48. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Raloxifene and teriparatide for the secondary prevention of osteoporotic fragility fractures in postmenopausal women. Technology appraisal guidance [TA161] [Internet]. London: NICE; 2008 [citado em 16 jun. 2026]. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta161>
49. Canadian Drug Agency (CDA-AMC). Teriparatide [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Drug Agency; 2010 [citado em 16 jun. 2026]. Disponível em: <https://www.cda-amc.ca/teriparatide-rdna-origin-injection-4>
50. ClinicalTrials.gov. A Randomized, Non-inferiority, Phase 3, Open-label, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Abaloparatide-sMTS for the Treatment of Postmenopausal Women With Osteoporosis (the

wearABLE Study) (NCT04064411) [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); [citado em 16 jun. 2026]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04064411>

51. ClinicalTrials.gov. A Multicenter, Randomized, Open-label, Parallel Controlled, Phase III Clinical Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Abaloparatide Injection (QLG2128) in the Treatment of Postmenopausal Women With Osteoporosis and at High Risk of Fracture (NCT06898060) [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); [citado em 16 jun. 2026]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06898060>

52. ClinicalTrials.gov. Abaloparatide Added to Ongoing Denosumab vs Continued Denosumab Alone (NCT04467983) [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); [citado em 16 jun. 2026]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04467983>

53. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Abaloparatide for treating osteoporosis after menopause. Technology appraisal guidance [TA991] [Internet]. London: NICE; 2024 [citado em 16 jun. 2026]. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta991>

54. Canadian Drug Agency (CDA-AMC). Abaloparatide [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Drug Agency; 2022 [citado em 16 jun. 2026]. Disponível em: <https://www.cda-amc.ca/abaloparatide>

APÊNDICES

Apêndice 1. Patentes do risedronato sódico

Para a elaboração desta seção, foram realizadas buscas estruturadas nos campos de pesquisa Cortellis™ – Clarivate Analytics¹, Espacenet (base do Escritório Europeu de Patentes – EPO)², PatentScope (base da Organização Mundial da Propriedade Intelectual – OMPI)³, INPI (Instituto Nacional da Propriedade Industrial)⁴ e Orange Book (base de dados da Food and Drug Administration – FDA)⁵, com o objetivo de localizar potenciais patentes relacionadas ao princípio ativo do medicamento. A busca foi realizada em 22 de maio de 2026, utilizando as seguintes estratégias:

- (1) Cortellis e *Orange book*: foi utilizada a palavra-chave: ["\"risedronate sodium\""]
- (2) Espacenet; PatentScope: foi utilizado no campo de busca o número do depósito do documento de patente internacional;
- (3) INPI: foi utilizado no campo “Contenha o Número do Pedido” o número de depósito do documento de patente nacional.

Foram considerados apenas os documentos de patente vigentes e relacionados à tecnologia e condição clínica, identificados por meio da pesquisa citada. Informações referentes a documentos em fase de avaliação ou em domínio público, no âmbito do Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI), foram desconsideradas.

Ressalta-se que os resultados dependem das estratégias de busca e das bases consultadas, podendo existir documentos relevantes não identificados devido a variações terminológicas ou atrasos de indexação nas bases de dados.

Embora não tenham sido identificadas patentes vigentes relacionadas à tecnologia no INPI, trata-se de princípio ativo com histórico de proteção patentária previamente expirado, sugerindo ausência de barreiras patentárias relevantes para produção e comercialização.

A legislação também assegura ao titular da patente a exclusividade de exploração da tecnologia no território nacional, até que o objeto protegido se torne de domínio público, seja pelo término de sua vigência, pela desistência do titular em mantê-la, ou por decisão judicial transitada em julgado que a declare nula⁷.

É sobremodo importante ressaltar, neste contexto, que a restrição conferida pela patente não se aplica aos atos praticados por terceiros com finalidade experimental, relacionados a estudos ou pesquisas científicas ou tecnológicas. Também estão excluídos os atos voltados à produção de informações, dados e resultados de testes, com vistas à obtenção do registro de comercialização, no Brasil ou no exterior, para fins de exploração e comercialização do produto objeto da patente após a expiração de sua vigência, conforme disposto nos incisos II e VII do art. 43 da Lei da Propriedade Industrial (Lei nº 9.279/1996) ⁶.

Referências

1. Cortellis Competitive Intelligence. Clarivate Analytics. Thomson Reuters. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/login.do>. Acesso em 22 de mai. de 2026.

2. EPO. European Patent Office. Disponível em https://worldwide.espacenet.com/advancedSearch?locale=en_EP. Acesso em 22 de mai. de 2026.
3. WIPO. World Intellectual Property Organization. Disponível em <https://patentscope.wipo.int/search/en/search.jsf>. Acesso em 22 de mai. de 2026.
4. INPI. Instituto Nacional da Propriedade Industrial. Disponível em <https://gru.inpi.gov.br/pePI/servlet/LoginController?action=login>. Acesso em 22 de mai. de 2026.
5. ORANGE BOOK. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/index.cfm>. Acesso em 22 de mai. de 2026.

Relatório preliminar

Apêndice 2. Estratégias de busca realizada pelo demandante

PUBMED

BUSCA SIMPLES

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

Resultados: 1.567 títulos.

LILACS

BUSCA SIMPLES

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

Resultados: 28 títulos.

COCHRANE

BUSCA SIMPLES

#1 MeSH descriptor: [Osteoporosis] explode all trees

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

#3 #1 OR #2

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

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

#6 #4 OR #5

#7 #3 AND #6

Resultados: 16 títulos (revisão completa).

EMBASE

▪ BUSCA SIMPLES

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

Resultados: 2.270 títulos.

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

Fonte: dossiê do demandante

Apêndice 2. Lista dos estudos excluídos pelo demandante

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

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

Fonte: elaboração própria.

Fonte: dossiê do demandante

Relatório preliminar

Apêndice 4. Avaliação do risco de viés – ROBINS -I pelo demandante

		Risk of bias domains							
		D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	Overall
Study	Eisman, 2023								
	Domains: D1: Bias due to confounding. D2: Bias due to selection of participants. D3: Bias in classification of interventions. D4: Bias due to deviations from intended interventions. D5: Bias due to missing data. D6: Bias in measurement of outcomes. D7: Bias in selection of the reported result.								Judgement  Low