



Brasília, DF | agosto de 2024

Relatório de Recomendação

MEDICAMENTO

nº 920

Ampliação de uso do romosozumabe e reavaliação da teriparatida para o tratamento de osteoporose grave

2024 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, Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde - SECTICS

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

NATS - IMS/UERJ

Coordenação: Cid Manso de Mello Vianna - Universidade do Estado Do Rio de Janeiro

Gabriela Bittencourt Gonzalez Mosegui - Universidade Federal Fluminense

Monitoramento do Horizonte Tecnológico

Thaís Conceição Borges - CMTS/DGITS/SECTICS/MS

Perspectiva do Paciente

COORDENAÇÃO DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Melina Sampaio de Ramos Barros

Aérica de Figueiredo Pereira Meneses

Andrea Brígida de Souza

Luiza Nogueira Losco

Revisão

Stéfani Sousa Borges - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Nayara Castelano Brito - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Coordenação

Priscila Gebrim Louly - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Luciana Costa Xavier - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Supervisão

Luciene Fontes Schluckebier Bonan - DGITS/SECTICS/MS

Clementina Corah Lucas Prado - DGITS/SECTICS/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/SECTICS/MS).

Os Comitês são compostos por quinze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo presidido pelo representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde (SECTICS) – e um representante de cada uma das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), Conselho Nacional de Saúde (CNS), Conselho Nacional de Secretários de Saúde (CONASS), Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde (CONASEMS), Conselho Federal de Medicina (CFM), Associação Médica Brasileira (AMB) e Núcleos de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS), pertencentes à Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde (Rebrats).

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 e Complexo Econômico - Industrial da Saúde (SECTICS) 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- Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) demandante.	27
Tabela 2- Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) revisada.	27
Tabela 6 Custo minimização para o preço atual de aquisição da teriparatida – Cenário original	46
Tabela 7 Custo minimização para o preço atual de aquisição da teriparatida – Cenário alternativo	46
Tabela 8 – População elegível para uso do medicamento.	47
Tabela 9 - <i>Market share</i> de utilização da tecnologia	48
Tabela 13- Impacto orçamentário incremental - Cenário Padrão.	48
Tabela 14 - Impacto orçamentário incremental - Cenário difusão lenta	49
Tabela 15 - Impacto orçamentário incremental - Cenário troca total.....	49
Tabela 3 - Custos por dose utilizados pelo demandante para as alternativas comparadas no modelo.	75
Tabela 4 Resultados da avaliação econômica cenário principal.....	76
Tabela 5 Resultados da avaliação econômica cenário alternativo.	76
Tabela 10 – Impacto orçamentário incremental – Cenário Padrão.....	78
Tabela 11 – Impacto orçamentário incremental – Cenário difusão lenta	78
Tabela 12 – Impacto orçamentário incremental – Cenário troca total	79

QUADROS

Quadro 1 Ficha com a descrição técnica da tecnologia.....	19
Quadro 2. Resumo dos eventos adversos estatisticamente significantes: Forteo x placebo	21
Quadro 3. Quadro resumo das reações adversas.....	22
Quadro 4 Ficha com a descrição técnica da tecnologia.....	23
Quadro 5 Resumo das reações adversas	24
Quadro 6- Estudos apresentados pelo demandante e razões para exclusão.	30
Quadro 7 Características dos estudos incluídos.	31
Quadro 8 Características dos estudos incluídos após refinamento da estratégia de busca e pesquisa nas bases de dados.	35
Quadro 9. Avaliação de qualidade de revisões sistemáticas com meta-análises incluídas, ferramenta AMSTAR-2.	41
Quadro 10- Avaliação da certeza das evidências por meio da ferramenta GRADE.	43
Quadro 11: Tecnologia em desenvolvimento para tratamento de mulheres na pós menopausa com osteoporose grave e falha terapêutica.....	53
Quadro 12 - Características dos participantes via formulário de contribuições técnico-científicas da CP nº 21/2024.	57
Quadro 13. Referências bibliográficas aportadas para o tópico de evidência científica.....	61
Quadro 14- Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante.....	74

Quadro 15 Estimativa de pacientes elegíveis ao tratamento.....	80
Quadro 16 Custo de aquisição da teriparatida para o tratamento de 50% dos pacientes em 2026.	81
Quadro 17 Estimativa de pacientes elegíveis ao tratamento.....	81
Quadro 18 Custo de aquisição da teriparatida para o tratamento de 80% dos pacientes em 2026.	81

FIGURAS

Figura 1. Fluxograma de seleção dos estudos conduzida pelo demandante (30).	28
Figura 2. Fluxograma de seleção dos estudos conduzida pela Secretaria Executiva.....	29
Figura 5 Diagrama de tornado da variação de preço e tempo de uso da teriparatida	47
Figura 7 Diagrama de tornado – cenário padrão.....	50
Figura 3 Diagrama de tornado da variação de preço e tempo de uso da teriparatida.	77
Figura 4 Diagrama de tornado da variação de preço e tempo de uso da teriparatida.	77
Figura 6 Diagrama de tornado para o impacto orçamentário do uso do romosozumabe versus teriparatida.	79

SUMÁRIO

1	APRESENTAÇÃO.....	9
2	CONFLITOS DE INTERESSE.....	9
3	RESUMO EXECUTIVO	10
4	JUSTIFICATIVA PARA REAVALIAÇÃO DA TERIPARATIDA.....	13
5	INTRODUÇÃO	14
5.1	ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS DA DOENÇA	14
5.2	DIAGNÓSTICO DA DOENÇA	15
5.3	TRATAMENTO RECOMENDADO	17
6	FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA	17
6.1	CARACTERÍSTICAS GERAIS	18
6.2	PREÇO PROPOSTO PARA INCORPORAÇÃO	25
7	EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	27
7.1	EVIDÊNCIAS APRESENTADAS PELA AMGEN NA COMPARAÇÃO DO ROMOSUZUMABE COM A TERIPARATIDA	27
7.2	CARACTERIZAÇÃO DOS ESTUDOS INCLUÍDOS	30
7.3	EVIDÊNCIA CLÍNICA.....	39
7.3.1	<i>Efeitos desejáveis da tecnologia</i>	<i>39</i>
7.3.1.1	Risco de queda	39
7.3.1.2	Fraturas vertebrais	39
7.3.1.3	Fraturas não vertebrais	39
7.3.1.4	Fraturas de quadril	40
7.3.2	<i>Efeitos indesejáveis da tecnologia</i>	<i>40</i>
7.3.2.1	Eventos adversos graves	40
7.3.2.2	Eventos adversos cardiovasculares – 3PMACE	40
7.3.2.3	Eventos adversos cardiovasculares - 4PMACE	40
7.4	AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA (AMSTAR-2).....	41
7.4.1	<i>Certeza geral das evidências (GRADE)</i>	<i>42</i>
7.5	BALANÇO ENTRE EFEITOS DESEJÁVEIS E INDESEJÁVEIS	45
8	EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS	45
8.1	AVALIAÇÃO ECONÔMICA.....	46
8.1.1	<i>Panorama atual de aquisição da teriparatida</i>	<i>46</i>
8.2	IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	47
9	RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS	50
9.1	ROMOSUZUMABE	50

9.2	TERIPARATIDA.....	51
10	MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	53
11	CONSIDERAÇÕES FINAIS	54
12	PERSPECTIVA DO PACIENTE.....	55
13	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC	55
14	CONTRIBUIÇÕES CONSULTA PÚBLICA.....	56
14.1	PERFIL DOS PARTICIPANTES.....	56
14.2	CONSIDERAÇÕES SOBRE A RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC	58
14.3	CONTRIBUIÇÕES PARA O TÓPICO EXPERIÊNCIA COM A TECNOLOGIA.....	59
14.4	CONTRIBUIÇÕES PARA O TÓPICO EXPERIÊNCIA COM OUTRA TECNOLOGIA	60
14.5	CONTRIBUIÇÕES PARA O TÓPICO DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS	61
14.6	CONTRIBUIÇÕES PARA O TÓPICO DE ESTUDOS ECONÔMICOS.....	62
14.7	SÍNTESE DAS CONTRIBUIÇÕES	63
15	RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC.....	63
16	DECISÃO	63
17	REFERÊNCIAS.....	65
	ANEXO 1 - ESTRATÉGIA DE BUSCA APRESENTADOS PELO DEMANDANTE E AMPLIADA PELOS PARECERISTAS	70
	ANEXO 2 - AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS (ROB2) APRESENTADO PELO DEMANDANTE.....	73
	ANEXO 3 AVALIAÇÃO ECONÔMICA DOSSIÊ AMGEN	74
	ANEXO 4 POPULAÇÃO ELEGÍVEL DE MULHERES IDOSAS.	80

1 APRESENTAÇÃO

O medicamento romosozumabe encontra-se incorporado ao SUS desde dezembro de 2022 (Portaria SCTIE/MS Nº 166/2022) para um recorte populacional de mulheres na pós-menopausa a partir dos 70 anos. O medicamento, no entanto, é indicado para o tratamento da osteoporose em mulheres na pós-menopausa com alto risco de fratura, definido como histórico de fratura osteoporótica ou múltiplos fatores de risco para fratura; ou pacientes que falharam ou são intolerantes a outra terapia de osteoporose disponível. O objetivo do presente relatório é analisar as evidências científicas sobre eficácia, efetividade, segurança, bem como evidências econômicas para ampliação de uso do romosozumabe para o tratamento de pacientes com osteoporose grave com falha terapêutica aos medicamentos disponíveis no SUS, conforme solicitação da Amgen Biotecnologia do Brasil Ltda.

Compõe também este relatório a solicitação de reavaliação da teriparatida pelo Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos (DAF/SECTICS/MS), haja vista que a empresa detentora do registro não cumpriu, no momento da aquisição pelo Ministério da Saúde, o preço proposto na consulta pública e que foi considerado nas análises econômicas e para a tomada de decisão pelos membros do plenário da Conitec.

2 CONFLITOS DE INTERESSE

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

3 RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Teriparatida e romosozumabe

Indicação: tratamento de mulheres na pós-menopausa com osteoporose grave e falha terapêutica.

Demandante: Amgen Biotecnologia do Brasil Ltda (romosozumabe) e Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo Econômico-Industrial da Saúde (SECTICS/MS) (reavaliação da teriparatida).

Introdução: A osteoporose é uma enfermidade que aumenta a fragilidade óssea e suscetibilidade à fratura. No mundo, afeta aproximadamente 200 milhões de pessoas. Sua prevalência no Brasil varia de 6% a 33%. O tratamento indicado inclui estratégias medicamentosas e não medicamentosas. Entre as primeiras, encontram-se o carbonato de cálcio e a vitamina D como parte de todos os esquemas terapêuticos; os agentes anti reabsortivos (bisfosfonatos - alendronato, risedronato, pamidronato e ácido zoledrônico); o modulador seletivo dos receptores de estrogênio (raloxifeno); os estrógenos conjugados; calcitonina e o agente anabólico (teriparatida). Estas são opções disponíveis no Protocolo Clínico de Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de Osteoporose do Sistema Único de Saúde (SUS). Em caso de falha terapêutica, que pode acompanhar 25% dos pacientes, as diretrizes clínicas nacionais e internacionais de sociedades médicas recomendam o uso de denosumabe ou teriparatida. Em portaria SCTIE/MS Nº 166, de 5 de dezembro de 2022, decidiu-se incorporar o romosozumabe para mulheres com osteoporose na pós menopausa, a partir de 70 anos, que apresentam risco muito alto de fratura por fragilidade em que houve falha (apresentaram duas ou mais fraturas) do padrão de tratamento medicamentoso, conforme protocolo estabelecido pelo Ministério da Saúde (MS). O objetivo do presente relatório é: a) analisar as evidências científicas sobre eficácia, efetividade, segurança, bem como evidências econômicas para ampliação de uso do romosozumabe para o tratamento de pacientes com osteoporose grave com falha terapêutica aos medicamentos disponíveis no SUS e b) apresentar informações sobre o pedido de reavaliação da teriparatida.

Pergunta: O romosozumabe é eficaz e seguro no tratamento de mulheres na pós menopausa com osteoporose grave e em falha terapêutica, como alternativa à teriparatida?

Evidências clínicas: Para a seleção da evidência clínica, foi conduzida uma revisão sistemática nas bases Medline via PubMed, Lilacs, CRD, Cochrane, Embase e Google Scholar, identificando revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados (ECR) que avaliassem o romosozumabe comparado à teriparatida para o tratamento de mulheres pós-menopausa com osteoporose grave e falha terapêutica. Um total de 13 revisões sistemáticas (8 com meta-análise indireta e 5 com meta-análise direta) atenderam aos critérios de elegibilidade. Para eficácia, observou-se que romosozumabe não apresentou diferenças estatísticas significativas quando comparado à teriparatida para o desfecho risco de queda em 12/24 meses (RR=1,59 [IC 95% 0,83 - 3,02], p=0,16; I²=4%), para fraturas vertebrais em 12/36 meses (RR = 0,81 [IC 95% 0,19 - 3,34]) e fraturas não vertebrais em 12/36 meses (RR = 1,38 [IC 95% 0,88 - 2,15]) e, finalmente, para fraturas de quadril em 24 meses (RR = 1,59 [IC 95% 0,18 - 6,74]). Quanto à segurança, o perfil de eventos adversos graves e eventos cardiovasculares (3PMACE e 4PMACE) foi semelhante entre os grupos seja para eventos adversos graves (RR = 0,78 [IC 95% 0,46 - 1,33], p=0,58; I²=0,0%); para o desfecho 3PMACE (RR = 2,93 [IC 95% 0,37 - 11,23], p = 0,42, I² = 45%), e 4PMACE (RR = 1,88 [IC 95% 0,08 - 45,43], p = 0,70, I² = 54%). A qualidade da evidência, avaliada pela metodologia GRADE, foi moderada para eventos adversos graves, 3PMACE e 4PMACE; baixa para risco de queda (12/24 meses) e fraturas vertebrais (12/36 meses); e muito baixa para fraturas não vertebrais (12/36 meses) e fraturas de quadril (24 meses), todos os desfechos considerados para comparações entre romosozumabe e a teriparatida.

Avaliação econômica: A avaliação de custo-minimização demonstrou a superioridade do romosozumabe à teriparatida. O custo total do tratamento por paciente produziu uma redução nos gastos de 13 mil reais/ano, de acordo com o preço atual de aquisição da teriparatida. Em todos os cenários o romosozumabe se mostrou custo-efetivo quando comparado à teriparatida.

Análise de impacto orçamentário: O resultado do impacto orçamentário indica a possibilidade de redução nos valores dispendidos na aquisição dos medicamentos. Pelos preços atuais, o uso do romosozumabe no lugar da teriparatida tem potencial para permitir uma economia de recursos de 143 milhões de reais em cinco anos.

Experiências internacionais/Recomendações de outras agências de ATS: Na Inglaterra, o *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) recomenda ao *National Health Institute* (NHS) a incorporação do romosozumabe no tratamento de osteoporose grave em pessoas na pós-menopausa com alto risco de fratura, entendido como fratura osteoporótica grave nos últimos 2 anos. O *Pharmaceutical Benefits Scheme* (PBS) (Austrália), sugere o romosozumabe para o tratamento de pessoas com osteoporose grave que tenham apresentado fratura enquanto em tratamento por pelo menos 12 meses de terapia antirreabsortiva. A agência canadense, *Canadian Agency for Drugs and Technologies in*

Health (CADTH) indica o medicamento para pacientes na pós-menopausa com história de fraturas osteoporóticas com risco de nova fratura. A Agência Espanhola de Medicamentos e Produtos de Saúde (AEMPS) emitiu uma resolução de financiamento do romosozumabe no tratamento da osteoporose grave em mulheres pós-menopáusicas com elevado risco de fratura. No Japão, a *Pharmaceuticals and Medical Devices Agency* (PMDA), em relatório de janeiro 2019, concluiu que o romosozumabe se posiciona como uma opção de tratamento para pacientes com alto risco de fratura. As cinco agências sinalizam a importância de acordo de preço entre o fabricante e o sistema de saúde para o financiamento do tratamento com o produto, além da existência de critérios clínicos bem definidos. Quanto a teriparatida, o NICE a identificou como uma alternativa de prevenção secundária de fraturas por fragilidade osteoporótica em mulheres pós-menopáusicas que preencham critérios clínicos bem estabelecidos. Na Nova Zelândia, a *Pharmaceutical Management Agency* (PHARMAC) recomenda o financiamento da teriparatida como tratamento de última linha para a osteoporose, limitando seu uso a pacientes com evidência de fraturas contínuas e/ou índices T <-3, após terem tentado todos os tratamentos financiados. O PBS incorporou a teriparatida para o tratamento de osteoporose grave em pacientes com risco alto de fratura e presença de critérios clínicos semelhantes aos que o NICE sugere. Além disso, o tratamento com a teriparatida deve ser a única terapia subsidiada pela PBS para esta condição e não deve exceder um máximo de 18 meses. A PMDA concluiu tratar-se de uma opção farmacoterapêutica para pacientes com osteoporose com alto risco de fratura. A CADTH recomendou sua não incorporação para mulheres com osteoporose grave. Não há informes de posicionamento terapêutico para a teriparatida junto a AEMPS e este medicamento se encontra em consulta pública junto a *Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Excelencia Clínica* (CONETEC) do governo argentino, para tratamento de osteoporose.

Monitoramento do Horizonte Tecnológico: Foi identificada uma tecnologia potencial o tratamento da de mulheres na pós menopausa com osteoporose grave e falha terapêutica, o abaloparatida, um peptídeo análogo do peptídeo relacionado ao hormônio da paratireoide humano, que já está registrado na EMA e FDA.

Considerações finais: O romosozumabe em comparação com a teriparatida no tratamento de mulheres na pós menopausa com osteoporose grave e falha terapêutica tem semelhança na eficácia, segurança e produção de efeitos adversos e mostrou ser mais custo-efetivo e capaz de produzir economia de recursos. A qualidade da evidência, avaliada pela metodologia GRADE, foi moderada para eventos adversos graves, baixa para risco de queda e fraturas vertebrais e muito baixa para fraturas não vertebrais e de quadril. Em todos os cenários analisados, o uso do romosozumabe produz economia de recursos em relação a teriparatida.

Perspectiva do paciente: A Chamada Pública nº 12/2024 para participar da Perspectiva do Paciente sobre esse tema foi aberta de 9/2/2024 a 18/2/2024, dez pessoas se inscreveram e uma representante de associações de pacientes participou como titular, tendo em vista que a única paciente inscrita não atendeu aos requisitos da chamada. A participante apresentou relatos de experiência de duas pacientes da associação com o uso de romosozumabe depois de falha à terapia convencional, descrevendo como efeitos positivos do medicamento avaliado o aumento de massa óssea, a comodidade da administração mensal e a curta duração do tratamento, em comparação ao uso diário e prolongado de outras tecnologias.

Recomendação preliminar da Conitec: Na medida em que não existem diferenças significativas na eficácia dos dois medicamentos e a incorporação do romosozumabe gerar economia de custos para o sistema, e considerando as restrições de bula do romosozumabe frente a teriparatida, os representantes do Comitê de Medicamentos da Conitec presentes na 127ª Reunião Ordinária da Conitec, ocorrida em 06 de março de 2024, solicitaram informações de custo-efetividade e impacto orçamentário da teriparatida para o tratamento da osteoporose secundária a glicocorticoides, pacientes do sexo masculino e pacientes que apresentaram infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral no ano anterior, para os quais o romosozumabe ainda não tem aprovação por agência regulatória ou possui contraindicação em bula, fossem apresentados para tomada de decisão a respeito das tecnologias em próxima reunião. Assim, o tema foi retirado de pauta. Na 129ª Reunião Extraordinária da Conitec, no dia 09 de maio de 2024, após a apresentação dos dados econômicos de teriparatida, os membros do Comitê de Medicamentos, presentes, recomendaram, por unanimidade, disponibilizar a matéria em consulta pública com parecer preliminar favorável à ampliação de uso do romosozumabe ao SUS para mulheres em pós-menopausa com osteoporose grave e em falha terapêutica. O Comitê considerou o medicamento eficaz, seguro e com resultados de custo-minimização favorável ao sistema de saúde.

Considerando o pedido de reavaliação da teriparatida e o fato de que esse medicamento não pode ser integralmente substituído pelo romosozumabe, que é mais custo-efetivo, o Comitê deliberou restringir o uso da teriparatida que antes estava incorporada para indivíduos com osteoporose grave e falha terapêutica aos medicamentos disponíveis no SUS, para tratamento de osteoporose grave em pacientes em uso de glicocorticoides, com acidente vascular cerebral (AVC) e

infarto agudo do miocárdio (IAM) no ano anterior e em homens com osteoporose, situações nas quais o romosozumabe ainda não tem aprovação por agência regulatória ou possui contraindicação em bula. Esta decisão foi pautada em outro relatório específico para esta situação.

Consulta Pública: Foram recebidas 348 contribuições técnico-científicas e sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. Das contribuições recebidas, 345 foram favoráveis a ampliação do uso do romosozumabe, 2 desfavoráveis e uma sem opinião. As justificativas favoráveis estão principalmente relacionadas ao aumento do acesso, a diminuição do risco para as mulheres com mais de 50 anos pós-menopausa e diminuição de custo para o sistema devido a menor hospitalização. No item sobre as evidências clínicas foi ressaltado o aumento da massa óssea e da qualidade de vida dos pacientes, diminuição do risco de fratura, facilidade de uso. Na avaliação econômica, os argumentos versaram sobre a concordância dos resultados apresentados. Das contribuições recebidas, apenas 0,6% foram contra a recomendação preliminar de ampliar o uso do romosozumabe.

Recomendação final da Conitec: Através do registro de deliberação nº 917/2024, os membros do Comitê de Medicamentos, presentes na 132ª Reunião ordinária da Conitec, realizada no dia 07 de agosto de 2024, deliberaram por unanimidade pela recomendação favorável pela ampliação de uso do romosozumabe para o tratamento de osteoporose grave. O Comitê considerou a relação custo-efetividade e potenciais indicações futuras da terapia. Também através do registro de deliberação nº 918/2024, os membros do Comitê de Medicamentos, presentes na 132ª Reunião ordinária da Conitec, realizada no dia 07 de agosto de 2024, deliberaram por maioria pela recomendação favorável pela exclusão da teriparatida para o tratamento de osteoporose grave. O Comitê considerou que a terapia não era custo-efetiva nos cenários apresentados e uma alternativa mais econômica e conveniente estaria disponível em um horizonte tecnológico curto.

Decisão: Ampliar o uso, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, do romosozumabe para o tratamento de osteoporose grave e em falha terapêutica, conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde, publicada no Diário Oficial da União nº 179, seção 1, página 113, em 16 de setembro de 2024.

COMPÊNDIO ECONÔMICO	
Preço CMED	Preços PMVG 18% para as seguintes apresentações em 14/03/2024: romosozumabe: R\$ 3.108,53
Preço final para incorporação	R\$ R\$ 1.646,76
Diferença em relação ao preço CMED 18%	R\$ 1.461,77 (52,97%)
Custo total de tratamento por paciente	R\$19.761,12
Resultados dos estudos de custo-minimização	-R\$ 10.275,71
População estimada	2024 10.992 2025 583 2026 899 2027 922 2028 941
Impacto orçamentário incremental em 5 anos	R\$ 51.266.506,05

4 JUSTIFICATIVA PARA REAVALIAÇÃO DA TERIPARATIDA

A incorporação do referido medicamento foi avaliada na 106ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada no dia 10 de março de 2022. De acordo com o Relatório de Recomendação nº 742/2022, para fins da avaliação econômica e análise do impacto orçamentário, foi utilizado o preço unitário de R\$ 2.124,31, considerando o valor mínimo de aquisição da teriparatida encontrado no Banco de Preços em Saúde (BPS) à época. Tendo em vista que seu uso pareceu resultar em benefício clínico pouco significativo na comparação com alendronato e risedronato, mediante grande incremento de custos, a recomendação preliminar da Conitec, na 106ª Reunião Ordinária, foi desfavorável à incorporação do medicamento, sendo a matéria encaminhada para consulta pública.

O retorno da consulta pública foi apreciado na 109ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada no dia 09 de junho de 2022. Segundo o resultado da análise da Consulta Pública nº 14/2022, a empresa fabricante da teriparatida ofereceu um desconto de 48,32% ao preço utilizado pela Conitec. Em face da proposta de desconto apresentada pelo fabricante, foi realizada análise de sensibilidade da análise de impacto orçamentário, considerando o valor de R\$ 1.097,84, referente a 48,32% de desconto sobre o valor inicial de R\$ 2.124,31.

Assim, mediante redução do preço proposto pelo fabricante, os membros da Conitec, na 109ª Reunião Ordinária, consideraram o benefício clínico e resultados mais favoráveis apresentados com teriparatida na avaliação econômica e análise de impacto orçamentário. Nesse contexto, o Plenário da Conitec deliberou por unanimidade recomendar a incorporação da teriparatida para o tratamento de indivíduos com osteoporose grave e falha terapêutica aos medicamentos disponíveis no SUS, conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde.

O medicamento teriparatida foi incorporado, no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), para o tratamento de indivíduos com osteoporose grave e falha terapêutica aos medicamentos disponíveis no SUS, conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Ministério da Saúde, por meio da Portaria SCTIE/MS nº 62, de 19 de julho de 2022.

Após a publicação da portaria de decisão de incorporação, a teriparatida foi pactuada no Grupo 1A do CEAF, conforme 8ª Reunião Ordinária da Comissão Intergestores Tripartite (CIT), realizada em 22 de agosto de 2022.

Frente à pactuação, a Coordenação-Geral do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CGCEAF/DAF/SECTICS/MS) deu início à instrução processual para aquisição do medicamento.

Após a tramitação dos autos ao Departamento de Logística em Saúde (DLOG/SE/MS) e o cumprimento dos demais trâmites processuais, foi solicitado à empresa fabricante o envio de proposta comercial. Dessa forma, a empresa Eli Lilly do Brasil Ltda., na data de 22 de junho de 2023, propôs o preço unitário de R\$ 1.364,54, justificando que houve reajuste CMED concedido nos anos de 2021 a 2023.

O Ministério da Saúde informou que não há possibilidade de acatar um preço unitário acima daquele registrado no Relatório de Recomendação.

Posteriormente, a empresa encaminhou nova proposta comercial, ofertando o medicamento pelo preço de R\$ 1.282,06. Contudo, o valor apresentado pela empresa se manteve superior à expectativa do Ministério da Saúde. Cabe destacar, ainda, que na Lei Orçamentária Anual (LOA) para o ano de 2024, foi considerado o valor unitário de R\$ 1.097,84 para o medicamento teriparatida. Assim, os novos valores apresentados pela fabricante não foram considerados no atendimento integral dos pacientes estimados para o ano de 2024.

Diante da inflexibilidade da empresa e da impossibilidade de prosseguir os trâmites de aquisição com o preço superior ao registrado no Relatório de Recomendação nº 742/2022, o Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde (DAF/SECTICS/MS) solicitou que a Conitec procedesse à reavaliação da teriparatida.

5 INTRODUÇÃO

5.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

A osteoporose é uma enfermidade metabólica caracterizada por baixa densidade mineral e deterioração da arquitetura óssea, causando fragilidade óssea, com consequente risco de fratura (10). Esta doença desempenha um papel importante na etiopatogenia das fraturas em idosos. No Brasil, os custos médios com internações e medicamentos, potencialmente subestimados, foram de R\$70 milhões em 2006, com 35.490 mortes/ano em pacientes com mais de 60 anos (11).

Classifica-se em primária ou secundária, de acordo com sua etiologia. A forma primária, mais comum, é identificada na ausência de doenças ou estados outros relacionados à fragilidade óssea. A perda de massa óssea é referida ao processo de envelhecimento ou pós-menopausa. Pondera-se como osteoporose secundária, a presença de uma condição associada à fragilidade óssea. Esta forma corresponde a cerca de 30% dos casos em mulheres na pós-menopausa e 40% a 50% na pré-menopausa e 50% a 55% em homens com diagnóstico de osteoporose (10).

É considerada grave quando há presença de uma ou mais fraturas por fragilidade documentadas (12) com as características: causada por trauma mínimo e ocorre em locais específicos (vértebras dorso-lombares, fêmur proximal, terço proximal do úmero e distal do antebraço). A mais frequente é a vertebral, muitas vezes assintomática ou com dor leve a moderada, tornando o diagnóstico mais difícil. Fraturas por fragilidade dobram o risco de fratura de quadril, que necessita de cirurgia e está associada à maior deterioração da funcionalidade e da qualidade de vida, além de um aumento da mortalidade, especialmente em idosos, por infecções e doenças cardiovasculares (13). No primeiro ano posterior à

fratura de quadril, entre 10% e 20% dos pacientes tornam-se incapacitados, 15% a 40% são institucionalizados e 20% a 35% morrem (13). A fratura de quadril, por estar relacionada com a maior mortalidade e perda de funcionalidade, constitui a variável de eficácia com maior relevância clínica (14).

Em todo o mundo, 23% das mulheres e 12% dos homens têm osteoporose, com a prevalência aumentando com a idade. Aos 50 anos, o risco de sofrer uma fratura ao longo da vida é de aproximadamente 20% para os homens e 50% para as mulheres (15). São 8,9 milhões de fraturas por fragilidade em um ano (10). A variabilidade geográfica na prevalência de fraturas vertebrais e de quadril é acentuada e não se explica apenas por diferenças na Densidade Mineral Óssea (DMO) (16). Estados Unidos da América (EUA) e Ásia têm prevalências mais altas de fraturas vertebrais, enquanto na Europa, as de quadril são mais incidentes. Nas mulheres, os menores valores anuais de incidências padronizadas por idade (por 100.000) foram encontradas na Nigéria - 2, África do Sul - 20, Tunísia - 58 e Equador - 73. As taxas mais elevadas foram observadas na Dinamarca - 574, Noruega - 563, Suécia - 539 e Áustria - 501 (16). O entendimento das razões desta heterogeneidade pode auxiliar a discussão de estratégias globais para a prevenção de fraturas.

No Brasil, cerca de 10 milhões de pessoas convivem com a doença (17). O Ministério da Saúde estima 200 mil óbitos por ano relacionados à osteoporose (18) e, em maiores de 65 anos, a prevalência é de 22%: 32,7% em mulheres e 5,1% em homens (19). Os fatores de risco (FR) mais importantes nos homens brasileiros para fratura por baixo impacto foram sedentarismo, tabagismo atual, pior qualidade de vida e Diabetes Mellitus (DM). Nas mulheres, foram idade avançada, menopausa precoce, sedentarismo, pior qualidade de vida, maior consumo de fósforo, DM, quedas, uso crônico de benzodiazepínicos e história familiar de fratura de fêmur após os 50 anos em parentes de primeiro grau (20). O principal objetivo do tratamento da osteoporose é a prevenção das fraturas. A identificação da população sob risco por meio do diagnóstico precoce e instituição do tratamento são fundamentais (14).

5.2 Diagnóstico da doença

No diagnóstico clínico, a combinação de fatores de risco clínicos e valores de DMO são um método rotineiro de avaliação do risco de fratura, por meio da densitometria óssea (g/cm^2) de coluna lombar, fêmur total, colo do fêmur ou terço médio do rádio (10,12). O rastreamento para avaliar a DMO está indicado para mulheres com idade ≥ 65 anos e homens ≥ 70 anos ou na presença de fatores de risco para osteoporose (baixo peso, fratura prévia, uso de medicamentos ou presença de doenças que afetam a saúde óssea (10,14).

O número de desvios padrão abaixo do normal comparados a de um adulto jovem, conhecido como T-escore, é usado para definir a doença em mulheres na pós-menopausa e homens com mais de 50 anos. Apesar da diminuição da massa óssea relacionar-se a uma probabilidade mais alta de fratura, o T-escore, obtido pela densitometria óssea, indica um risco relativo e não absoluto para fraturas (10).

A Organização Mundial de Saúde (OMS) criou um algoritmo que prediz o risco de fratura de quadril e fratura osteoporótica maior (coluna, úmero proximal, quadril e antebraço) em 10 anos, denominado “FRAX®” e validado para o Brasil em 2015 (11). Os algoritmos FRAX® calculam o risco de fraturas de quadril e/ou fratura osteoporótica maior em 10 anos, considerando as seguintes variáveis: índice de massa corporal (IMC); histórico individual de fratura prévia com localização característica de osteoporose; histórico familiar de fratura de quadril; tabagismo; uso de glicocorticoides (prednisona $\geq 5\text{mg}/\text{dia}$ ou equivalente); alcoolismo e artrite reumatoide (AR), associados ou não ao resultado de densitometria óssea de colo de fêmur (11). Essa identificação ajuda na indicação terapêutica. A osteoporose é definida pela presença de qualquer um dos itens a seguir: (a) fraturas por fragilidade, na ausência de outras doenças ósseas metabólicas, mesmo com uma DMO normal; (b) T-escore $\leq -2,5$ na coluna lombar (ântero-posterior), colo femoral, quadril total ou 1/3 do rádio, mesmo na ausência de uma fratura prevalente, (c) T-escore entre -1,0 e -2,49 (osteopenia) associado ao aumento de risco de fratura usando FRAX® (10).

Seu diagnóstico laboratorial mínimo inclui hemograma completo, cálcio, fósforo, fosfatase alcalina, função tireoidiana e dosagem da 25(OH) vitamina D sérica, calciúria de 24 horas. Sugere-se testes específicos para pacientes com suspeita clínica de doenças gastrointestinais (como doença inflamatória e celíaca); endocrinológicas (hiperparatireoidismo primário, tireotoxicose, síndrome de Cushing, hipogonadismo e DM); reumatológicas; pulmonares entre outras (14). Marcadores de remodelação óssea são importantes na avaliação do efeito de medicamentos ou de alguma enfermidade sobre as taxas de reabsorção e formação óssea por certo período. Os mais usados são o CTx sérico para a reabsorção, e o P1NP sérico na formação óssea (14).

De acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Osteoporose (2022) (21), exames radiológicos, especialmente radiografias da coluna vertebral em anteroposterior (AP) e perfil, são indicados para avaliação de fraturas vertebrais, sintomáticas ou não, que aumentam o risco de novas fraturas osteoporóticas. Estes exames ajudam na identificação de outras doenças ósseas e devem ser pedidos quando há diagnóstico densitométrico ou clínico de osteoporose, no início do tratamento e quando houver sintomas sugestivos de fraturas vertebrais.

As fraturas são a principal complicação associada à doença e o tratamento visa sua prevenção, cuja medida de eficácia é o potencial de redução de sua incidência. A melhora de marcadores de remodelamento ósseo ou um aumento da DMO são objetivos secundários ao tratamento. A DMO possui limitações como indicador clínico da doença, constituindo-se um entre vários outros FCR (22). Ainda que medidas intermediárias sejam de fácil mensuração e facilitem o desenvolvimento de ensaios clínicos, elas devem ser capazes de reproduzir o efeito dos medicamentos sobre as variáveis finais, que tem importância para os pacientes, como a qualidade de vida, morbidade e mortalidade (12).

5.3 Tratamento recomendado

O tratamento recomendado para a osteoporose grave em mulheres pós-menopausa, com alto risco de fraturas, associa a terapia farmacológica com medidas não farmacológicas. As diretrizes brasileiras para o diagnóstico e tratamento da osteoporose em mulheres na pós-menopausa preconizam para estas pacientes, com diagnóstico de osteoporose ou osteopenia, exercícios físicos supervisionados, associados à redução do número de quedas e de fraturas (14). Além das atividades físicas, indica-se a revisão do uso de medicamentos que possam aumentar o risco de quedas. O tabagismo e o uso de álcool são desaconselhados (10).

Aconselha-se o consumo de até 1.200 mg de cálcio/dia às mulheres com mais de 50 anos, preferencialmente por meio da dieta. A administração de suplementos de cálcio é prescrita quando há impossibilidade de fazê-lo por meio de fontes nutricionais. Apesar do uso complementar do cálcio e da vitamina D ser fundamental para a mineralização óssea adequada, não se recomenda o tratamento da osteoporose em pacientes na pós-menopausa apenas com cálcio associado ou não à vitamina D (14). As concentrações plasmáticas de 25(OH)D devem ser analisadas antes de se começar qualquer tratamento. Em mulheres com deficiência de vitamina D, a reposição deve ser iniciada com 50.000 UI semanais por 8 semanas. Doses diárias de manutenção de 1000-2000 UI e valores séricos acima de 30 ng/mL são relevantes para a prevenção do hiperparatireoidismo secundário, melhoria da massa óssea e redução do risco de quedas (14).

Quanto ao tratamento farmacológico, diferentes classes de medicamentos são indicadas para prevenção de fraturas relacionadas à osteoporose. As diretrizes brasileiras para o tratamento de mulheres com osteoporose na pós-menopausa sugerem: terapia de reposição hormonal (TRH), alendronato, ibandronato, risedronato, ácido zoledônico, denosumabe, raloxifeno e teriparatida (14). O carbonato de cálcio e a vitamina D são indicados como parte de todos os esquemas terapêuticos (10). A primeira linha de tratamento é composta por suplementação de cálcio e colecalciferol e os bifosfonatos (alendronato, risedronato e pamidronato). Já a segunda linha é constituída pelo raloxifeno, calcitonina e estrógenos conjugados. O uso de uma segunda linha farmacoterapêutica relaciona-se a distúrbios de deglutição, intolerância ou falha terapêutica, considerada a partir da presença/ocorrência de novas fraturas em vigência de tratamento, com os medicamentos de primeira linha (23).

A teriparatida está incorporada para pacientes com osteoporose grave e falha terapêutica (após segunda fratura) (24) e o romosozumabe para o tratamento de osteoporose a mulheres na pós-menopausa em falha terapêutica, com faixa etária restrita (>70 anos) (25). Como este último medicamento não possui restrição de idade na sua indicação (4) e mesmo com mecanismos de ação diferentes, teria resultados terapêuticos comparáveis à teriparatida (9) a Amgen Biotecnologia do Brasil propõe ampliação do uso do romosozumabe para tratamento da osteoporose grave em mulheres nesta condição e falha terapêutica.

6 FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

6.1 Características gerais

A seguir são apresentadas as características da teriparatida e romosozumabe.

A **teriparatida (Fortéo®)** é derivada de ADN recombinante, sendo idêntica a parte do hormônio paratireoideano (PTH). O PTH regula o metabolismo de cálcio e fosfato no osso e no rim. A **teriparatida** atua como o hormônio para estimular a formação óssea, agindo sobre os osteoblastos (células formadoras de osso). Também aumenta a absorção de cálcio dos alimentos e evita a perda excessiva de cálcio na urina. Como o PTH endógeno, a **teriparatida** não se acumula nos ossos ou em outros tecidos (26–28). Seu registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) é de 2003 (27) sendo indicada para o tratamento da osteoporose com alto risco para fraturas em mulheres na pós-menopausa e em homens. O alto risco para fraturas inclui uma história de fratura osteoporótica, ou a presença de múltiplos fatores de risco para fraturas, ou falha ao tratamento prévio para osteoporose conforme decisão médica. FORTÉO Colter Pen também é indicado para o tratamento da osteoporose associada à terapia sistêmica com glicocorticoides, tanto em homens quanto em mulheres. Sua ficha técnica encontra-se no Quadro 1.

Quadro 1 Ficha com a descrição técnica da tecnologia.

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Teriparatida
Nome comercial	Fortéo®
Apresentação	Fortéo Colter Pen é apresentado em embalagem contendo uma caneta injetora e refil de 2,4 mL (250 mcg de teriparatida por mL), contendo 28 doses diárias de 20 mcg de teriparatida
Detentor do registro	ELI LILLY DO BRASIL. Registro: 1126000790023. Vencimento 03/2028
Fabricante	LILLY FRANCE SAS (França)
Indicação aprovada na Anvisa	FORTÉO Colter Pen é indicado para o tratamento da osteoporose com alto risco para fraturas tanto em mulheres na pós-menopausa como em homens. O alto risco para fraturas inclui uma história de fratura osteoporótica, ou a presença de múltiplos fatores de risco para fraturas, ou falha ao tratamento prévio para osteoporose conforme decisão médica. FORTÉO Colter Pen também é indicado para o tratamento da osteoporose associada à terapia sistêmica com glicocorticoides, tanto em homens quanto em mulheres
Indicação proposta	Tratamento de mulheres na pós-menopausa com osteoporose grave e falha terapêutica
Posologia e Forma de Administração	FORTÉO Colter Pen deve ser administrado como uma injeção subcutânea na coxa ou abdome. A dose recomendada é de 20 mcg uma vez ao dia. Não é recomendado o uso de FORTÉO Colter Pen por período superior a 2 anos
Patente	Em 20/02/24 foi feita consulta a base de dados do INPI (https://busca.inpi.gov.br/pePI/servlet/PatenteServletController). O pedido de patente da de soluções de teriparatida estabilizadas, identificado por PI 9813463-9 e depositado em 08/12/1998, foi negado e mantido do indeferimento, em 02/08/2016.

Fonte: Autoria própria

Contraindicações: a tecnologia é contraindicada a pacientes com hipersensibilidade à teriparatida ou a qualquer um dos seus excipientes (28).

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

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

FORTÉO Colter Pen deve ser usado com cautela em pacientes previamente submetidos a radioterapia externa ou radioterapia por implante envolvendo os ossos, uma vez que possuem um risco basal aumentado para osteossarcoma. FORTÉO Colter Pen não foi estudado em pacientes com urolitíase ativa; contudo, nenhum aumento em urolitíase foi observado nos estudos clínicos. Se houver suspeita de urolitíase ativa ou hipercalcúria preexistente, deve ser considerada a medida da excreção de cálcio urinário. FORTÉO Colter Pen deve ser usado com cuidado em pacientes com urolitíase ativa ou recente devido ao potencial de exacerbação desta condição.

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

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

Cálcio urinário: *FORTÉO Colter Pen pode causar pequenos aumentos na excreção urinária de cálcio, mas a incidência de hipercalcúria não diferiu dos pacientes tratados com placebo em estudos clínicos.*

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

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

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

Cuidados e Precauções: Os eventos adversos relatados em estudos clínicos, estatisticamente significantes, compararam a tecnologia em questão com placebo e estão listados no quadro a seguir (Quadro 2):

Quadro 2. Resumo dos eventos adversos estatisticamente significantes: Forteo x placebo

	Dose de 20 mcg de Forteo (%)	Placebo (%)
Corpo como um todo		
Dor	21,3	20,5
Cefaleia	7,5	7,4
Astenia	8,7	6,8
Dor no pescoço	3,0	2,7
Cardiovascular		
Hipertensão	7,1	6,8
Sistema digestivo		
Náusea	8,5	6,7
Constipação	5,4	4,5
Dispepsia	5,2	4,1
Distúrbio gástrico	2,3	2,0
Distúrbios dentários	2,0	1,3
Músculo esquelético		
Câimbra nas pernas	2,6	1,3
Artralgia	10,1	8,4
Sistema nervoso		
Tontura	8,0	5,4
Depressão	4,1	2,7
Insônia	4,3	3,6
Vertigem	3,8	2,7
Sistema respiratório		
Pneumonia	3,9	3,3
Pele e anexos		

Sudorese	2,2	1,7
Valores laboratoriais		
Hiperuricemia	2,8	0,7

Fonte: (26,27)

Desde que introduzido no mercado, as reações adversas associadas ao uso de teriparatida em estudos clínicos de osteoporose e à exposição pós-comercialização estão resumidas no quadro abaixo (Quadro 3). A seguinte convenção na classificação das reações adversas foi empregada: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muito raros ($< 1/10.000$).

Quadro 3. Quadro resumo das reações adversas

Reações adversas	Classificação
Doenças do sangue e do sistema linfático Anemia	Frequentes
Doenças do sistema imunitário Anafilaxia	Raros
Doenças do metabolismo e da nutrição Hipercolesterolemia Hipercalcemia superior a 2,76 mmol / Hiperuricemia Hipercalcemia superior a 3,25 mmol/l	Frequentes Pouco frequentes Raros
Perturbações do foro psiquiátrico Depressão	Frequentes
Doenças do sistema nervoso Tonturas, cefaleias, ciática, síncope	Frequentes
Afeções do ouvido e do labirinto Vertigens	Frequentes
Cardiopatias Palpitações Taquicardia	Frequentes Pouco frequente
Vasculopatias Hipotensão	Frequentes
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino Dispneia Enfisema	Frequentes Pouco frequente
Doenças gastrointestinais Náuseas, vômitos, hérnia do hiato, refluxo gastro-esofágico Hemorróidas	Frequentes Pouco frequentes

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos Aumento da sudorese	Frequentes
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos Dor nos membros Cãibras Mialgia, Artralgia, Cãibras lombares/dor*	Muito frequentes Frequentes Pouco frequentes
Doenças renais e urinárias Incontinência urinária, poliúria, necessidade urgente de urinar, nefrolitíase Insuficiência/comprometimento renal	Pouco frequentes Raros
Perturbações gerais e alterações no local de administração Fadiga, dor torácica, astenia, reações ligeiras e transitórias nos locais da injeção, incluindo dor, edema, eritema, equimose localizada, prurido e hemorragia menor no local da injeção Eritema no local da injeção, reação no local da injeção Possíveis acontecimentos alérgicos logo após a injeção: dispneia aguda, edema oro/facial, urticária generalizada, dor torácica, edema (principalmente periférico)	Frequentes Pouco frequentes Raros
Exames complementares de diagnóstico Aumento de peso, Sopro cardíaco, aumento da fosfatase alcalina	Pouco frequentes

Fonte: (26) Legenda: * Foram notificados casos graves de cãibras lombares ou dor nos minutos a seguir à injeção

O romosozumabe é um agente formador ósseo/imunobiológico anabólico ósseo, que inibe a ação da esclerostina e produz efeito duplo sobre os ossos: aumenta a ação dos osteoblastos, formando ossos, enquanto diminui a ação dos osteoclastos, reduzindo a reabsorção óssea. Seu registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) é de 2020 (29), sendo indicado para o tratamento da osteoporose em mulheres na pós-menopausa com alto risco de fratura (histórico de fratura osteoporótica ou múltiplos fatores de risco para fratura; ou pacientes que falharam ou são intolerantes a outra terapia de osteoporose disponível). Trata-se de um imunobiológico, ou seja, um anticorpo monoclonal humanizado (IgG2) que liga e inibe a esclerostina, estimulando a formação óssea em superfícies ósseas trabeculares e corticais, bem como a atividade osteoblástica, resultando em aumentos de massa óssea trabecular e cortical e em melhorias na massa, estrutura e força óssea (5). Sua ficha técnica encontra-se no Quadro 1.

Quadro 4 Ficha com a descrição técnica da tecnologia.

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Romosozumabe
Nome comercial	Evenity®
Apresentação	Solução injetável de 90 mg/ml em embalagens com 2 seringas preenchidas de 1,17 ml VD trans (105 mg de romosozumabe)

Detentor do registro	Amgen Biotecnologia do Brasil Ltda - 18.774.815/0001-93. Registro 102440018 válido até 2030
Fabricante	AMGEN MANUFACTURING, LIMITED (Porto Rico); IMMUNEX RHODE ISLAND CORPORATION (Estados Unidos); PATHEON ITALIA S.P.A (Itália)
Indicação aprovada na Anvisa	O romosozumabe é indicado para o tratamento da osteoporose em mulheres na pós-menopausa com alto risco de fratura, definido como histórico de fratura osteoporótica ou múltiplos fatores de risco para fratura; ou pacientes que falharam ou são intolerantes a outra terapia de osteoporose disponível
Indicação proposta	Tratamento de mulheres na pós-menopausa com osteoporose grave e falha terapêutica
Posologia e Forma de Administração	A dose de 210 mg de romosozumabe, administrada por via subcutânea, uma vez por mês por um total de 12 meses
Patente	912554304 (07/04/2017) Evenity®. Registro de marca em vigor. UCB Biopharma SRL. NCL(11)05 912554436 (07/04/2017) Evenity®. Registro de marca em vigor. UCB Biopharma SRL. NCL(11)05

Fonte: Autoria própria

Contraindicações: A tecnologia é contraindicada em pacientes com hipocalcemia não corrigida; com hipersensibilidade clinicamente significativa conhecida para romosozumabe ou para qualquer componente da formulação do produto. As reações de hipersensibilidade clinicamente significativas incluem angioedema, eritema multiforme e urticária. Pode ocorrer reação anafilática ou outra reação alérgica clinicamente significativa (30,31).

Cuidados e Precauções: Eventos cardiovasculares como Infarto do Miocárdio (IM) e derrame devem ser considerados, apesar de, segundo o fabricante, não ter sido estabelecida relação causal entre romosozumabe e estes eventos. O medicamento não deve ser iniciado em pacientes que sofreram IM ou derrame no ano anterior. A osteonecrose da mandíbula (ONJ), que pode ocorrer espontaneamente, geralmente está associada à extração de dentes e/ou à infecção local com cura tardia e deve ser considerada quando no uso deste medicamento. Na bula há advertência quanto a fratura femoral atípica, que pode ocorrer espontaneamente. A interrupção do tratamento com romosozumabe deve ser considerada, de acordo com a avaliação de risco-benefício individual (31) (Quadro 2).

Eventos adversos: Reações adversas são exibidas por classe de órgão do sistema e frequência abaixo usando a seguinte convenção: muito comum ($\geq 1/10$), Comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) e muito rara ($< 1/10.000$). As reações mais frequentes no local de injeção foram dor e eritema. Entre as reações adversas muito comuns relacionadas ao uso do romosozumabe encontram-se: infecção viral do trato respiratório superior e artralgia. As reações comuns do sistema imunológico são hipersensibilidade, erupção e dermatite (Quadro 2).

Quadro 5 Resumo das reações adversas

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

Fonte: (32)

A *European Medicines Agency* (EMA) destaca a imunogenicidade em mulheres na pós-menopausa com doses mensais de romosozumabe. A maioria das respostas a anticorpos foram temporárias. A presença de anticorpos ligantes anti-romosozumabe diminuiu a exposição a romosozumabe em até 25%. Sobre IM, Acidente Vascular Cerebral (AVC) e mortalidade, a EMA destaca que, no ensaio de romosozumabe com controle ativo para o tratamento da osteoporose grave em mulheres na pós-menopausa, durante o período/fase de 12 meses em dupla ocultação com romosozumabe, 16 mulheres (0,8%) no braço deste medicamento sofreram IM em comparação com 5 mulheres (0,2%) no braço de alendronato e, 13 mulheres (0,6%) no braço de romosozumabe sofreram AVC em comparação com 7 mulheres (0,3%) no braço de alendronato. Estes acontecimentos ocorreram em doentes com e sem história de IM ou AVC (33).

6.2 Preço proposto para incorporação

Os preços propostos para aquisição da teriparatida e do romosozumabe estão relacionados nos quadros 4 abaixo.

Quadro 4- Preço da tecnologia proposta para a teriparatida e o romosozumabe.

Medicamento	Apresentação	Preço unitário proposto pelo fabricante ¹	Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) 18% ²	Preço praticado em compras públicas (SIASG) ³ em 11/01/2024
-------------	--------------	--	--	--

teriparatida	Caneta injetora e refil de 2,4 mL (250 mcg de teriparatida por mL), contendo 28 doses diárias de 20 mcg de teriparatida	R\$ 1.282,06	R\$ 2.775,97	R\$ 2.513,73
romosozumabe	Solução injetável de 90 mg/ml em embalagens com 2 seringas preenchidas de 1,17 ml VD trans	R\$ 1.646,76	R\$ 3.108,53	R\$ 1.403,23

¹ Fonte (3,30);

² Lista de preços de medicamentos - Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) ICMS 18%, da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) (34);

³ Média ponderada das compras realizadas nos últimos 18 meses pelo Departamento de Logística em Saúde (DLOG) do Ministério da saúde, conforme SIASG, via Banco de Preços em Saúde (BPS) (35).

Seu Código é BR 0480015 e o valor descrito no BPS para a CMED é de R\$1.471,84, no mês 03/2023 (competência CMED de 03/2023). Em 03/01/2024, o PMVG era de R\$3.961,42 com alíquota de 18%.

7 EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

7.1 Evidências apresentadas pela Amgen na comparação do romosozumabe com a teriparatida

Construiu-se a seguinte pergunta de pesquisa para busca e seleção de evidências, cuja estruturação encontra-se na Tabela 1.

Tabela 1- Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) demandante.

População	Mulheres na pós menopausa com osteoporose grave e falha terapêutica ao padrão de tratamento do SUS (exceto teriparatida)
Intervenção (tecnologia)	Romosozumabe
Comparador	Teriparatida
Desfechos (Outcomes)	Avaliação clínica: eficácia, segurança e qualidade de vida relacionada à saúde
Tipo de estudo	Revisões sistemáticas com ou sem meta-análise e ensaios clínicos randomizados

Fonte: Amgen (9)

Como os desfechos a serem avaliados pelos estudos não foram definidos, a pergunta PICO foi ampliada conforme a Tabela 2, e todos os estudos foram analisados com base nesta informação.

Tabela 2- Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) revisada.

População	Mulheres na pós menopausa com osteoporose grave e falha terapêutica ao padrão de tratamento do SUS (exceto teriparatida)
Intervenção (tecnologia)	Romosozumabe
Comparador	Teriparatida
Desfechos (Outcomes)	Risco de queda, fraturas vertebrais, fraturas não vertebrais, fraturas de quadril, eventos adversos graves e eventos adversos cardiovasculares (3PMACE e 4PMACE)
Tipo de estudo	Revisões sistemáticas com meta-análise direta ou indireta

Legenda: O resultado 3PMACE é a primeira ocorrência de um dos seguintes desfechos: morte por causa cardiovascular, AVC não fatal ou IM não fatal. Já 4 PMACE se refere a primeira ocorrência de AVC, IM, insuficiência cardíaca (IC) ou mortalidade por todas as causas.

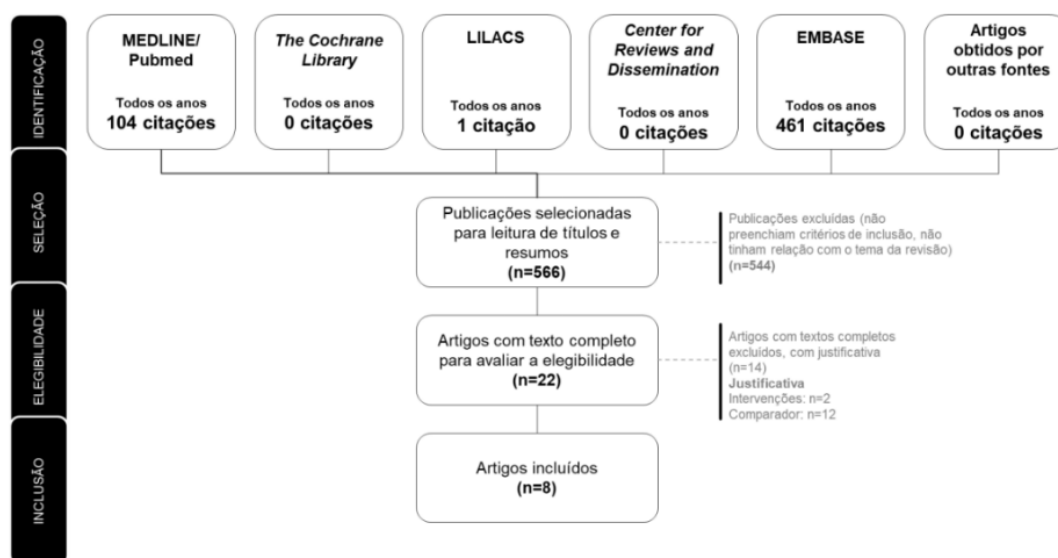
Pergunta: O romosozumabe é eficaz e seguro no tratamento de mulheres na pós menopausa com osteoporose grave e em falha terapêutica, como alternativa à teriparatida?

Os seguintes critérios de inclusão e exclusão foram preconizados pelo demandante:

Critérios de inclusão: revisões sistemáticas com ou sem meta-análises e ECRs de fase III; envolvendo mulheres com osteoporose na pós-menopausa em risco muito alto de fratura por fragilidade, e em falha terapêutica ou intolerância aos bisfosfonatos em uso de romosozumabe como intervenção; braço comparador teriparatida.

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

A busca pelos estudos foi realizada nas bases de dados *The Cochrane Library*, MEDLINE via Pubmed, Literatura Latino - Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) e EMBASE. Foi conduzida até maio de 2022, para a elaboração do dossiê submetido em setembro de 2023. O fluxograma PRISMA de triagem apresentado pelo demandante está na Figura 1.



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

Figura 1. Fluxograma de seleção dos estudos conduzida pelo demandante (30).

Na análise incluiu-se também desfechos de mensuração objetiva e de maior relevância clínica para os pacientes, evitando os desfechos substitutos, conforme preconizado nas Diretrizes Metodológicas: Elaboração de pareceres técnico-científicos (36). O fluxograma PRISMA de triagem dos estudos é apresentado na Figura 2.

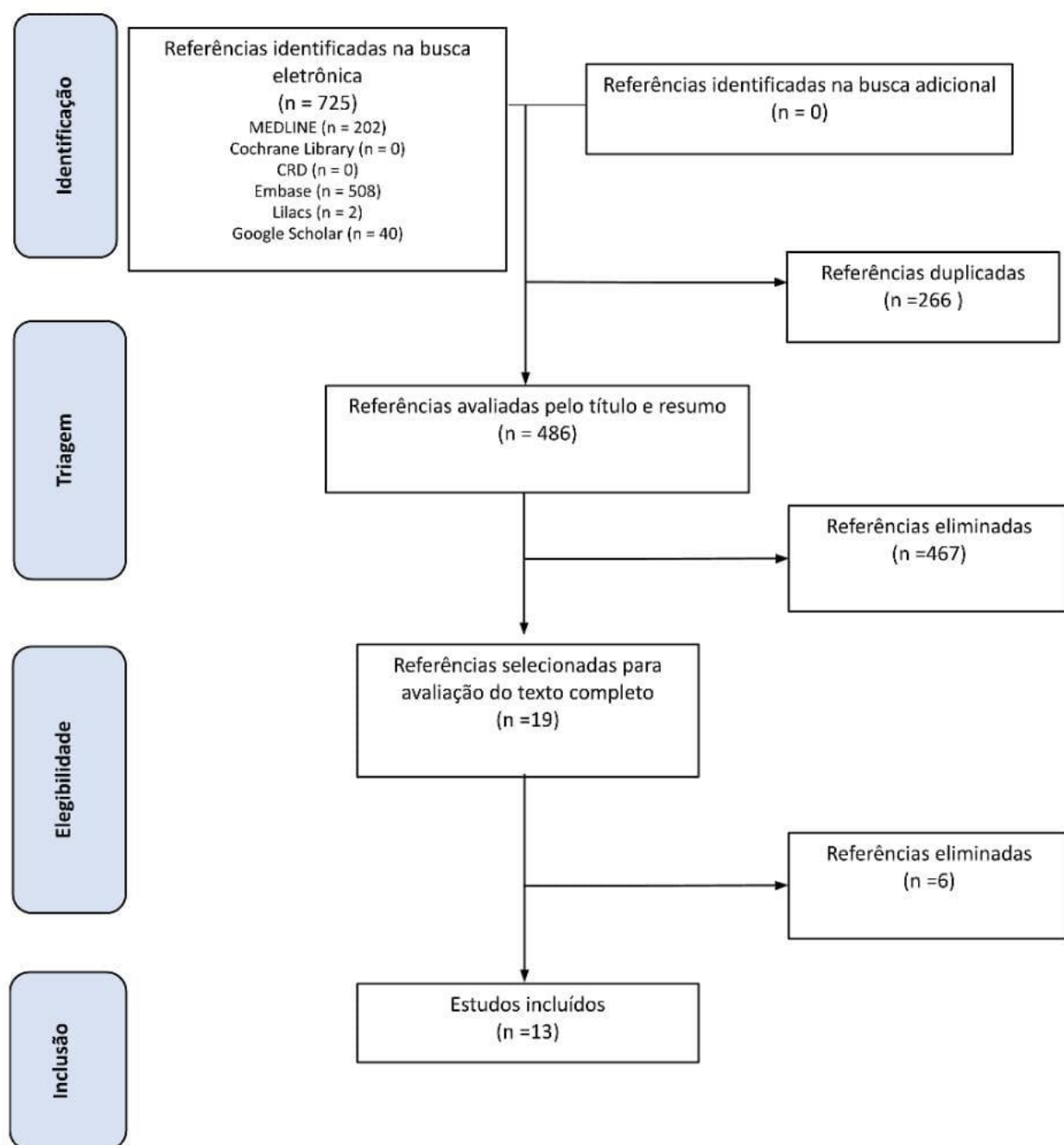


Figura 2. Fluxograma de seleção dos estudos conduzida pela Secretaria Executiva.

A estratégia de busca é apresentada no anexo 1.

O risco de viés dos ensaios clínicos randomizados (ECR) realizado pelo demandante (anexo 2), foi analisado utilizando-se a ferramenta *Risk of Bias tool for Randomized Controlled Trials* (RoB-2) (37). A qualidade metodológica das revisões sistemáticas foi avaliada pela ferramenta *A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews version 2* (AMSTAR-

2) (38) e a qualidade da evidência pelo sistema *Grading of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) (39).

7.2 Caracterização dos estudos incluídos

Foram incorporadas 13 revisões sistemáticas, 8 delas com meta-análise indireta e 5 com direta, que contemplavam desfechos de mensuração objetiva e clinicamente relevantes. Dentre os estudos apresentados pela Amgem, 5 respondiam os critérios PICOS ampliados (Quadro 6). Após o refinamento da estratégia de busca e pesquisa nas bases de dados, 8 estudos adicionais foram incluídos pelos pareceristas (37-44).

Quadro 6- Estudos apresentados pelo demandante e razões para exclusão.

Estudos selecionados pelo demandante	Avaliação	
	Incluídos	Excluídos - Motivos
Händel et al., 2023 (40)		A comparação na meta-análise em rede é realizada com agonistas do receptor do hormônio da paratireoide. Nos resultados, não há distinção entre a teriparatida e a abaloparatida.
Albert et al., 2021 (41)	x	
Willems et al., 2022 (42)	x	
Ding et al., 2020 (43)	x	
Takada et al., 2020 (44)		ECR com desfechos substitutos: utilidade comparativa de alterações precoces no propeptídeo N-terminal do procolágeno tipo I (<i>Procollagen type I N-terminal propeptide</i> - P1NP) na previsão da resposta da densidade mineral óssea.
Wen, 2020 (45)	x	
Tan et al., 2019 (46)	x	
Langdahl et al., 2017 (47)		ERC já incluso nas revisões sistemáticas.

As características de todos os estudos incluídos neste relatório estão disponíveis nos Quadros 5 e 6.

Quadro 7 Características dos estudos incluídos.

Estudo (Autor, ano)	País	Desenho do estudo	População (n)	Intervenção	Comparador	Desfechos (time point de avaliação)	Financiamento
Albert et al., 2021	EUA	Revisão sistemática com meta-análise direta e indireta	Mulheres na pós-menopausa com osteoporose (n=73.862)	Romosozumabe	Teriparatida Alendronato Risedronato Zoledronato Denosumabe Raloxifeno Abaloparatida Placebo (dose NR)	Fraturas vertebrais (12, 18, 24, 36 meses) Fratura de quadril (12, 36, 60 meses) Fraturas não vertebrais (12, 24, 36 meses)	Não
Willems et al., 2022	Bélgica, EUA e Inglaterra	Revisão sistemática com meta-análise indireta	Mulheres na pós-menopausa com osteoporose (n= 125.165)	Romosozumabe 210 mg/mensal, subcutânea	Teriparatida 20 µg/dia, subcutânea Abaloparatida 80 µg/dia, subcutânea Alendronato 70mg/semanais, ou 10 mg/dia, oral Risedronato 5 mg/dia ou 35 mg/semanal, oral Ibandronato 150 mg/mensal, oral Zoledronato 5 mg/ano, intravenoso Denosumabe 60 mg/6 meses, subcutânea Raloxifeno 60 mg/dia, oral	Fraturas vertebrais (12, 24 e 36 meses) Fraturas não vertebrais (12, 24, 36 meses) Fratura de quadril (12, 24, 36 meses) Alterações na DMO do quadril total (NR) Alterações na DMO da coluna lombar (NR) Alterações na DMO do colo do fêmur (NR)	UCB Pharma e Amgen Inc.

Ding et al., 2020	China	Revisão sistemática com meta-análise indireta	Mulheres na pós-menopausa com osteoporose (n=79.144)	Romosozumabe 210 mg/mensal, subcutânea	Teriparatida 20 µg/dia, subcutânea Abaloparatida 80 µg/dia, subcutânea Risedronato 5 mg/dia ou 35 mg/semanal, oral Alendronato 5 or 10 mg/dia, ou 35 ou 70 mg/semanais, oral Zoledronato 5 mg/ano or 5mg/1,5 anos, intravenosa Denosumabe 60 mg/6 meses, subcutânea Ibandronato 150 mg/mensal, oral Raloxifeno 60 mg/dia, oral Hormônio paratireoidiano 100 µg/dia, subcutânea Placebo	Fraturas vertebrais (NR) Fraturas clínicas (NR) Tolerabilidade (NR)	Não
-------------------	-------	---	--	--	---	---	-----

Estudo (Autor, ano)	País	Desenho do estudo	População (n)	Intervenção	Comparador	Desfechos (time point de avaliação)	Financiamento
Wen, 2020	China	Revisão sistemática com meta-análise indireta	Mulheres na pós-menopausa com osteoporose (n=106.320)	Romosozumabe 210 mg/mensal, subcutânea	Abaloparatida 80 µg/dia, m subcutânea Teriparatida 20 µg/dia, subcutânea Denosumabe 60 mg/6 meses, subcutânea Hormônio paratireoideano 100 µg/dia, subcutânea Zoledronato 5 mg, uma vez por 12-24 meses, intravenosa Ranelato de estrôncio 2 g/dia, oral Lasofosifeno 0,5 mg/dia, oral Bazedoxifeno 20 mg/dia, oral Raloxifeno 60 mg/dia, oral Risedronato 35 mg/semanal or 5 mg/dia, oral Alendronato 35 ou 70 mg/semanais, or 5 or 10 mg/dia, oral Ibandronato 150 mg/mensal, oral Placebo	Fraturas vertebrais (NR) Fraturas não vertebrais (NR) Tolerabilidade (NR) Aceitabilidade (NR)	Não
Tan et al., 2019	China	Revisão sistemática com meta-análise indireta	Mulheres na pós-menopausa com osteoporose (n=67.524)	Romosozumabe 210 mg/mensal, subcutânea	Abaloparatida 80 µg/dia, m subcutânea Teriparatida 20 µg/dia, subcutânea Denosumabe 60 mg/6 meses, subcutânea Zoledronato 5 mg, uma vez por 12 meses, intravenoso	Fraturas vertebrais (NR) Fraturas não vertebrais (NR) Fraturas clínicas (NR) Eventos adversos (NR) Eventos adversos graves (NR)	Não

Estudo (Autor, ano)	País	Desenho do estudo	População (n)	Intervenção	Comparador	Desfechos (time point de avaliação)	Financiamento
					Alendronato 70 mg/semanais, ou 5 or 10 mg/dia, oral Risedronato 35 mg/semanal ou 5 mg/dia, oral Etidronato 400mg/dia, oral Ranelato de estrôncio 2 g/dia, oral Lasofosifeno 0,25 mg/dia ou 0,5 mg/dia, oral Raloxifeno 60 mg/dia, oral Placebo		

Abreviaturas: DMO (Densidade Mineral Óssea), NR (não reportado).

Quadro 8 Características dos estudos incluídos após refinamento da estratégia de busca e pesquisa nas bases de dados.

Estudo (Autor, ano)	Pais, cenário	Desenho	População (n)	Intervenção	Comparador	Desfechos (time point de avaliação)	Financiamento
Huang et al., 2023	Japão	Revisão sistemática com meta-análise direta	Mulheres na pós-menopausa com osteoporose (N = 12.796)	Romosozumabe 70, 140, ou 210 mg	Denosumabe 60 mg Alendronato 70 mg Teriparatida 20 µg Placebo	Fraturas vertebrais (12-24 meses) Fraturas não vertebrais (12-24 meses) Fraturas clínicas (12 meses) Alterações na DMO no quadril total (6-12 meses) Alterações na DMO na coluna lombar (6-12 meses) Alterações na DMO no colo do fêmur (6-12 meses) Eventos adversos durante o tratamento - graves, hipersensibilidade e reações no local da injeção (NR)	Não
Ayers et al., 2023	EUA	Revisão sistemática com meta-análise indireta	Adultos recebendo intervenções para osteoporose ou baixa massa óssea	Romosozumabe	Alendronato 70mg/semanais, ou 5 ou 10 mg/dia, oral Ibandronato 150 mg/mensal, oral Risedronato 35 mg/semanal ou 5 mg/dia, oral	Fratura de quadril (24, 36, 48 meses) Fraturas vertebrais (12, 24, 36 meses) Fraturas clínicas (12, 18, 24, 36 meses) Fraturas vertebrais radiográficas (12, 24, 36,48 meses)	American College of Physicians

					<p>Zoledronato 5 mg, uma vez por 12 meses, intravenoso</p> <p>Hormônio paratireoidiano 100 µg/dia, subcutânea</p> <p>Abaloparatida 80 µg/dia, m subcutânea</p> <p>Teriparatida 20 ou 40 µg/dia, subcutânea</p> <p>Denosumabe 60 mg/6 meses, subcutânea</p> <p>Raloxifeno 60 mg/dia, oral</p> <p>120 ou 60 mg/dia, oral</p> <p>Bazedoxifeno 20 ou 40 mg/dia, oral</p>	<p>Eventos adversos graves (36 meses)</p> <p>Retirada do medicamento devido a eventos adversos graves (18, 36 meses)</p> <p>Fraturas femorais atípicas ou subtrocantéricas (3 a 5 anos)</p> <p>Osteonecrose da mandíbula (2 a 3 anos)</p> <p>Fibrilação atrial (NR)</p>	
Wei et al., 2023	China	Revisão sistemática com meta-análise indireta	Mulheres na pós-menopausa com osteoporose (n = 104.580)	Romosozumabe 70, 140 ou 210 mg	<p>Abaloparatida 80 µg</p> <p>Alendronato 5-10 mg/dia ou 70 mg/semana</p> <p>Calcitonina 20 IU</p> <p>Denosumabe 60 mg</p> <p>Hormônio paratireoidiano 100 µg</p> <p>Risedronato 2,5 or 5 mg/dia ou 35 mg/semana</p> <p>Ranelato de estrôncio 0,5, 1 ou 2g</p> <p>Teriparatida 20 µg</p> <p>Zoledronato 5mg</p> <p>Raloxifeno 60 mg</p> <p>Estrógeno conjugado 0,625 mg + medroxiprogesterona 2,5 mg</p> <p>Lasofoxifeno 0,25 ou 0,5 mg</p> <p>Ibandronato 150 mg</p> <p>Etidronato 400 mg</p> <p>Bazedoxifeno 20 ou 40 mg</p>	Fraturas vertebrais (12, 18 meses)	Social Talent Fund of Tangdu Hospital e Tangdu Hospital Seed

Seeto et al., 2023	Austrália, Canadá, EUA, Etiópia	Revisão sistemática com meta-análise indireta	Mulheres na pós-menopausa com osteoporose (n=136.940)	Romosozumabe 210 mg/mensal, subcutânea	Abaloparatida 80 µg/dia, subcutânea Alendronato 70mg/semanais Denosumabe 60 mg/6 meses, subcutânea Hormônios (estrogênios) Risedronato 35 mg/semanal ou 5 mg/dia, oral Ibandronato 150 mg/mensal, oral Zoledronato 5 mg, uma vez por 12 meses, intravenoso Teriparatida 20 ou 40 µg/dia, subcutânea Placebo	Eventos cardiovasculares - 3PMACE (NR) Eventos cardiovasculares - 4PMACE (NR) Eventos cardiovasculares - 5PMACE (NR) Infarto (NR) Derrame (NR) Insuficiência cardíaca (NR) Fibrilação atrial (NR)	National Health and Medical Research Council Australia Investigator National Heart Foundation Future Leader Amgen, Eli-Lilly e Alexion, e honorários da Amgen e Sanofi
Singh et al., 2022	Índia	Revisão sistemática com meta-análise direta	Mulheres pós-menopausa com osteoporose (n=11.869)	Romosozumabe 70, 140 e 210 mg	Placebo Alendronato 70 mg Denosumabe Teriparatida 20 µg	Fraturas vertebrais (24 meses) Fraturas não vertebrais (24 meses) Fraturas clínicas (24 meses) DMO na coluna lombar (12 meses) DMO no quadril total (12 meses) DMO do colo femoral (12 meses) Total de eventos adversos Eventos adversos graves	Não
Tian et al., 2021	China	Revisão sistemática com meta-análise direta	Mulheres pós-menopausa com osteoporose (n=1.304)	Romosozumabe 210 mg	Teriparatida 20 µg	DMO da coluna lombar (6 e 12 meses) DMO do quadril (6 e 12 meses)	Chinese National Natural Science Foundation Tianjin Science and Technology Project in

						DMO do colo femoral (6 e 12 meses) Eventos adversos graves (12 meses) Morte (12 meses) Reação no local da injeção (12 meses)	the KeyField of Traditional Chinese Medicine Tianjin Health Science and Technology Project Research Fundo do Instituto de Ortopedia de Tianjin. Tianjin Natural Science Foundation Tianjin Enterprise Postdoctoral Innovation Project
Möckel et al., 2020	Alemanha	Revisão sistemática com meta-análise direta	Mulheres pós-menopausa com osteoporose (n=12.128)	Romosozumabe 210 mg	Placebo Teriparatida 20 µg Alendronato 70 mg	Risco de quedas (12 meses e 33-36 meses)	Não
Lv et al., 2020	China	Revisão sistemática com meta-análise direta	Mulheres pós-menopausa com osteoporose ou osteopenia (n = 25.834)	Denosumabe Romosozumabe	Placebo Alendronato Ibandronato Risedronato Zoledronato Teriparatida (dose NR)	Desfecho cardiovascular composto - acidente vascular cerebral, fibrilação atrial, insuficiência cardíaca e doença coronariana (12-36 meses) Eventos cardiovasculares - 3PMACE (12-36 meses) Eventos cardiovasculares - 4PMACE (12-36 meses)	National Key Research and Development Program

Abreviaturas: DMO (Densidade Mineral Óssea), NR (não reportado), 3PMACE (desfechos cardiovasculares compostos: morte por causa cardiovascular, Acidente Vascular Cerebral não fatal ou Infarto do Miocárdio não fatal), 4PMACE (desfechos cardiovasculares compostos: 3PMACE e Insuficiência Cardíaca), 5PMACE (desfechos cardiovasculares compostos: 4PMACE e Fibrilação Atrial).

7.3 Evidência Clínica

Os desfechos de mensuração objetiva e de maior relevância clínica para os pacientes avaliados foram: risco de queda, fraturas vertebrais, fraturas não vertebrais, fratura de quadril, eventos adversos graves e eventos adversos cardiovasculares (3PMACE e 4PMACE). Os estudos empregaram como comparador a teriparatida como tratamento disponibilizado atualmente no SUS, entre outros não relevantes para a presente análise.

7.3.1 Efeitos desejáveis da tecnologia

7.3.1.1 Risco de queda

Duas revisões sistemáticas com meta-análises diretas avaliaram o risco de queda. Mockel et al. (2020) (48) compararam estes desfechos ao longo de 12 meses de tratamento em mulheres menopausadas que utilizaram romosozumabe e teriparatida, sem observar diferença significativa entre os grupos analisados (RR = 1,19 [IC 95% 0,21 - 6,74], $p=0,12$; $I^2=58,5\%$). O estudo de Singh et al. (2022) (49) tampouco mostrou diferença significativa entre os dois grupos quando analisado ao longo de 12/24 meses (OR=1,59 [IC 95% 0,83 - 3,02], $p=0,16$; $I^2=4\%$).

7.3.1.2 Fraturas vertebrais

Sete revisões sistemáticas com meta-análises indiretas avaliaram as fraturas vertebrais e seus resultados não são estatisticamente significativos. A revisão publicada por Albert et al. (2021) (41) apresentou conclusões semelhantes entre os grupos que utilizaram romosozumabe e teriparatida para redução de fraturas vertebrais ($p = 0,973$). No estudo de Ayers et al. (2023) (50), os grupos que utilizaram romosozumabe e teriparatida para fraturas vertebrais ao longo de 12 a 36 meses exibiram um RR = 0,81 [IC 95% 0,19 - 3,34]. Os resultados de Ding et al. (2020) (43) foram semelhantes entre os grupos que empregaram romosozumabe e teriparatida para prevalência de fraturas vertebrais iguais ou maiores que 50% (HR = 0,79 [IC 95% 0,49 - 1,40]) e entre os grupos tratados com romosozumabe e teriparatida para prevalência de fraturas vertebrais menores que 50% (HR = 0,98 [IC95% 0,56 - 1,70]). Tan et al. (2019) (46) mostraram resultados semelhantes entre os dois grupos na incidência de novas fraturas vertebrais (RR = 0,84 [IC 95% 0,41 - 1,72]). Wen et al. (2020) (45) não reportaram diferença entre os dois grupos (RR = 0,86 [IC 95% 0,56 - 1,30]), assim como Wei et al. (2023) (51) (RR = 0,86 [IC 95% 0,38 - 1,96]). Willems et al. (2022) (42) não encontraram significância estatística entre os grupos que utilizaram romosozumabe e teriparatida na redução de fraturas não vertebrais em 12 meses (RR = 1,75 [IC 95% 0,68 - 3,75]).

7.3.1.3 Fraturas não vertebrais

Quatro revisões sistemáticas com meta-análises indiretas avaliaram as fraturas não vertebrais. O estudo de Ayers et al. (2023) (50) não observou diferença significativa entre os grupos que utilizaram romosozumabe e teriparatida para fraturas não vertebrais ao longo de 12 a 36 meses (RR = 1,38 [IC 95% 0,88 - 2,15]). Tan et al. (2019) (46) não reportaram significância estatística entre os dois grupos na incidência de fraturas não vertebrais (RR = 0,79 [IC 95% 0,50 - 1,24]). Os resultados entre os dois grupos do estudo de Wen et al. (2020) (45) se assemelharam (RR = 0,91 [IC 95% 0,67 - 1,30]).

Willems et al. (2022) (42) não encontraram diferenças significativas entre os grupos que utilizaram romosozumabe e teriparatida na redução de fraturas não vertebrais em 12 meses (RR = 0,91 [IC 95% 0,50 - 1,54]).

7.3.1.4 Fraturas de quadril

Apenas uma revisão sistemática com meta-análise indireta avaliou as fraturas de quadril. No estudo de Albert et al. (2023) (41), não houve diferenças significativas entre os grupos que utilizaram romosozumabe e teriparatida para redução de fraturas de quadril ($p = 0,900$).

7.3.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia

7.3.2.1 Eventos adversos graves

Cinco revisões sistemáticas, duas com meta-análise direta e três com indireta, avaliaram os eventos adversos graves. Dentre as meta-análises diretas, Huang et al. (2023) (52) compararam o risco de eventos adversos graves em mulheres menopausadas que utilizaram romosozumabe e teriparatida, sem observar diferença significativa entre os grupos analisados (RR = 0,78 [IC 95% 0,46 - 1,33], $p=0,58$; $I^2=0,0\%$). Tian et al. (2021) (53) obtiveram resultados similares: entre os grupos acompanhados por um período de 12 meses, um RR = 0,78 [IC 95% 0,46 - 1,33], $p=0,58$; $I^2=0,0\%$. Relacionado às meta-análises indiretas, o estudo de Ayers et al. (2023) (50) não demonstrou diferença estatisticamente importante entre os grupos tratados com romosozumabe e teriparatida para eventos adversos graves ao longo de 12 a 36 meses (RR = 1,03 [IC 95% 0,70 - 1,51]). Tan e colaboradores (2019) (46), ao avaliarem a incidência deste desfecho de interesse, encontraram um RR = 1,07 [IC 95% 0,87 - 1,32] entre os dois grupos. De forma semelhante, Wei et al. (2023) (51) não reportaram diferença significativa entre os grupos avaliados (RR = 0,97 [IC 95% 0,75 - 1,24]).

7.3.2.2 Eventos adversos cardiovasculares – 3PMACE

Duas revisões sistemáticas, uma com meta-análise direta e outra com indireta, avaliaram os eventos adversos cardiovasculares (3PMACE). O estudo de Lv et al. (2020) (54) comparou a incidência de 3PMACE em mulheres menopausadas que utilizaram romosozumabe e teriparatida, sem observar diferença significativa entre os grupos analisados (RR = 2,93 [IC 95% 0,37 - 11,23], $p = 0,42$, $I^2 = 45\%$). Seeto et al. (2023) (55) tampouco verificaram maior incidência de 3PMACE entre os grupos tratados com romosozumabe e teriparatida (OR = 0,62 [IC 95% 0,25 - 1,46]).

7.3.2.3 Eventos adversos cardiovasculares - 4PMACE

Duas revisões sistemáticas, uma com meta-análise direta e outra com meta-análise indireta, avaliaram os eventos adversos cardiovasculares (4PMACE). Lv et al. (2020) (54) compararam a incidência de 4PMACE em mulheres menopausadas que utilizaram romosozumabe e teriparatida, sem verificar diferença significativa entre os grupos analisados (RR = 1,88 [IC 95% 0,08 - 45,43], $p = 0,70$, $I^2 = 54\%$). Seeto et al. (2023) (55) não observaram maior incidência de 4PMACE entre os grupos que usaram romosozumabe e teriparatida (OR = 0,51 [IC 95% 0,23 - 1,10]).

7.4 Avaliação da qualidade metodológica (AMSTAR-2)

A qualidade metodológica das revisões sistemáticas avaliadas pela ferramenta AMSTAR-2 (38) são apresentadas no Quadro 9.

Quadro 9. Avaliação de qualidade de revisões sistemáticas com meta-análises incluídas, ferramenta AMSTAR-2.

Autores, ano	Itens do Amstar-2																Qualidade geral	no
	1	2*	3	4*	5	6	7*	8	9*	10	11*	12	13*	14	15*	16		
Revisões sistemáticas com meta-análises diretas																		
Huang et al., 2023	S	S	N	PS	S	S	N	S	S	N	S	S	S	S	S	S	Baixa	
Lv et al., 2020	S	S	N	PS	S	S	N	S	S	N	S	S	S	S	N	S	Baixa	
Möckel et al., 2020	S	PS	N	PS	N	S	N	PS	S	N	S	N	N	N	N	S	Criticamente baixa	
Singh et al., 2022	S	S	N	PS	S	N	N	PS	S	N	S	N	S	S	S	S	Baixa	
Tian et al., 2021	S	PS	N	PS	N	S	N	PS	S	N	S	N	N	N	N	S	Criticamente baixa	
Revisões sistemáticas com meta-análises indiretas																		
Albert et al., 2021	S	N	N	N	N	N	N	PS	PS	N	S	N	N	S	N	S	Criticamente baixa	
Ayers et al., 2023	S	PS	N	PS	S	N	PS	S	S	N	S	N	S	S	N	S	Baixa	
Ding et a., 2020	S	S	N	PS	S	S	N	S	PS	N	S	S	S	S	S	S	Baixa	
Seeto et al., 2023	S	S	N	PS	S	S	N	S	S	N	S	S	S	S	N	S	Criticamente baixa	
Tan et al., 2019	S	PS	N	PS	N	S	N	PS	PS	N	S	S	S	N	N	S	Criticamente baixa	
Wei et al., 2023	S	S	N	PS	S	S	S	S	S	N	S	S	S	S	N	S	Baixa	
Wen et al., 2020	S	S	N	PS	S	S	N	S	PS	N	S	S	S	S	S	S	Baixa	
Willems et al., 2022	S	PS	N	PS	S	N	N	PS	S	N	S	S	S	S	N	S	Criticamente baixa	

Tradução livre: 1. As questões de pesquisa e os critérios de inclusão para a revisão incluíram os componentes do PICO; 2. O relato continha uma declaração explícita de que os métodos foram estabelecidos antes da realização da revisão e o

relato justificou quaisquer desvios significativos do protocolo? 3. Os autores da revisão justificaram a escolha dos desenhos dos estudos incluídos? 4. Os autores da revisão usaram uma estratégia abrangente de pesquisa da literatura? 5. Os autores realizaram a seleção dos estudos em duplicata? 6. Os autores realizaram a extração dos dados em duplicata? 7. Os autores forneceram uma lista de estudos excluídos e justificativa pela exclusão? 8. Os autores descrevem os estudos incluídos com detalhamento adequado? 9. Os autores da revisão usaram uma técnica satisfatória para avaliar o risco de viés nos estudos individuais que foram incluídos na revisão? 10. Os autores da revisão reportaram as fontes de financiamento dos estudos incluídos na revisão? 11. Se a meta-análise foi realizada, os autores da revisão usaram métodos apropriados para combinação de resultados estatísticos? 12. Se uma meta-análise foi realizada, os autores da revisão avaliaram o impacto potencial do risco de viés dos estudos individuais sobre os resultados da meta-análise ou outra síntese de evidências? 13. Os autores da revisão explicaram o risco de viés dos estudos individuais ao interpretar/discutir os resultados da revisão? 14. Os autores da revisão forneceram uma explicação satisfatória e discutiram qualquer heterogeneidade observada nos resultados da revisão? 15. Se foi realizada uma síntese quantitativa, os autores da revisão realizaram uma adequada investigação de viés de publicação e discutiram seu provável impacto nos resultados da revisão? 16. Os autores da revisão relataram quaisquer fontes potenciais de conflito de interesse, incluindo qualquer financiamento que eles tenham recebido para a realização da revisão?

Interpretação: criticamente baixa (mais de uma falha crítica), baixa (uma falha crítica), moderada (mais de uma falha não crítica) e alta (nenhuma ou uma falha não crítica).

* Itens críticos.

Legenda: N (não), PS (parcialmente sim), S (sim).

7.4.1 Certeza geral das evidências (GRADE)

A qualidade das evidências foi avaliada utilizando a ferramenta *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) (39). O demandante considerou os desfechos fratura vertebral, fratura não vertebral, fratura clínica, DMO, aceitabilidade, segurança e eventos adversos gerais. Os pareceristas julgaram os desfechos risco de queda, fraturas vertebrais, fraturas não vertebrais, fraturas de quadril, eventos adversos graves e eventos adversos cardiovasculares (3PMACE e 4PMACE). Na análise das revisões sistemáticas incluídas, os resultados do efeito relativo foram contemplados, levando em consideração os desfechos da meta-análise que comparava diretamente ou indiretamente o romosozumabe com a teriparatida.

Quadro 10- Avaliação da certeza das evidências por meio da ferramenta GRADE.

N de estudos	Delineamento do estudo	Fatores que podem rebaixar a evidência					Nº pacientes		Efeito relativo (IC 95%)	Certeza da evidência
		Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Romosozumabe	Teriparatida		
Risco de queda (12 /24 meses)										
1 ¹⁰	RS MA direta	não grave	não grave	não grave	muito grave ¹	nenhum	473	345	1,59 (0,83-3,02)	⊕⊕○○ Baixa
Fraturas vertebrais (12/36 meses)										
1 ²	RS MA indireta	NA	não grave ³	muito grave ⁴	não grave	nenhum	NA	NA	RR = 0,81 (0,19 - 3,34)	⊕⊕○○ Baixa
Fraturas não vertebrais (12/36 meses)										
1 ²	RS MA indireta	NA	não grave ⁵	muito grave ⁴	grave ⁶	nenhum	NA	NA	1,38 (0,88-2,15)	⊕○○○ Muito baixa
Fraturas de quadril (24 meses)										
1 ⁷	RS MA indireta	NA	NA	muito grave ⁴	grave ⁵	nenhum	NA	NA	1,59 (0,18-6,74)	⊕○○○ Muito baixa
Eventos adversos graves										

N de estudos	Delineamento do estudo	Fatores que podem rebaixar a evidência					Nº pacientes		Efeito relativo (IC 95%)	Certeza da evidência
		Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Romosozumabe	Teriparatida		
2 ¹¹	RS MA direta	não grave	não grave	não grave	grave ⁸	nenhum	NA	NA	0,78 (0,46-1,33)	⊕⊕⊕○ Moderada
3PMACE										
1 ¹²	RS MA direta	não grave	não grave	não grave	grave ⁶	nenhum	NA	NA	2,93 (0,37-11,23)	⊕⊕⊕○ Moderada
4PMACE										
1 ¹²	RS MA direta	não grave	grave ⁹	não grave	não grave	nenhum	NA	NA	1,88 (0,08 - 45,43)	⊕⊕⊕○ Moderada

NOTAS: 1- O resultado geral da meta-análise é maior (RR=1,59) cruzando a linha do efeito nulo e o limiar de relevância clínica. Além disso, tamanho ótimo da informação é insuficiente, sendo menor que 400 eventos (número total de eventos no estudo = 47); 2- Estudo: Ayers et al., 2023 (50); 3-Dados retirados do estudo: Não há dados para teste de inconsistência e os resultados da meta-análise em rede assumem consistência; 4-resultados decorrentes de meta-análise em rede; 5-Dados retirados do estudo: Testado quanto à inconsistência usando as comparações de estimativa indireta vs. direta e o método de divisão lateral (P = 0,56). Temos dados limitados para testar a suposição de inconsistência. Contudo, com base nos dados disponíveis, não há provas de inconsistência. O modelo de rede assume consistência; 6- resultado geral da meta-análise em rede cruza a linha do efeito nulo e do limiar de relevância clínica; 7- Estudo: Willems et al., 2022 (42); 8- Apresenta um tamanho ótimo da informação insuficiente, apresentando menos de 400 eventos; 9- Apresenta heterogeneidade substancial (I²= 54%); 10 - Estudo: Singh et al., 2022; 11 - Estudo: Tian et al., 2021 e Huang et al., 2023; 12- Estudo: Lv et al., 2020.

7.5 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

Em relação ao desfecho de eficácia “risco de queda”, os estudos de Mockel et al. (2020) (48) e Singh et al. (2022) (49) com qualidade metodológica criticamente baixa e baixa, respectivamente, e a qualidade de evidência baixa, não apresentaram diferença estatística significativa entre o romosozumabe e o tratamento disponibilizado pelo SUS. Para o desfecho de eficácia “fraturas vertebrais”, setes estudos (Albert et al., 2021 (41); Ayers et al., 2023 (50); Ding et al., 2020 (43); Tan et al., 2019 (46); Wen et al., 2020 (45); Wei et al., 2023 (51); Willems et al., 2022 (42)) apresentaram qualidade metodológica baixa e criticamente baixa e qualidade de evidência baixa, sem diferenças estatísticas entre os grupos analisados. Quatro estudos (Ayers et al., 2023 (50); Tan et al., 2019 (46); Wen et al., 2020 (45); Willems et al., 2022 (42)) que avaliaram o desfecho de eficácia “fraturas não vertebrais” mostraram qualidade metodológica baixa e criticamente baixa e qualidade de evidência muito baixa, não apontaram diferenças significativas entre os grupos avaliados. Os estudos de Albert et al. 2021 (41) e Willems et al. 2022 (42) que julgaram o desfecho de eficácia “fratura de quadril” apresentaram qualidade metodológica criticamente baixa e qualidade de evidência muito baixa, e não tiveram diferenças estatísticas significantes entre as tecnologias avaliadas.

Para o desfecho de segurança “eventos adversos graves”, cinco estudos (Ayers et al., 2023 (50); Huang et al., 2023 (52); Tan et al., 2019 (46); Tian et al., 2021 (53); Wei et al., 2023 (51)) apresentaram qualidade metodológica baixa e criticamente baixa e qualidade de evidência moderada, e não exibiram diferença estatisticamente significativa entre o romosozumabe e o tratamento disponibilizado pelo SUS. Em relação aos desfechos de segurança “eventos adversos cardiovasculares - 3PMACE e 4PMACE”, os estudos de Lv et al. (2020) (54) e Seeto et al. (2023) (55) com qualidade metodológica baixa e criticamente baixa, respectivamente, e a qualidade de evidência moderada, não apresentaram diferença significativamente estatística entre as tecnologias analisadas.

É importante frisar que os resultados das revisões sistemáticas analisados foram apoiados, principalmente, por dois estudos (McClung et al., 2014 (56) e Langdahl et al., 2017(57)).

8 EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

A avaliação econômica e o impacto orçamentário serão apresentados considerando a proposta comercial atual para a aquisição da teriparatida (3). A avaliação da proposta original da Amgen na solicitação da ampliação do uso do romosozumabe encontra-se no anexo 3.

8.1 Avaliação econômica

8.1.1 Panorama atual de aquisição da teriparatida

A Tabela 6 mostra o resultado da análise de custo-minimização para o novo preço de aquisição proposto pela Eli Lilly, considerando a taxa de desconto de 5%. O romosozumabe apresenta um ganho médio por paciente de R\$ 10.275,24 (dez mil duzentos e setenta e cinco reais e vinte e quatro centavos) em relação ao uso da teriparatida.

Tabela 3 Custo minimização para o preço atual de aquisição da teriparatida – Cenário original

Medicamento	Custo 1º ano	Custo 2º ano	Custo total de tratamento*	Custo incremental
Romosozumabe	R\$ 19.761,12		R\$19.761,12	-R\$ 10.275,71
Teriparatida	R\$ 15.384,72	R\$ 14.652,11	R\$ 30.036,83	

A Tabela 7 refere-se ao resultado do custo de minimização para o cenário alternativo, onde o número de doses para dois anos de tratamento é de 730. O resultado é uma redução de R\$ 12.868,18 (doze mil oitocentos e sessenta e oito reais e dezoito centavos) por paciente, a favor do romosozumabe.

Tabela 4 Custo minimização para o preço atual de aquisição da teriparatida – Cenário alternativo

Medicamento	Custo 1ºano	Custo 2ºano	Número de doses durante o tratamento	Custo total de tratamento*	Custo incremental
Romosozumabe	R\$19.761,12	R\$-	12	R\$19.761,12	-R\$12.868,18
Teriparatida	R\$16.712,57	R\$15.916,73	730	R\$32.629,30	

Análise de Sensibilidade

Seguindo a mesma lógica anterior, foi realizada uma análise de sensibilidade determinística variando em 20% o preço dos dois medicamentos e o período do tratamento com a teriparatida para 18 meses. Nenhuma mudança nessas variáveis modificou o resultado e em todas as alternativas o romosozumabe se mostrou mais custo-efetivo, conforme demonstrado na figura 5.

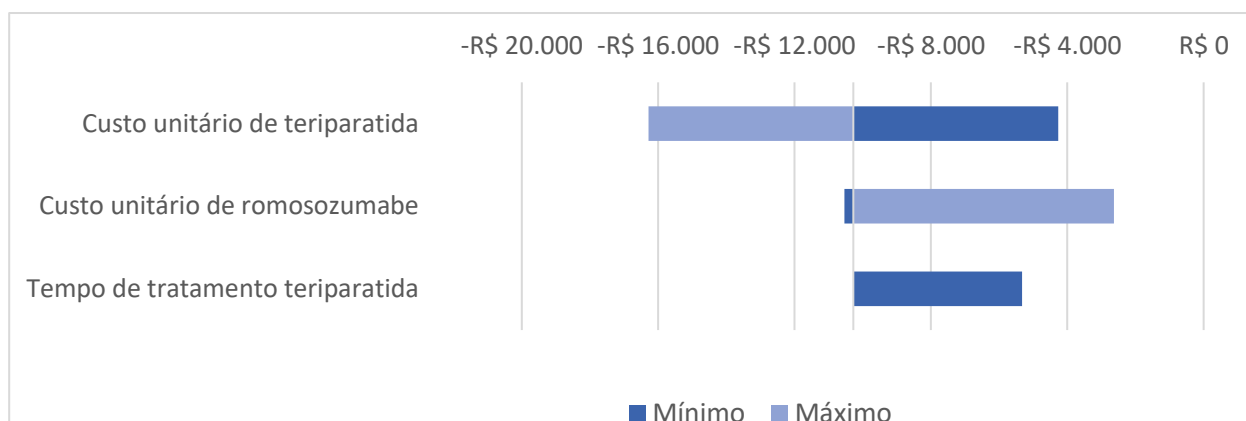


Figura 3 Diagrama de tornado da variação de preço e tempo de uso da teriparatida

8.2 Impacto orçamentário

O impacto orçamentário refere-se ao uso do romosozumabe para mulheres na pós menopausa com osteoporose grave e falha terapêutica, sem corte etário ou número pré-determinado de fraturas, em alternativa à teriparatida. A população elegível de mulheres com mais de 50 anos (IBGE) foi selecionada a partir dos parâmetros incluídos no relatório de recomendação nº 742 da incorporação da teriparatida estimados pelo uso da Base Nacional de Dados de Ações e Serviços da Assistência Farmacêutica no SUS (BNAFAR), do SABEIS e do Componente Básico da Assistência Farmacêutica (CBAF) (1) (Tabela 8). A análise para o subgrupo de mulheres idosas com mais de 70 anos encontra-se no anexo 4.

Tabela 5 – População elegível para uso do medicamento.

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

Fonte: Amgen (9).

Considerando que toda a população elegível utiliza a teriparatida, construiu-se dois cenários de difusão. No primeiro, partiu-se de uma adoção de 30% no primeiro ano até atingir 80% do *market share* no quinto ano. No segundo, se propôs uma difusão de 10% no primeiro ano até alcançar 50% do mercado em cinco anos (Tabela 9).

Tabela 6 - *Market share* de utilização da tecnologia

Cenário Padrão

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

Fonte: Amgen (9).

Cenário de difusão lenta

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

Fonte: Amgen (9).

As tabelas 8 e 9 acima mostram as estimativas para a população elegível e o *market share* da difusão dos medicamentos. Em cinco anos, mantido o cenário atual, haveria um aumento de custo de 17% em relação ao preço anterior acordado de R\$ 1.097,84 de acordo com o Relatório de Recomendação nº.742 (1). Para o cenário padrão, adoção de 30% no primeiro ano até atingir 80% do *market share* no quinto ano (Tabela 13), o gasto total aumentaria 11% e a economia com o uso do romosozumabe quando comparado à a teriparatida chegaria a 51 milhões de reais em cinco anos.

Tabela 7- Impacto orçamentário incremental - Cenário Padrão.

Ano	Cenário atual	Cenário Proposto	Impacto Orçamentário
2024	R\$ 169.111.045,82	R\$ 183.542.850,52	R\$ 14.431.804,69
2025	R\$ 178.087.744,90	R\$ 128.631.205,31	R\$ 49.456.539,59
2026	R\$ 22.809.871,78	R\$ 21.076.050,63	R\$ 1.733.821,15
2027	R\$ 28.015.379,43	R\$ 21.559.621,07	R\$ 6.455.758,35
2028	R\$ 28.654.921,01	R\$ 20.602.729,35	R\$ 8.052.191,65
Total	R\$ 426.678.962,94	R\$ 375.412.456,88	R\$ 51.266.506,05

Fonte: autoria própria

No cenário de difusão lenta, os gastos aumentariam 15%, praticamente iguais aos da condição atual. A economia de recursos seria da ordem de 18 milhões de reais em cinco anos (Tabela 14).

Tabela 8 - Impacto orçamentário incremental - Cenário difusão lenta

Ano	Cenário atual	Cenário Proposto	Impacto Orçamentário
2024	R\$ 169.111.045,82	R\$ 173.921.647,39	R\$ 4.810.601,56
2025	R\$ 178.087.744,90	R\$ 161.687.349,98	R\$ 16.400.394,92
2026	R\$ 22.809.871,78	R\$ 22.195.044,13	R\$ 614.827,65
2027	R\$ 28.015.379,43	R\$ 25.479.158,89	R\$ 2.536.220,54
2028	R\$ 28.654.921,01	R\$ 25.040.521,89	R\$ 3.614.399,11
Total	R\$ 426.678.962,94	R\$ 408.323.722,28	R\$ 18.355.240,66

Fonte: autoria própria

A maior economia de recursos seria atingida em um cenário de troca total da teriparatida pelo romosozumabe. Nesse contexto, haveria uma diminuição da necessidade orçamentária de 143 milhões de reais ao final de (Tabela 15).

Tabela 9 - Impacto orçamentário incremental - Cenário troca total

Ano	Cenário atual	Cenário Proposto	Impacto Orçamentário
2024	R\$ 169.111.045,82	R\$ 217.217.061,46	R\$ 48.106.015,64
2025	R\$ 178.087.744,90	R\$ 11.530.247,39	R\$ 166.557.497,51
2026	R\$ 22.809.871,78	R\$ 17.768.213,26	R\$ 5.041.658,52
2027	R\$ 28.015.379,43	R\$ 18.216.534,90	R\$ 9.798.844,53
2028	R\$ 28.654.921,01	R\$ 18.589.681,44	R\$ 10.065.239,57
Total	R\$ 426.678.962,94	R\$ 283.321.738,45	R\$ 143.357.224,49

Fonte: autoria própria

Análise de Sensibilidade

Realizou-se uma análise de sensibilidade determinística para o cenário padrão. Variou-se o preço da teriparatida para mais 20%, mantendo-se o valor mínimo igual ao da proposta comercial apresentada pela Eli Lilly (3), e em 20% para cima e para baixo do custo do romosozumabe e dos percentuais de falha terapêutica e dos pacientes com osteoporose grave. Em todas as situações economizou-se em cinco anos valores acima de 28 milhões de reais (Figura 7).

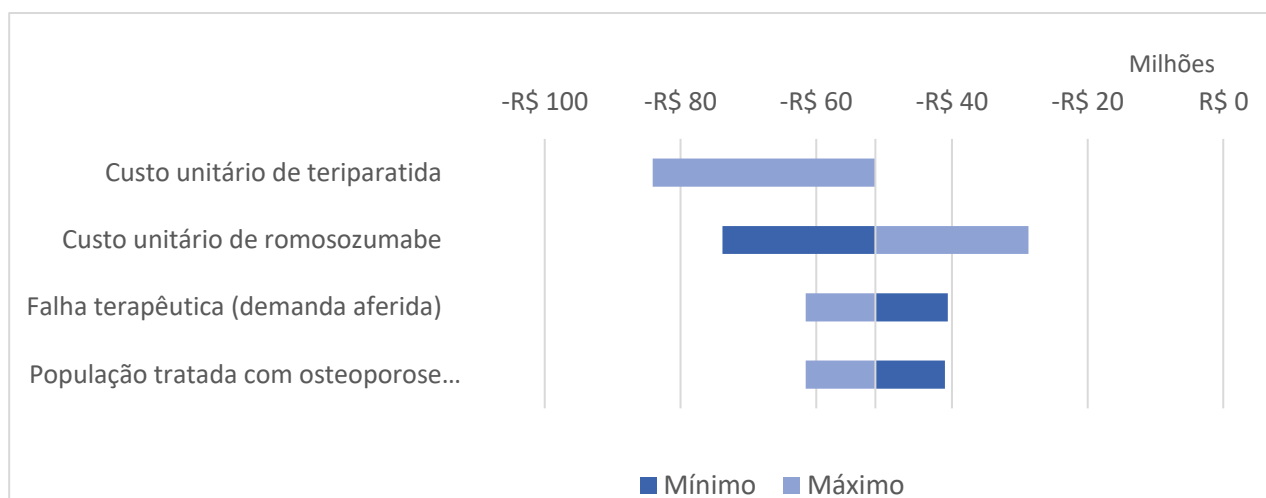


Figura 4 Diagrama de tornado – cenário padrão

9 RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

9.1 Romosozumabe

Em consulta ao sítio eletrônico do *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) (6), identificou-se que a partir de 25 de maio de 2022 o romosozumabe estaria disponível no *National Health System* (NHS) como um possível tratamento para a osteoporose grave em pessoas após a menopausa com alto risco de fratura, entendida como fratura osteoporótica grave nos últimos 24 meses. Seu preço é de £427,75 para 2 canetas pré-preenchidas administradas por via subcutânea, em dose única mensal. A empresa possui acordo comercial, disponibilizando o medicamento ao NHS com desconto.

A *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) possui Relatório de Revisão Clínica, publicado em novembro de 2021, sobre o uso do romosozumabe para tratamento da osteoporose em mulheres pós-menopáusicas com alto risco de fratura, definido como história de fratura osteoporótica, ou risco múltiplo fatores para fratura (58). O CADTH recomenda que o fabricante seja reembolsado por planos públicos de medicamentos se o custo for reduzido e se o romosozumabe não for prescrito concomitantemente com outros medicamentos para osteoporose, exceto cálcio e/ou vitamina D. Espera-se que o tratamento com romosozumabe custe aproximadamente US\$7.881/paciente/ano. No caso base do CADTH, um ICER sequencial foi derivado para romosozumabe de US\$219.799 por QALY ganho quando comparado às alternativas financiadas para pacientes cobertos por reembolso. Uma redução de preço de 53% seria necessária para que o romosozumabe atingisse um ICER de US\$50.000 por QALY ganho nesta população. A mesma agência preparou relatório que combinou efetividade e análise econômica para revisão do reembolso da CADTH, publicado em janeiro de 2022 (5), com simulações de redução de preço de 0 a 80%.

A consulta à agência neozelandesa *Pharmaceutical Management Agency* (PHARMAC) não retornou informações do romosozumabe (59).

The Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS) da Austrália incorporou o romosozumabe ao sistema de saúde usando critérios clínicos e de tratamento explícitos. O Preço Dispensado por Quantidade Máxima (DPMQ) é de \$405,66 e o valor de cobrança geral do paciente é de \$30 em dólares australianos. Encontra-se no site da PBS o preço para dispensação da quantidade máxima de um produto sob uma determinada regra de prescrição. O DPMQ incorpora o preço do fabricante aprovado e todas as taxas e de distribuição relevantes (atacado e farmácia). Houve um acordo de preços especiais para a incorporação deste medicamento ao sistema de saúde e o número máximo de prescrições que podem ser repetidas, com o pagamento feito pelo sistema, é de 5 repetições (7).

A Agência Espanhola de Medicamentos e Produtos de Saúde (AEMPS), em informe de posicionamento terapêutico do romosozumabe, juntamente com a Direção-Geral da Carteira Comum do Sistema Nacional de Saúde (SNS) e Serviços de Farmácia (DGCCSSNSYF), emitiram uma resolução de financiamento do medicamento no tratamento da osteoporose grave em mulheres pós-menopáusicas com elevado risco de fratura. O financiamento é limitado a mulheres com osteoporose grave definida como $DMO \leq -3,0$ e alto risco de fratura previamente tratadas com bisfosfonatos ou com contraindicação para eles, que tenham apresentado fratura prévia por fragilidade (fratura osteoporótica importante nos últimos 24 meses). As pacientes devem ter risco cardiovascular baixo ou moderado, segundo REGICOR (risco < 10% nas tabelas FraminghamREGICOR) ou risco baixo ou moderado, < 5% nas tabelas SCORE. É estabelecido um critério de interrupção do tratamento de acordo com a ficha técnica de 12 meses de duração do tratamento. A escolha entre romosozumabe e alternativas existentes deve basear-se principalmente em critérios de eficiência (12).

No Japão, a *Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA)*, em relatório de janeiro 2019, concluiu que o romosozumabe se posiciona como uma opção de tratamento para pacientes com osteoporose com alto risco de fratura, sendo sua dose habitual para adultos de 210 mg, administrada por injeção subcutânea, uma vez por mês durante 12 meses (60).

9.2 Teriparatida

Consulta ao sítio eletrônico do NICE, em 20 de fevereiro de 2024, identificou que a teriparatida possui autorização de comercialização no Reino Unido como uma alternativa de prevenção secundária de fraturas por fragilidade osteoporótica em mulheres pós-menopáusicas que se encaixem nos seguintes critérios: (a) são incapazes de tomar alendronato e risedronato, ou possuem contraindicação ou intolerância aos mesmos, que justifique a descontinuação do tratamento; (b) ou com resposta deficiente ao tratamento com alendronato ou risedronato ; e (c) idade superior a 65 anos e T-score de $-4,0$ DP ou menos; ou (d) um T-score de $-3,5$ DP ou menos e mais de duas fraturas; ou (e) entre 55-64 anos e um T-score de -4 DP ou abaixo e mais de duas fraturas (61). O preço de uma caneta pré-cheia de 28 dias é de £271,88 (sem IVA; BNF 54), o que equivale a um custo anual de £3.544,15.(62).

A *Pharmaceutical Management Agency* (PHARMAC), agência neozelandesa, possui uma recomendação quanto ao financiamento da teriparatida como tratamento de última linha para a osteoporose, sujeito aos critérios da Autoridade Especial, restringindo a sua utilização a pacientes com evidência de fraturas contínuas e/ou índices T <-3, após terem tentado todos os tratamentos financiados para a osteoporose e apenas se fosse possível conseguir uma redução significativa dos preços (63).

The Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS) da Austrália incorporou a teriparatida (Terrosa®) para o tratamento de osteoporose grave em pacientes com risco alto de fratura e com um escore T <-3 ou menos. O paciente também deve ter tido duas ou mais fraturas devido a trauma mínimo e ter apresentado pelo menos uma nova fratura sintomática após pelo menos 12 meses de terapia contínua com um agente antirreabsortivo. Além disso, o tratamento com a teriparatida deve ser a única terapia subsidiada pela PBS para esta condição e não deve exceder um máximo de 18 meses. O paciente também não deve ter recebido tratamento com romosozumabe subsidiado por PBS, ou ter desenvolvido intolerância ao romosozumabe com gravidade que exija a suspensão permanente do tratamento nos primeiros 6 meses de terapia. O Preço Dispensado por Quantidade Máxima (DPMQ) é de \$176.83 e o valor de cobrança geral do paciente é de \$31.60 em dólares australianos (64)

A *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) recomendou, em março de 2010, a não incorporação do Forteo® para mulheres com osteoporose grave (65) .

A *Pharmaceuticals and Medical Devices Agency* (PMDA) do Japão concluiu que a teriparatida é uma opção de tratamento para pacientes com osteoporose com alto risco de fratura (66)

Não há informes de posicionamento terapêutico para a teriparatida junto a AEMPS (67). A teriparatida para uso em pacientes com osteoporose estava em consulta pública junto a Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Excelencia Clínica (CONETEC) do governo argentino (68)

10 MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, foram realizadas buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de identificar medicamentos potenciais o tratamento de mulheres na pós menopausa com osteoporose grave e falha terapêutica. A busca foi realizada em janeiro de 2024, utilizando as seguintes estratégias de busca:

- (i) Anvisa Ensaios Clínicos: Cid10 E220, fases de estudo 2,3,4 (27);
- (ii) ClinicalTrials: *Recruiting, Not yet recruiting, Active, not recruiting, Completed, Enrolling by invitation Studies | Interventional Studies | Postmenopausal Osteoporosis | Phase 2, 3, 4* (69);
- (iii) EudraCT: *iron deficiency anemia AND or Phase 2 OR Phase 3 OR Phase 4* (70);
- (iv) Cortellis: *Current Development Status (Indication (Postmenopausal Osteoporosis) Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical or Phase 4 Clinical)* (71).

Foram considerados estudos clínicos de fases 3 ou 4 nas bases de ensaios clínicos que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supracitada. Os medicamentos com registro para a indicação clínica há mais de dois anos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) ou há mais de cinco anos na *European Medicines Agency* (EMA) ou *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) não foram considerados. Os dados da situação regulatória das tecnologias foram consultados nos sítios eletrônicos das referidas agências sanitárias. Não foram consideradas as tecnologias que estão no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Osteoporose, bem como a tecnologia em análise, romosozumabe.

Assim, no horizonte considerado nesta análise, foi identificada uma tecnologia potencial para o tratamento de mulheres na pós menopausa com osteoporose grave e falha terapêutica (Quadro 14).

Quadro 11: Tecnologia em desenvolvimento para tratamento de mulheres na pós menopausa com osteoporose grave e falha terapêutica.

Princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de eficácia	Aprovações para a população em análise
Abaloparatida	Agonista do receptor 1 do hormônio da paratireóide	Subcutânea	Fase 3	Anvisa: Sem registro FDA (2017) EMA (2022)

Fontes: (27,69–71) www.fda.gov. Atualizado em 18/01/2024.
Legenda: Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; EMA – European Medicines Agency; FDA – U.S. Food and Drug Administration.

O abaloparatida é um peptídeo análogo do peptídeo relacionado ao hormônio da paratireoide humano, de uso subcutâneo uma vez ao dia. Na EMA e FDA, esse medicamento está para o tratamento de mulheres na pós-menopausa

com osteoporose e alto risco de fratura. O *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) está avaliando esse medicamento, contudo, até o momento, não há recomendação (72).

11 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A teriparatida e o romosozumabe são indicados para o tratamento de mulheres na pós menopausa com osteoporose grave e falha terapêutica. Em função das mudanças nas condições comerciais de aquisição do primeiro medicamento a partir da sua incorporação em julho de 2022 e a solicitação da ampliação do uso do segundo, este relatório teve como objetivo analisar as evidências científicas sobre eficácia, segurança e econômicas entre os dois produtos.

Para o desfecho risco de queda não foi encontrado diferenças estatísticas, embora os estudos analisados (48,49) apresentassem qualidade metodológica e certeza geral da evidência baixas. Sete estudos (41–43,45,46,50,51) apresentaram baixa qualidade metodológica e certeza geral da evidência baixa, e não mostraram diferenças entre grupos para as fraturas vertebrais. Nas fraturas não vertebrais, quatro estudos (42,45,46,50), com baixa qualidade e evidência considerada muito baixa, não apresentaram diferenças significativas entre os grupos analisados. Os estudos sobre fratura de quadril (41,42) com qualidade criticamente baixa não mostraram diferenças significativas e a evidência foi muito baixa.

Nos desfechos de segurança, a certeza geral da evidência foi moderada. Cinco estudos com baixa qualidade metodológica não encontraram diferenças significativas entre o romosozumabe e a teriparatida para eventos adversos graves (46,50–53). Para eventos adversos cardiovasculares - 3PMACE e 4PMACE, dois estudos com baixa qualidade metodológica não encontraram diferenças significativas (54,55).

Em síntese, as evidências clínicas apontam para uma semelhança de eficácia, segurança e efeitos adversos entre o romosozumabe e a teriparatida. Apesar dessa conclusão, deve-se observar que ela foi construída a partir de revisões sistemáticas sustentadas por apenas dois estudos (56,73), e que os desfechos fraturas vertebrais, fraturas não vertebrais e fraturas de quadril foram avaliados por evidências indiretas.

Na medida em que não existem diferenças significativas na eficácia dos dois medicamentos, a análise econômica se baseou em um modelo de custo-minimização. O seu resultado, considerando o preço sugerido pela Eli Lilly na proposta comercial atual (3) e na necessidade real de 13 canetas por paciente, foi de uma economia favorável ao romosozumabe, com redução do custo total do tratamento por paciente foi de 13 mil de reais, confirmada pela análise de sensibilidade.

O impacto orçamentário foi estimado a partir de três possibilidades: uma difusão de até 50% e outra de 80% em 2026 e uma terceira de 100% desde o primeiro ano de implementação. Para as condições atuais de aquisição da teriparatida, os gastos diminuiriam em 51 milhões, para a primeira possibilidade, 18 milhões para a segunda e 143 milhões de reais para a terceira.

12 PERSPECTIVA DO PACIENTE

Foi aberta chamada pública para inscrição de participantes para a Perspectiva do Paciente para discussão deste tema durante o período de 9/2/2024 a 18/2/2024. Dez pessoas se inscreveram e uma representante de associações de pacientes participou como titular, tendo em vista que a única paciente inscrita não atendeu aos requisitos da chamada.

A representante informou que preside uma associação de pacientes com fibromialgia e outras doenças reumáticas no Ceará, onde mantém contato com mulheres com osteoporose. Nesse sentido, a participante relatou que a osteoporose é uma doença silenciosa e grave, percebida apenas a partir da presença de fraturas e, em geral, em estágios de maior agravamento. Ela destacou que há ausência de medidas preventivas capazes de evitar internações, uso de próteses e aposentadorias precoces decorrentes da osteoporose, bem como reduzir gastos para o Estado. A participante ainda ressaltou a dificuldade de acesso de usuárias do SUS a exames diagnósticos no Ceará. Ademais, apresentou relatos de experiência de duas pacientes da associação com o uso de romosozumabe depois de falha à terapia convencional, descrevendo como efeitos positivos do medicamento avaliados o aumento de massa óssea, a comodidade da administração mensal e a curta duração do tratamento em comparação ao uso diário e prolongado de outras tecnologias. De acordo com a representante, uma das pacientes fez uso de teriparatida e não obteve resposta terapêutica adequada. No relato, ela sublinhou que uma das pacientes teve acesso ao romosozumabe por meio de recursos próprios e a outra por via judicial. Nesse sentido, também descreveu a experiência de outra paciente que ainda aguarda decisão judicial para ter acesso ao tratamento com teriparatida, ressaltando que a judicialização do acesso a medicamentos gera desgastes para os usuários.

O vídeo da 127ª Reunião pode ser acessado em: <https://youtu.be/FiUuSlseqi8?t=8649>.

13 RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Os representantes do Comitê de Medicamentos da Conitec presentes na 127ª Reunião Ordinária da Conitec, ocorrida em 06 de março de 2024, solicitaram informações adicionais sobre a teriparatida para o tratamento da osteoporose secundária a glicocorticoides, pacientes do sexo masculino e pacientes que apresentaram infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral no ano anterior, para os quais o romosozumabe ainda não tem aprovação por agência regulatória ou possui contraindicação em bula, fossem apresentados para tomada de decisão a respeito das tecnologias na próxima reunião, o que foi aceito por unanimidade pelos membros do Comitê de Medicamentos.

O Comitê considerou que esta população tem restrição para uso do romosozumabe e para tanto seria necessário a apresentação de dados econômicos da teriparatida.

Diante do exposto, os membros do Comitê de Medicamentos, presentes na 129ª Reunião Extraordinária da Conitec, no dia 09 de maio de 2024, recomendaram, por unanimidade, disponibilizar a matéria em consulta pública com parecer preliminar favorável à ampliação de uso do romosozumabe ao SUS para mulheres em pós-menopausa com osteoporose grave e em falha terapêutica. O Comitê considerou o medicamento eficaz, seguro e com resultados de custo-minimização favorável ao sistema de saúde.

14 CONTRIBUIÇÕES CONSULTA PÚBLICA

A Consulta Pública nº 039 foi realizada entre os dias 01/07/2024 e 22/07/2024. Foram recebidas 348 contribuições técnico-científicas e sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. Considerou-se apenas as contribuições encaminhadas no período estipulado e por meio do site da Conitec, em formulário próprio. As características dos participantes foram quantificadas e agrupadas.

As contribuições foram quantitativamente e qualitativamente avaliadas, considerando as seguintes etapas: a) leitura de todas as contribuições, b) identificação e categorização das ideias centrais, e c) discussão acerca destes aportes. A seguir, é apresentado um resumo da análise das contribuições recebidas. O conteúdo integral se encontra disponível na página da Conitec (<http://conitec.gov.br/index.php/consultas-publicas>).

Das contribuições recebidas, 340 foram favoráveis a ampliação do uso do romosozumabe, 7 desfavoráveis e uma sem opinião. Como, no entanto, 5 comentários relacionados às contribuições contrárias foram positivos, considerou-se que estas, na verdade, eram favoráveis, fazendo que o total a favor fosse de 345.

14.1 Perfil dos participantes

A maioria das contribuições foi de profissional de saúde (n=155; 45,3%), mulher cisgênero (n=252; 74%), de cor ou etnia autorrelatada branca (n=250; 73%), com 25 a 39 anos de idade (n=151; 48%) e da região Sudeste do Brasil (n=189; 55%). A maioria dos participantes ficou sabendo da consulta pública por amigos, colegas ou profissionais de trabalho (n=136; 40%) ou pelas redes sociais (n=137; 40%). Mais informações sobre o perfil dos participantes e outros elementos podem ser observados no quadro abaixo.

Quadro 12 - Características dos participantes via formulário de contribuições técnico-científicas da CP nº 21/2024.

Tipo de contribuição	N (%)
Paciente	11 (3)
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	40 (11)
Profissional de saúde	260 (75)
Interessado no tema	27 (8)
Especialista no tema do protocolo	0
Empresa	1 (0)
Empresa fabricante da tecnologia avaliada	2 (1)
Instituição de ensino	0
Instituição de Saúde	0
Secretaria Estadual de Saúde	0
Secretaria Municipal de Saúde	0
Sociedade médica	0
Organização da Sociedade Civil	7 (2)
Outra	0
Total	348 (100,0)
Sexo	
Homem cisgênero, *identifica-se com o gênero que lhe foi atribuído ao nascer	133 (38)
Homem transgênero, *não se identifica com o gênero que lhe foi atribuído ao nascer	0
Mulher cisgênero, *identifica-se com o gênero que lhe foi atribuído ao nascer	208 (60)
Mulher transgênero, *não se identifica com o gênero que lhe foi atribuído ao nascer	0
Não-binária *sua identidade de gênero não se define a partir das categorias “homem” ou “mulher”	0
Intersexo *conformação genital ambígua e pode se identificar com o gênero intersexo	0
Outros	7 (2)
Total	348 (100)
Cor ou Etnia	
Amarelo	9 (3)
Branco	268 (77)
Indígena	0
Pardo	64 (18)
Preto	7 (2)
Total	348 (100)
Faixa etária	
menor 18	0 (0)
18 a 24	2 (1)
25 a 39	111 (32)
40 a 59	187 (54)
60 ou mais	46 (13)
Total	342 (100)
Regiões brasileiras/Outro país	
Norte	7 (2)
Nordeste	69 (20)
Sul	59 (17)
Sudeste	182 (52)
Centro-oeste	31 (9)
País estrangeiro	0
Total	348 (100)

Tipo de contribuição	N (%)
Como ficou sabendo?	
Amigos, colegas ou profissionais de trabalho	149 (43)
Associação/entidade de classe	65 (19)
Diário Oficial da União	5 (1)
E-mail	38 (11)
Site da CONITEC	21 (6)
Redes sociais	53 (15)
Outro meio	17 (5)
Total	348 (100)

Fonte: Autoria própria

14.2 Considerações sobre a recomendação preliminar da Conitec

Pacientes, familiares, cuidadores e interessados no tema

Nesse grupo os argumentos favoráveis estão principalmente relacionados ao aumento do acesso e a diminuição do risco para as mulheres com mais de 50 anos pós-menopausa.

Importante dar acesso a este medicamento a mulheres com idade a partir dos 50 anos, pois na pós menopausa que observa-se a perda de massa óssea com, Maior rapidez e fraturas. Atualmente este medicamento está reescrito a idade de 70 anos, e esta idade deveria ser alterada para a partir dos 50 anos

Acredito que muitas pessoas podem se beneficiar com o uso deste medicamento. A idade não pode dizer a condição do paciente. Se o paciente tem todas as indicações e gravidade para uso ele deve estar disponível independentemente da idade.

Profissionais de saúde

As justificativas aqui apresentadas estão relacionadas a efetividade do Romosozumabe, efeito anti reabsorativo e anabólico ósseo. Além disso, a ampliação na idade de indicação de uso aumenta o acesso, diminui custo para o sistema devido a menor hospitalização.

Como o Romosozumabe mostrou ser eficaz para aumento expressivo de densidade mineral óssea, tem sido a opção de escolha para pacientes pós menopausa com osteoporose muito grave e sob risco de fraturas por fragilidade. Com certeza, sua incorporação no SUS vai garantir acesso a uma população carente e que necessita de um tratamento mais intensivo para a osteoporose ou que falharam com os tratamentos disponíveis hoje, de forma a evitar fraturas por fragilidade e mortes decorrentes disso (já que é sabida a alta mortalidade associada a fratura de colo de fêmur em idosos), e reduzindo custos médicos inerentes a essas fraturas.

Vai melhorar muito a densidade mineral óssea dos pacientes, reduzindo fraturas e proporcionando qualidade de vida

Muito importante a incorporação do Evenity no Sus. Pacientes com osteoporose acentuada, com fraturas são pacientes de alto risco para outras fraturas. Evitando fratura novas e aumentando a

densidade mineral óssea, o governo deixa de ter um gasto exorbitante referente à cirurgias e internamentos e às vezes UTI por complicações como TEP por exemplo! O país está envelhecendo, e com isto aumenta muito doenças graves como osteoporose, que quando severa pode ser de muito alto custo para o governo. Evenity é uma droga excelente, de fácil aplicação e excelente adesão por parte das pacientes.

A osteoporose é uma doença silenciosa cuja primeira manifestação, muitas vezes, é uma fratura. A osteoporose pode ser grave e trazer graves consequências para a saúde e a vida dos acometidos. Em casos de osteoporose grave e muito grave, muitas vezes, são necessários medicamentos que estimulam a formação óssea. O romosozumabe é um importante medicamento neste cenário com resultados favoráveis nos estudos científicos e com ótima relação benefício/risco. Na minha opinião, deveria ser incorporada no SUS.

É fundamental a incorporação dessa medicação, pois ela oferece maior percentual de ganho de massa óssea, fundamental nos pacientes nos primeiros anos pós fratura ou nos muito alto risco. Com a incorporação dessa medicação tem-se a oportunidade de diminuir a morbi-mortalidade das fraturas por osteoporose.

Organizações sociais e empresas

As razões elencadas também se referem, como a dos profissionais de saúde, sobre a eficácia do medicamento.

Estudos clínico mostraram eficácia em aumentar a massa óssea de maneira mais intensa que os demais medicamentos disponíveis, posologia excelente (1x ao mês por 12 meses), além da redução do risco de fraturas

14.3 Contribuições para o tópico experiência com a tecnologia

A quase totalidade dos respondedores (n=231/66,4%) que tiveram experiência com a tecnologia foram os profissionais de saúde. Os aspectos positivos relatados referiam-se ao aumento da massa óssea e da qualidade de vida dos pacientes, diminuição do risco de fratura, facilidade de uso. Alguns exemplos estão listados abaixo.

Ganho expressivo da massa óssea do paciente com redução risco de fratura e facilidade posologia que propicia uma maior aderência ao tratamento

Medicamento importante para pacientes de muito alto risco diante do ganho de massa óssea e redução de fraturas

Uma medicação incrível com a capacidade de preservar e reestruturar a integridade óssea do paciente, impedindo com que haja fraturas por fragilidade e aumentando a sobrevida dos usuários.

Facilidade em administrar 1 x ao mês, Alta eficácia no quadril e coluna

Redução de risco de fraturas de quadril e vertebrais, sem efeitos colaterais importantes. Boa aceitação pelo paciente.

Posologia que favorece adesão, tempo curto de tratamento e rápida resposta com importante ganho de massa óssea

Paciente com fratura prévia em coluna lombar apresentando muita dor apresentou uma rápida resposta no alívio da dor e consolidação da fratura com melhora significativa da densidade mineral óssea reduzindo risco de novas fraturas

Melhora da qualidade de vida do paciente pelo menor risco de fraturas.

14.4 Contribuições para o tópico experiência com outra tecnologia

As contribuições desse tópico, assim como a anterior, eram de profissionais de saúde. A experiência está relacionada com o uso dos bisfosfonatos, Denosumabe e teriparatida. Os argumentos principais concerniam a menor eficácia, aos efeitos adversos e a baixa adesão desses medicamentos. Alguns exemplos estão listados abaixo

Menor eficácia em fratura de quadril, Menor eficácia em pacientes previamente fraturados, Falha terapêutica, Efeitos adversos, Conta indicação na doença renal crônica

Efeitos adversos em geral e tempo limitado de uso, obrigando a troca entre as demais categorias.

Bisfosfonatos orais tem muitos efeitos colaterais, baixa adesão, comprometendo a eficácia., Denosumab - custo e perda rápida de descontinuado abruptamente

Posologia do anabólico Teriparatida é difícil por ser aplicação diária por 2 anos de tratamento. Difícil manter uma boa adesão

Os bisfosfonatos não formam osso, teriparatida tem posologia que dificulta o uso

Menor ganho de massa óssea com todos, mais efeitos gastrointestinais com os bisfosfonatos orais, menor adesão à Teriparatida por ser diária e custo mais elevado, maior efeito adverso - sintomas flu like com zoledrônico

Pouco ganho de massa óssea. Tempo de resposta lento. Intolerância gastrica. Fraturas atípicas a longo prazo

Adesão é um fator limitante

baixa taxa de adesão ao tratamento com bisfosfonatos impacto muito na resposta ao tratamento e limitação de danos secundários

Não promove formação da massa óssea tão significativa

Bisfosfonatos orais: tempo de uso limitado, ganho de massa óssea discreto. , Ácido zoledrônico : limitação em pacientes com insuficiência renal e Denosumabe: perda óssea acentuada se interrupção abrupta.

14.5 Contribuições para o tópico de evidências científicas

Das 348 contribuições de cunho técnico-científico recebidas, analisou-se 72 (20,7%) sobre as evidências clínicas. As demais não aportavam este tipo de informação. A maioria dos documentos anexados foram de diretrizes de sociedades científicas ou estudos primários que avaliaram o romosozumabe versus outros comparadores diferentes da teriparatida e três revisões sistemáticas com metanálise. Todos os documentos e revisões não atendiam os critérios de inclusão da pergunta PICO. A justificativa de não inclusão das revisões sistemáticas estão a seguir:

Quadro 13. Referências bibliográficas aportadas para o tópico de evidência científica

Referência	Motivo da não inclusão
<ul style="list-style-type: none">Carvalho Ribeiro M, Santos de Paula TC, Henriques Monteiro Érika M, Cruz Evangelista FC, Ferreira Pinto Gomes T, Montezuma T, Lucchetta RC. Eficácia e segurança de romosozumabe para o tratamento de osteoporose grave em mulheres na pós-menopausa: revisão sistemática e meta-análise em rede. HU Rev [Internet]. 16º de janeiro de 2024 [citado 1º de agosto de 2024]; 49:1-11.	MT em rede sem resultados de comparação indireta entre Romosozumabe e Teriparatida
<ul style="list-style-type: none">Jeon I, Park SB, Moon BJ, Choi M, Kuh SU, Kim J. Comparison of the Clinical Efficacy of Anabolic Agents and Bisphosphonates in the Patients With Osteoporotic Vertebral Fracture: Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. Neurospine. 2024 Jun;21(2):416-429. doi: 10.14245/ns.2347256.628.	MT altamente enviesada. Compara agentes anabólicos (teriparatida e romosozumabe) versus bisfosfonatos (alendronato e risedronato) na mesma análise. Não há resultados separados de comparação entre Romosozumabe e Teriparatida
<ul style="list-style-type: none">Fassio A, Gatti D, Biffi A, Ronco R, Porcu G, Adami G, Alvaro R, Bogini R, Caputi AP, Cianferotti L, Frediani B, Gonnelli S, Iolascon G, Lenzi A, Leone S, Michieli R, Migliaccio S, Nicoletti T, Paoletta M, Pennini A, Piccirilli E, Rossini M, Brandi ML, Corrao G, Tarantino U. The sequential antifracturative treatment: a meta-analysis of randomized clinical trials. Ther Adv Musculoskelet Dis. 2024 Apr 23;16:1759720X241234584.	MT sem resultados de comparação indireta entre Romosozumabe e Teriparatida.

Fonte: Autoria própria. Legenda: MT - Metanálise

14.6 Contribuições para o tópico de estudos econômicos

Analisou-se 57 (16,4%) contribuições sobre as evidências econômicas, já que as demais não apresentaram informação alguma (em branco). As contribuições sobre avaliação econômica versaram sobre a concordância dos resultados apresentados. Nenhum documento anexado estava relacionado diretamente a avaliação econômica.

Tratamento da osteoporose reduz morbimortalidade, reduz custo com internações por fraturas, e reduz custo com infecções hospitalares e materiais cirúrgicos.

O custo de uma medicação mesmo que para uma população de 50 anos vale o benefício que ela traz para a qualidade de vida do idoso.

Excelente relação custo-eficácia. Apesar do custo ser mais elevados que outros fármacos, o potencial ganho de densidade mineral óssea é muito maior. Em termos de densidade, 1 ano de romosozumabe equivale a aproximadamente 5 a 7 anos de uso de denosumabe, como demonstrado no estudo FRAME.

somente evidencia a importância de poupar recursos para o sistema com o uso preferencial de romosozumabe

O tratamento desta doença diminui os gastos com fraturas e comorbidades

Por apresentar custo de tratamento significativamente inferior ao seu comparador teriparatida, a análise econômica conduzida em cenário de custo-minimização evidencia que romosozumabe trata-se de uma estratégia poupadora de recursos financeiros. Adicionalmente, destaca-se que a terapia mais curta (12 meses com romosozumabe versus 24 meses com teriparatida) e a posologia mais espaçada (doses mensais por 1 ano em terapia finita com romosozumabe versus doses diárias com teriparatida por 2 anos de tratamento) também agregam valor ao pleito de ampliação de uso, já que esses dois critérios podem potencializar melhor adesão ao tratamento por parte dos pacientes e suscitar acompanhamento mais fácil por parte das assistências farmacêuticas do país.

Em termos de impacto orçamentário, a economia proporcionada por romosozumabe é diretamente proporcional ao aumento da taxa de difusão da tecnologia. Assim, romosozumabe constitui-se como alternativa poupadora de recursos financeiros em relação a teriparatida, incorporada recentemente ao SUS em população análoga ao dossiê de ampliação de uso apresentado pela Amgen.

Como romosozumabe possui as mesmas indicações de bula para pacientes femininas do que seu comparador ativo teriparatida, sendo que promove economia de recursos financeiros e traz benefícios terapêuticos adicionais em relação ao seu comparador teriparatida, entendemos que a ampliação de uso desta tecnologia será crucial para reduzir ainda mais o risco de perda de qualidade de vida relacionada às fraturas por fragilidade.

Romosozumabe é mais prático, mais conveniente, com excelente resultado clínico e ainda mais barato para o SUS. Dessa forma pode se tratar mais pacientes pelo mesmo valor de investimento que seria usado para comprar a teriparatida. Só vejo vantagens nessa ampliação de uso.

o uso do romosozumabe reduz fraturas, hospitalizações, cirurgias e com isso, redução dos gastos públicos.

Das contribuições que foram contra a recomendação preliminar da Conitec, o argumento utilizado foi de que o medicamento é muito caro e que possui uma relação custo-benefício péssima. No entanto, nenhuma evidência foi apresentada.

14.7 Síntese das contribuições

Das contribuições recebidas, apenas 0,6% foram contra a recomendação preliminar de ampliar o uso do romosozumabe. Em geral, todos os outros relatos evidenciaram a melhor adesão ao tratamento, aumento da eficácia do tratamento, diminuição das fraturas, maior qualidade de vida e menor custo.

15 RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC

Através do registro de deliberação nº917/2024, os membros do Comitê de Medicamentos, presentes na 132ª Reunião ordinária da Conitec, realizada no dia 07 de agosto de 2024, deliberaram por unanimidade pela recomendação favorável pela ampliação de uso do romosozumabe para o tratamento de osteoporose grave. O Comitê a relação custo-efetividade e potenciais indicações futuras da terapia. Também através do registro de deliberação nº918/2024, os membros do Comitê de Medicamentos, presentes na 132ª Reunião ordinária da Conitec, realizada no dia 07 de agosto de 2024, deliberaram por maioria pela recomendação favorável pela exclusão da teriparatida para o tratamento de osteoporose grave.

16 DECISÃO

PORTARIA SECTICS/MS Nº 40, DE 12 DE SETEMBRO DE 2024

Torna pública a decisão de ampliar o uso, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, do romosozumabe para o tratamento de osteoporose grave e em falha terapêutica, conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde.

Ref.: 25000.147430/2023-10.

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INOVAÇÃO E DO COMPLEXO ECONÔMICO-INDUSTRIAL DA SAÚDE DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso das atribuições que lhe conferem a alínea "c" do inciso I do art. 32 do Decreto nº 11.798, de 28 de novembro de 2023, e tendo em vista o disposto nos arts. 20 e 23 do Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Ampliar o uso, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, do romosozumabe para o tratamento de osteoporose grave e em falha terapêutica, conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde.


Art. 2º Conforme determina o art. 25 do Decreto nº 7.646/2011, as áreas técnicas terão o prazo máximo de 180 (cento e oitenta) dias para efetivar a oferta no SUS. Art. 3º O relatório de recomendação da Conitec sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

CARLOS A. GRABOIS GADELHA

17 REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência TI e IE em SD de G e I de T e I em SCG de G de T em SC de M e A de T em S. Relatório de Recomendação 742. Denosumabe e teriparatida para o tratamento indivíduos com osteoporose grave e falha terapêutica aos medicamentos disponíveis no Sistema Único de Saúde. 2022 jun.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência TI e IE em SD de G e I de T e I em SCG de G de T em SC de M e A de T em S. Nota técnica 884/2023-CGCEAF/DAF/SECTICS/MS. Brasília; 2023.
3. Eli Lilly do Brasil. Proposta Comercial para fornecimento do medicamento Teriparatida 250 mcg/ml - Processo Nº 25000.034620/2023-78. São Paulo; 2023.
4. Amgen Biotecnologia do Brasil Ltda. EVENITY® (romosozumabe). Solução injetável 90 mg/mL. 2021.
5. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Clinical Review Pharmacoeconomic Review CADTH Reimbursement Review Romosozumab (Evenity) [Internet]. Ottawa, ON ; 2022 jan [citado 24 de novembro de 2023]. Disponível em: <https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2022/SR0676-Evenity-combined-report.pdf>
6. The National Institute for Health and Care Excellence (NICE) [Internet]. [citado 19 de novembro de 2023]. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/>
7. Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS) | [Internet]. [citado 9 de janeiro de 2024]. Disponível em: <https://www.pbs.gov.au/medicine/item/12301k>
8. Review Reports: Drugs | Pharmaceuticals and Medical Devices Agency [Internet]. [citado 9 de janeiro de 2024]. Disponível em: <https://www.pmda.go.jp/english/review-services/reviews/approved-information/drugs/0001.html#ContentWrap>
9. Amgen Biotecnologia do Brasil. Romosozumabe no tratamento de mulheres na pós menopausa com osteoporose grave e falha terapêutica: parecer técnico científico, avaliações econômicas em saúde e análise de impacto orçamentário. São Paulo; 2023.
10. Coordenação-Geral de gestão de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas. CGPCDT/DGITS/SCTIE/MS. PROTOCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS Osteoporose [Internet]. Brasília; 2022 set. Disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>
11. Rocha VM, Gaspar HA, Oliveira CF de. Fracture risk assessment in home care patients using the FRAX® tool. Einstein (Sao Paulo). 6 de setembro de 2018;16(3):eAO4236.
12. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Informe de Posicionamiento Terapéutico de romosozumab (Evenity®) en osteoporosis grave en mujeres posmenopáusicas con alto riesgo de fracturas [Internet]. Madrid; 2022 out [citado 25 de novembro de 2023]. Disponível em: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2022/IPT_05-2022-romosozumab.pdf
13. De M, Pinheiro M. Mortalidade após Fratura por Osteoporose. Arq Bras Endocrinol Metabo; 2008 jul 22.
14. Radominski SC, Bernardo W, Paula AP de, Albergaria BH, Moreira C, Fernandes CE, et al. Diretrizes brasileiras para o diagnóstico e tratamento da osteoporose em mulheres na pós-menopausa. Rev Bras Reumatol. 2017;57:452–66.
15. Beaudart C, Demonceau C, Sabico S, Veronese N, Cooper C, Harvey N, et al. Efficacy of osteoporosis pharmacological treatments in men: a systematic review and meta-analysis. Vol. 35, Aging Clinical and Experimental Research. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2023. p. 1789–806.
16. Kanis JA, Odén A, McCloskey E V., Johansson H, Wahl DA, Cooper C. A systematic review of hip fracture incidence and probability of fracture worldwide. Vol. 23, Osteoporosis International. 2012. p. 2239–56.

17. Moraes LFS, da Silva EN, Silva DAS, de Paula PA. Expenditures on the treatment of osteoporosis in the elderly in Brazil (2008 – 2010): Analysis of associated factors. *Revista Brasileira de Epidemiologia*. 1º de julho de 2014;17(3):719–34.
18. Brasil Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência TI e IE em Saúde D de G e I de T e I em Saúde CG de G de T em SC de M e A de T em Saúde. Relatório de Recomendação: Romosozumabe para o tratamento a osteoporose grave em mulheres na pós-menopausa, acima de 70 nos, em falha terapêutica ao padrão de tratamento atualmente disponível no SUS e em muito alto risco de fratura por fragilidade (versão preliminar) [Internet]. Brasília; Disponível em: <http://conitec.gov.br/>
19. Martini LA, de Moura EC, dos Santos LC, Malta DC, Pinheiro M de M. Prevalência de diagnóstico auto-referido de osteoporose, Brasil, 2006. *Rev Saúde Pública* [Internet]. 2009;43(2):107–16. Disponível em: http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/projecao_da_populacao/2008/default.shtm
20. Pinheiro MM, Ciconelli RM, De O Jacques N, Genaro PS, Martini LA, Ferraz MB. O impacto da osteoporose no Brasil: dados regionais das fraturas em homens e mulheres adultos - The Brazilian Osteoporosis Study (BRAZOS). *Rev Bras Reumatol* [Internet]. 2010 [citado 29 de novembro de 2023];50(2):113–40. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbr/a/XLbB8vtvF4P5nwZWpPGTbsL/>
21. Brasil. Ministério da Saúde Secretaria de Ciência TI e IE em SD de G e I de T em SCG de G de PC e DT. Relatório de recomendação: osteoporose. Versão preliminar [Internet]. Brasília; 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>
22. Bouxsein ML, Eastell R, Lui LY, Wu LA, de Papp AE, Grauer A, et al. Change in Bone Density and Reduction in Fracture Risk: A Meta-Regression of Published Trials. *Journal of Bone and Mineral Research*. 1º de abril de 2019;34(4):632–42.
23. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência TI e IE em Saúde D de G e I de T e I em Saúde CG de G de T em SC de M e A de T em S. Relatório Denosumabe Teriparatida Osteoporose 742.
24. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência T e IE em S. PORTARIA SCTIE/MS Nº 62, DE 19 DE JULHO DE 2022. Ministério da Saúde, 62 Brasil: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sctie/2022/prt0062_21_07_2022.html; 2022 p. 1–1.
25. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência T e IE em S. Portaria SCTIE nº166 de 5 de dezembro de 2022.
26. Forsteo | European Medicines Agency [Internet]. [citado 21 de fevereiro de 2024]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/forsteo#ema-inpage-item-overview>
27. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Consultas [Internet]. [citado 17 de janeiro de 2024]. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/ensaiosclinicos/c/?cid10=D50&fasesEstudo=3,4,12,10>
28. Eli Lilly Ltda. FORTÉO  Colter Pen Solução-250 mcg/mL Refil de 2,4 mL.
29. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Evenity (romosozumabe): novo registro [Internet]. 2020 [citado 4 de janeiro de 2024]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/novos-medicamentos-e-indicacoes/evenity-romosozumabe-novo-registro>
30. Amgen Biotecnologia do Brasil. Romosozumabe no tratamento de mulheres na pós menopausa com osteoporose grave e falha terapêutica: parecer técnico científico, avaliações econômicas em saúde e análise de impacto orçamentário. São Paulo; 2023 set.
31. Amgen Biotecnologia do Brasil Ltda. EVENITY® (romosozumabe). Solução injetável 90 mg/mL.
32. European Medicines Agency (EMA). ANNEX I SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS [Internet]. 2023 ago [citado 25 de novembro de 2023]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/evenity-epar-product-information_en.pdf
33. European Medicine Agency (EMA). Evenity [Internet]. 2023 [citado 4 de janeiro de 2024]. p. 1–4. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/evenity>

34. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). listas de preços de Medicamentos publicada em 09/11/2023 [Internet]. [citado 4 de janeiro de 2024]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos>
35. Brasil. Ministério da Saúde. Banco de Preços em Saúde (BPS) [Internet]. [citado 4 de janeiro de 2024]. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/acao-a-informacao/banco-de-precos>
36. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência TI e IE em Saúde de G e I de T e I em S. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico -científicos [recurso eletrônico].
37. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* [Internet]. 28 de agosto de 2019 [citado 5 de janeiro de 2024];366. Disponível em: <https://www.bmj.com/content/366/bmj.l4898>
38. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *bmj*. 2017;358.
39. Group GW. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *Bmj*. 2004;328(7454):1490.
40. Händel MN, Cardoso I, Von Bülow C, Rohde JF, Ussing A, Nielsen SM, et al. Fracture risk reduction and safety by osteoporosis treatment compared with placebo or active comparator in postmenopausal women: systematic review, network meta-analysis, and meta-regression analysis of randomised clinical trials. *BMJ*. 2023;
41. Albert SG, Wood E. Meta-Analysis of Clinical Fracture Risk Reduction of Antiosteoporosis Drugs: Direct and Indirect Comparisons and Meta-Regressions. *Endocrine Practice*. 1º de novembro de 2021;27(11):1082–92.
42. Willems D, Javaid MK, Pinedo-Villanueva R, Libanati C, Yehoshua A, Charokopou M. Importance of Time Point–Specific Indirect Treatment Comparisons of Osteoporosis Treatments: A Systematic Literature Review and Network Meta-Analyses. *Clin Ther*. 1º de janeiro de 2022;44(1):81–97.
43. Ding LL, Wen F, Wang H, Wang DH, Liu Q, Mo YX, et al. Osteoporosis drugs for prevention of clinical fracture in white postmenopausal women: a network meta-analysis of survival data. *Osteoporosis International*. 1º de maio de 2020;31(5):961–71.
44. Takada J, Dinavahi R, Miyauchi A, Hamaya E, Hiramata T, Libanati C, et al. Relationship between P1NP, a biochemical marker of bone turnover, and bone mineral density in patients transitioned from alendronate to romosozumab or teriparatide: a post hoc analysis of the STRUCTURE trial. *J Bone Miner Metab*. 1º de maio de 2020;38(3):310–5.
45. Wen F, Du H, Ding L, Hu J, Huang Z, Huang H, et al. Clinical efficacy and safety of drug interventions for primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women: Network metaanalysis followed by factor and cluster analysis. *PLoS One*. 1º de junho de 2020;15(6).
46. Tan X, Wen F, Yang W, Xie JY, Ding LL, Mo YX. Comparative efficacy and safety of pharmacological interventions for osteoporosis in postmenopausal women: A network meta-analysis (Chongqing, China). Vol. 26, *Menopause*. Lippincott Williams and Wilkins; 2019. p. 929–39.
47. Langdahl BL, Libanati C, Crittenden DB, Bolognese MA, Brown JP, Daizadeh NS, et al. Romosozumab (sclerostin monoclonal antibody) versus teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis transitioning from oral bisphosphonate therapy: a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet*. 30 de setembro de 2017;390(10102):1585–94.
48. Möckel L, Bartneck M, Möckel C. Risk of falls in postmenopausal women treated with romosozumab: Preliminary indices from a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Osteoporos Sarcopenia*. março de 2020;6(1):20–6.
49. Singh S, Dutta S, Khasbage S, Kumar T, Sachin J, Sharma J, et al. A systematic review and meta-analysis of efficacy and safety of Romosozumab in postmenopausal osteoporosis. Vol. 33, *Osteoporosis International*. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2022.
50. Ayers C, Kansagara D, Lazur B, Fu R, Kwon A, Harrod C. Effectiveness and Safety of Treatments to Prevent Fractures in People With Low Bone Mass or Primary Osteoporosis: A Living Systematic Review and Network Meta-analysis

- for the American College of Physicians. Vol. 176, Annals of Internal Medicine. American College of Physicians; 2023. p. 182–95.
51. Wei FL, Gao QY, Zhu KL, Heng W, Du MR, Yang F, et al. Efficacy and safety of pharmacologic therapies for prevention of osteoporotic vertebral fractures in postmenopausal women. *Heliyon*. 1º de fevereiro de 2023;9(2).
 52. Huang W, Nagao M, Yonemoto N, Guo S, Tanigawa T, Nishizaki Y. Evaluation of the efficacy and safety of romosozumab (evenity) for the treatment of osteoporotic vertebral compression fracture in postmenopausal women: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials (CDM-J). *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 1º de junho de 2023;32(6):671–84.
 53. Tian A, Jia H, Zhu S, Lu B, Li Y, Ma J, et al. Romosozumab versus Teriparatide for the Treatment of Postmenopausal Osteoporosis: A Systematic Review and Meta-analysis through a Grade Analysis of Evidence. Vol. 13, *Orthopaedic Surgery*. Sociedade Brasileira de Matematica Aplicada e Computacional; 2021. p. 1941–50.
 54. Lv F, Cai X, Yang W, Gao L, Chen L, Wu J, et al. Denosumab or romosozumab therapy and risk of cardiovascular events in patients with primary osteoporosis: Systematic review and meta- analysis. *Bone*. 1º de janeiro de 2020;130.
 55. Seeto AH, Tadrous M, Gebre AK, Lewis JR, Fink HA, Ebeling PR, et al. Evidence for the cardiovascular effects of osteoporosis treatments in randomized trials of post-menopausal women: A systematic review and Bayesian network meta-analysis. *Bone*. 1º de fevereiro de 2023;167.
 56. McClung MR. Romosozumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med*. 2014;370(5):412–20.
 57. Langdahl BL, Libanati C, Crittenden DB, Bolognese MA, Brown JP, Daizadeh NS, et al. Romosozumab (sclerostin monoclonal antibody) versus teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis transitioning from oral bisphosphonate therapy: a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet*. 30 de setembro de 2017;390(10102):1585–94.
 58. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). CADTH Reimbursement Recommendation Romosozumab (Evenity) 2 [Internet]. Ottawa, ON ; 2021 [citado 24 de novembro de 2023]. Disponível em: https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2021/SR0676%20Evenity%20-%20CADTH%20Final%20Rec_Final.pdf
 59. Pharmaceutical Management Agency (PHARMAC). <https://pharmac.govt.nz/search?keyword=romosozumab&page=1>. 2023. p. 1–1 Search results.
 60. Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA). <https://www.pmda.go.jp/english/review-services/reviews/approved-information/drugs/0001.html#select5>. 2023. p. 1–1 Review Reports: Drugs.
 61. National Institute for Health Care and Excellence (NICE). Raloxifene and teriparatide for the secondary prevention of osteoporotic fragility fractures in postmenopausal women [Internet]. 2008. Disponível em: www.nice.org.uk/guidance/ta161
 62. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Raloxifene and teriparatide for the secondary prevention of osteoporotic fragility fractures in postmenopausal women [Internet]. [citado 21 de fevereiro de 2024]. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta161/chapter/3-The-technologies#parathyroid-hormone-teriparatide>
 63. PHARMAC New Zealand. PTAC and Osteoporosis Subcommittee minutes for teriparatide (parathyroid hormone) [Internet]. 2001 [citado 21 de fevereiro de 2024]. Disponível em: <https://pharmac.govt.nz/assets/Uploads/PTAC-and-Osteoporosis-Subcommittee-minutes-for-teriparatide-parathyroid-hormone.pdf>
 64. Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS). Teriparatide [Internet]. [citado 21 de fevereiro de 2024]. Disponível em: <https://www.pbs.gov.au/medicine/item/12670W>
 65. Canada’s Drug and Health Technology Agency. Reimbursement Review Reports [Internet]. 2010 [citado 21 de fevereiro de 2024]. Disponível em: <https://www.cadth.ca/reimbursement-review-reports>

66. Pharmaceuticals and Medical Devices Agency [Internet]. [citado 21 de fevereiro de 2024]. Disponível em: <https://www.pmda.go.jp/english/index.html>
67. Ministerio de Sanidad. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informes de posicionamiento terapéutico [Internet]. [citado 21 de fevereiro de 2024]. Disponível em: <https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/informes-de-posicionamiento-terapeutico/>
68. Ministerio de Salud. Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Excelencia Clínica. Consultas públicas vigentes [Internet]. [citado 21 de fevereiro de 2024]. Disponível em: <https://www.argentina.gob.ar/salud/conetec/consultas-publicas-vigentes>
69. ClinicalTrials. Página Inicial [Internet]. [citado 17 de janeiro de 2024]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/search?term=Parkinson%E2%80%99s%20Disease%20Dementia&aggFilters=phase:4%203,status:act%20com%20not%20rec>
70. European Union Drug Regulating Authorities. Clinical Trials Database (EudraCT) [Internet]. [citado 17 de janeiro de 2024]. Disponível em: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en>
71. Clarivate Analytics C. Drug Report [Internet]. [citado 17 de janeiro de 2024]. Disponível em: <https://access.clarivate.com/login?app=cortellis>
72. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Abaloparatide for treating osteoporosis in postmenopausal women [ID882]. In development [GID-TA10071] [Internet]. [citado 17 de janeiro de 2024]. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10071>
73. Langdahl BL, Libanati C, Crittenden DB, Bolognese MA, Brown JP, Daizadeh NS, et al. Romosozumab (sclerostin monoclonal antibody) versus teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis transitioning from oral bisphosphonate therapy: a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet*. 30 de setembro de 2017;390(10102):1585–94.
74. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas : Diretriz de Avaliação Econômica. 2º. Brasília – DF.; 2014. 132 p.

Anexo 1 - Estratégia de busca apresentados pelo demandante e ampliada pelos pareceristas


















Estratégia Demandante	Resultados	Estratégia Secretaria Executiva	Resultados
MEDLINE			
((“Postmenopause”[Mesh] OR “Postmenopause” OR “Postmenopausal Period” OR “Post-Menopause” OR “Post-menopausal Period” OR “Post menopausal Period” OR “Osteoporosis, Postmenopausal”[Mesh] OR “Perimenopausal Bone Loss” OR “Post-Menopausal Osteoporosis” OR “Postmenopausal Osteoporosis” OR “Postmenopausal Osteoporoses” OR “Postmenopausal Bone Loss” AND (“romosozumab” [Supplementary Concept] OR “AMG 785” OR “AMG785” OR “AMG-785” OR “evenity” OR “romosozumab - aqqg” OR “CDP7851”))	Maio/2023 104 resultados	#1 “Postmenopause”[Mesh] OR Postmenopause* OR “Postmenopausal Period” OR “Post-menopausal Period” OR “Post menopausal Period” OR Post-Menopause* OR “Post Menopause*” OR “postmenopausal female” OR “postmenopausal women” OR “Osteoporosis, Postmenopausal”[Mesh] OR “Perimenopausal Bone Loss*” OR “Postmenopausal Bone Loss*” OR “Post-menopausal Bone Loss*” OR “Post-Menopausal Osteoporosis*” OR “Postmenopausal Osteoporosis*” OR “type 1 osteoporosis” OR “type i osteoporosis” #2 “romosozumab”[Supplementary Concept] OR romosozumab OR AMG785 OR AMG-785 OR “AMG 785” OR “evenity” OR romosozumab-aqqg OR “romosozumab-aqqg” OR CDP7851 OR CDP-7851 #3 #1 AND #2	Novembro/2023 202 resultados
LILACS			
(“Osteoporosis, Postmenopausal” OR “Perimenopausal Bone Loss” OR “Perimenopausal Bone Losses” OR “Post-Menopausal Osteoporoses” OR “Post-Menopausal Osteoporosis” OR “Postmenopausal Bone Loss” OR “Postmenopausal Bone Losses” OR “Postmenopausal Osteoporoses” OR “Postmenopausal Osteoporosis” OR “Postmenopause” OR “Post menopausal Period” OR “Post Menopause” OR “Post-menopausal	Maio/2023 1 resultado	#1 MH:“Postmenopause” OR “Postmenopause” OR “Postmenopausal Period” OR “Post-menopausal Period” OR “Post menopausal Period” OR Post-Menopause* OR “Post Menopause” OR “postmenopausal female” OR “postmenopausal women” OR MH:“Osteoporosis, Postmenopausal” OR “Perimenopausal Bone Loss*” OR “Postmenopausal Bone	Novembro/2023 2 resultados

Period" OR "Post-Menopause" or "Post-Menopauses" OR "Postmenopausal Period" OR "Osteoporose Pos-Menopausa" OR "Pos-Menopausa" OR "Osteoporosis Posmenopausica" OR "Posmenopausia") AND ("romosozumab" OR "AMG 785" OR "AMG785" OR "AMG-785" OR "evenity" OR "romosozumab - aqqg" OR "CDP7851") AND (db:("LILACS"))		Loss*" OR "Post-menopausal Bone Loss*" OR "Post- Menopausal Osteoporos*" OR "Postmenopausal Osteoporos*" OR "type 1 osteoporosis" OR "type i osteoporosis" #2 MH:"romosozumab" OR romosozumab OR AMG785 OR AMG-785 OR "AMG 785" OR "evenity" OR romosozumab- aqqg OR "romosozumab-aqqg" OR CDP7851 OR CDP-7851 #3 #1 AND #2	
CRD			
(Osteoporosis, Postmenopausal OR Postmenopause) AND (romosozumab OR evenity)	Maio/2023 0 resultado	(Postmenopausal Osteoporosis OR Postmenopause) AND (evenity OR romosozumab)	Novembro/2023 0 resultado
COCHRANE			
#1 MeSH descriptor: [Postmenopause] explode all trees #2 "Postmenopause" OR "Postmenopausal Period" OR "Post- Menopause" OR "Post Menopause" OR "Post-menopausal Period" OR "Post menopausal Period" #3 #1 OR #2 #4 MeSH descriptor: [Osteoporosis, Postmenopausal] explode all trees #5 "Perimenopausal Bone Loss" OR "Post-Menopausal Osteoporosis" OR "Postmenopausal Osteoporosis" OR "Postmenopausal Osteoporoses" OR "Postmenopausal Bone Loss" #6 #4 OR #5 #7 #3 OR #6 #8 "romosozumab" OR "AMG 785" OR "AMG785" OR "AMG-785" OR "evenity" OR "romosozumab-aqqg" OR "CDP7851"	Maio/2023 0 resultado	#1 MeSH descriptor: [Postmenopause] explode all trees #2 MeSH descriptor: [Osteoporosis, Postmenopausal] explode all trees #3 (Postmenopause OR "Postmenopausal Period" OR "Post-menopausal Period" OR "Post menopausal Period" OR Post-Menopause OR "Post Menopause" OR "postmenopausal female" OR "postmenopausal women" OR "Perimenopausal Bone Loss" OR "Postmenopausal Bone Loss" OR "Post-menopausal Bone Loss" OR "Post-Menopausal Osteoporosis" OR "Postmenopausal Osteoporosis" OR "type 1 osteoporosis" OR "type i osteoporosis"):ti,ab,kw #4 #1 OR #2 OR #3 #5 (romosozumab OR AMG785 OR AMG-785 OR "AMG 785" OR "evenity" OR romosozumab- aqqg OR "romosozumab-aqqg" OR CDP7851 OR CDP- 7851):ti,ab,kw #6 #4 AND #5	Novembro/2023 0 resultado

#9 #7 AND #8			
EMBASE			
('postmenopause'/exp OR 'postmenopause' OR 'postmenopausal female' OR 'postmenopausal period' OR 'postmenopausal women' OR 'postmenopause' OR 'postmenopause osteoporosis'/exp OR 'osteoporosis, postmenopausal' OR 'post-menopausal bone loss' OR 'post-menopausal osteoporosis' OR 'post-menopause bone loss' OR 'post-menopause osteoporosis' OR 'postmenopausal bone loss' OR 'postmenopausal osteoporosis' OR 'postmenopause bone loss' OR 'postmenopause osteoporosis' OR 'type 1 osteoporosis' OR 'type i osteoporosis') AND ('romosozumab'/exp OR 'amg 785' OR 'amg785' OR 'cdp 7851' OR 'cdp7851' OR 'evenity' OR 'romosozumab' OR 'romosozumab aqqg' OR 'romosozumab-aqqg' OR 'sclerostin ab')	Maio/2023 461 resultados	#1 'postmenopause'/exp OR postmenopause OR 'postmenopause' OR 'postmenopausal female' OR 'postmenopausal period' OR 'post-menopausal period' OR 'postmenopausal women' OR 'postmenopause osteoporosis'/exp OR 'postmenopause osteoporosis' OR 'post-menopausal bone loss' OR 'post-menopausal osteoporosis' OR 'post-menopause bone loss' OR 'post-menopause osteoporosis' OR 'postmenopausal bone loss' OR 'postmenopausal osteoporosis' OR 'postmenopause bone loss' OR 'postmenopause osteoporosis' OR 'type 1 osteoporosis' OR 'type i osteoporosis' #2 'romosozumab'/exp OR romosozumab OR 'amg 785' OR 'amg785' OR 'cdp 7851' OR 'cdp7851' OR 'evenity' OR 'romosozumab aqqg' OR romosozumab-aqqg OR 'sclerostin ab' #3 #1 AND #2	Novembro/2023 508 resultados
Google Scholar			
x	x	(Postmenopausal Osteoporosis OR Postmenopause) AND (evenity OR romosozumab)	Novembro/2023 40 resultados

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

Anexo 2 - Avaliação do risco de viés (RoB2) apresentado pelo demandante

Unique ID	Study ID	Experimental	Comparator	Outcome	Weight	D1	D2	D3	D4	D5	Overall		
1	Estudo STRUCTURE	Romosozumabe	Terpiparatida	DMO	1								 Low risk
2	Estudo STRUCTURE	Romosozumabe	Terpiparatida	Marcadores de turno 1	1								 Some concerns
3	Estudo STRUCTURE	Romosozumabe	Terpiparatida	Segurança	1								 High risk

D1 Randomisation process

D2 Deviations from the intended interventions

D3 Missing outcome data

D4 Measurement of the outcome

D5 Selection of the reported result

Fonte: (9)

Anexo 3 Avaliação econômica dossiê Amgen

O Quadro 12 apresenta as principais características da avaliação econômica conduzida pela Amgen e a avaliação, com base nas Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica, do Ministério da Saúde (9,74).

Quadro 14- Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante.

Parâmetro	Especificação	Comentários
Tipo de estudo	Custo-minimização	Adequado para a teriparatida, embora a comparação com outros medicamentos usados no SUS, permitiria um melhor entendimento do impacto da ampliação do uso do romosozumabe.
População em estudo e Subgrupos	Mulheres na pós-menopausa com osteoporose grave e falha ao tratamento disponível no SUS (exceto teriparatida).	Adequado.
Desfecho(s) de saúde utilizados	Custo unitário e custo anual.	Adequado.
Horizonte temporal	2 anos	O tempo de tratamento com romosozumabe é de 12 meses e para teriparatida é de 24 meses
Taxa de desconto	Não há.	Parcialmente adequado uma vez que o período de tratamento pode chegar a 2 anos para a teriparatida.
Perspectiva da análise	SUS	Adequado.
Medidas da efetividade	Não se aplica.	Adequado
Estimativa de recursos despendidos e de custos	Foram considerados apenas os custos dos medicamentos.	Adequado.
Unidade monetária utilizada, data e taxa da conversão cambial (se aplicável)	Real (R\$)	Adequado.
Método de modelagem	Custo minimização	Adequado
Pressupostos do modelo	Não foram considerados custos que incidem de forma igual em ambas as alternativas, nem a possibilidade de descontinuidade do tratamento. Para a teriparatida, estimou-se que seriam necessárias 24 canetas (1 ao mês), de acordo com o relatório nº 742 da CONITEC	Adequado.
Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio	Foi realizada análise de sensibilidade determinística com os parâmetros de custo dos medicamentos e o tempo de tratamento da teriparatida.	Adequado.

O demandante assumiu que os medicamentos possuem a mesma eficácia para desenhar a avaliação econômica como custo-minimização. A análise do romosozumabe em comparação com a teriparatida baseou-se nos regimes posológicos constantes dos documentos de informação de cada fabricante (4,28).

Dois cenários de análise foram propostos. No primeiro, considerou-se para a teriparatida o horizonte de 2 anos segundo a posologia descrita na bula. Como alternativa, pressupôs-se a apresentação comercializada de teriparatida de uma caneta para aplicação subcutânea de 28 doses, onde para 1 dose por dia recomendada seriam necessárias 730 doses para 2 anos de tratamento ou 26,07 canetas.

O modelo utilizou apenas os custos relacionados aos medicamentos para o tratamento completo tanto do romosozumabe como da teriparatida.

Tabela 10 - Custos por dose utilizados pelo demandante para as alternativas comparadas no modelo¹.

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

Mg: miligrama.

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

Fonte: Amgen (9)

¹ O preço proposto pela Eli Lilly para a teriparatida está na verdade no relatório nº 742 (1)

Resultados

Para o cenário base, o resultado da avaliação do custo minimização apresentado pelo demandante mostra que o romosozumabe de 210 mg tem em uma economia média por paciente de R\$ 6.588,24 (seis mil quinhentos e oitenta e oito reais e vinte e quatro centavos) em relação ao uso da teriparatida 250mcg/ml x 2,4 ml (Tabela 4).

Tabela 11 Resultados da avaliação econômica cenário principal.

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

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

Fonte: Amgen (9)

Para o cenário alternativo proposto pelo fabricante, no qual se considera que são necessárias 2 canetas adicionais às 24 na análise principal para perfazer as 730 doses em 2 anos de tratamento (1 dose de teriparatida por dia x 365 dias por ano x 2 anos), a economia média por paciente foi de R\$ 8.862,44 (oito mil oitocentos e sessenta e dois reais e quarenta e quatro centavos) (Tabela 5).

Tabela 12 Resultados da avaliação econômica cenário alternativo.

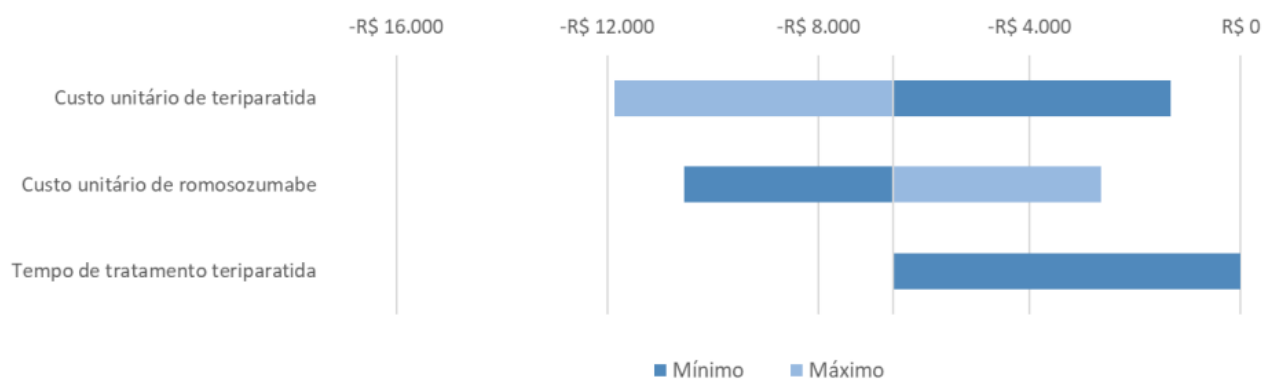
Comparador	Custo por dose	Número de doses durante tratamento	Custo total de tratamento	Incremental
Romosozumabe	R\$ 1.646,76	12	R\$ 19.761,12	-R\$ 8.862,44
Teriparatida	R\$ 39,21	730	R\$ 28.623,56	

Fonte: Amgen (9)

Para uma taxa de desconto de 5% (74), não prevista no modelo, houve redução nos valores de R\$ 627,37 e de R\$ 671,51, respectivamente aos resultados acima, sem mudanças no produto do custo-minimização.

Análise de sensibilidade

Foi realizada uma análise de sensibilidade determinística variando em 20% o preço dos dois medicamentos e o período do tratamento com a teriparatida para 18 meses. O impacto dos preços na avaliação de custo-minimização não modificou o resultado e o romosozumabe mostra ser mais custo efetivo. Segundo o diagrama de tornado apresentado, a redução do tempo de uso para 18 meses fez com que a diferença dos custos do tratamento fosse igual para as duas estratégias.



Fonte: Amgen (9).

Figura 5 Diagrama de tornado da variação de preço e tempo de uso da teriparatida.

Na análise apresentada, o cálculo não está correto. O valor do custo incremental, nesse caso, é de uma redução R\$1.726,16 em favor do romosozumabe, conforme mostrado no diagrama de tornado corrigido abaixo. Nessa situação, o romosozumabe continua sendo a melhor escolha, com economia de recursos.

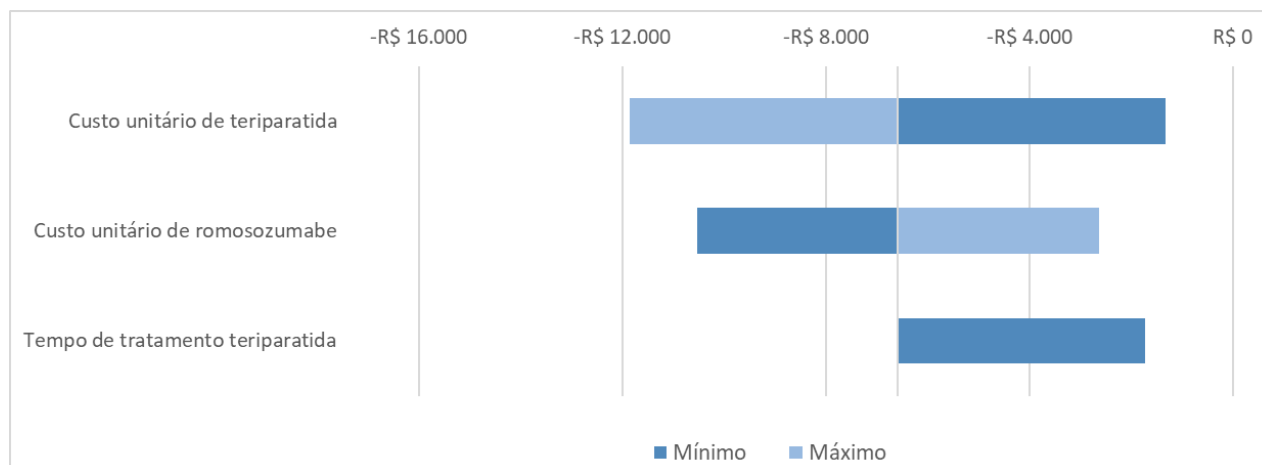


Figura 6 Diagrama de tornado da variação de preço e tempo de uso da teriparatida.

Impacto orçamentário

O impacto orçamentário apresentado pelo demandante refere-se ao uso do romosozumabe para mulheres na pós-menopausa com osteoporose grave e falha terapêutica, sem corte etário ou número pré-determinado de fraturas, em alternativa à teriparatida. A população elegível de mulheres com mais de 50 anos (IBGE) foi selecionada a partir dos parâmetros incluídos no relatório de recomendação nº 742 da incorporação da teriparatida estimados pelo uso da Base Nacional de Dados de Ações e Serviços da Assistência Farmacêutica no SUS (BNAFAR), do SABEIS e do Componente Básico da Assistência Farmacêutica (CBAF) (1) (Tabela 8).

Tabela 13 – Impacto orçamentário incremental – Cenário Padrão.

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

Fonte: Amgen (9).

Tabela 14 – Impacto orçamentário incremental – Cenário difusão lenta

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

Fonte: Amgen (9).

Para um cenário de troca total da teriparatida pelo romosozumabe a economia de recursos seria da ordem de 82 milhões de reais (Tabela 12).

Tabela 15 – Impacto orçamentário incremental – Cenário troca total

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

Fonte: Amgen (9).

Análise de Sensibilidade

Foi realizada uma análise de sensibilidade determinística com variação de 20% nos preços do romosozumabe e da teriparatida, assim como na população tratada (demanda aferida) e na probabilidade da falha terapêutica. Para o cenário padrão, apenas na possibilidade do preço da teriparatida ser igual a R\$ 878,81 é que se tem um gasto maior pelo uso do romosozumabe². Em todas as outras hipóteses se tem um menor uso de recursos pelo uso do romosozumabe (Figura 6).

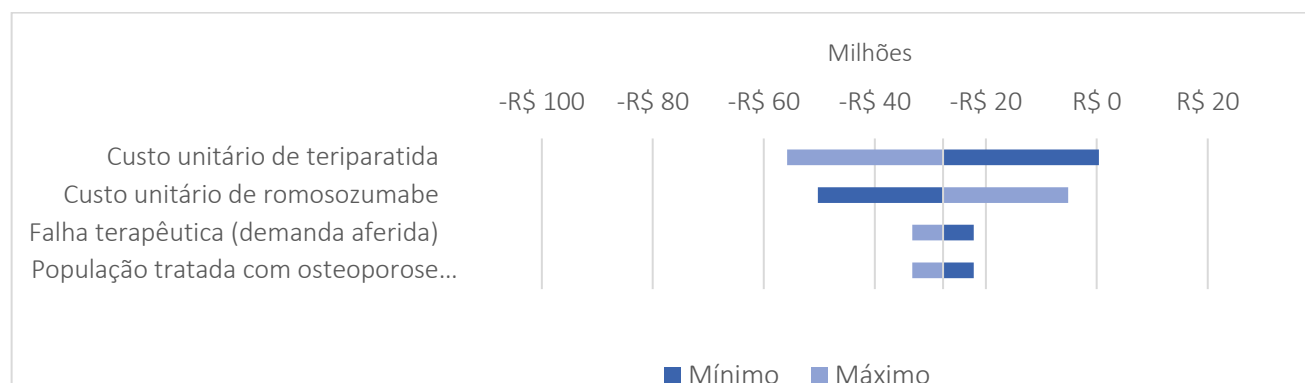


Figura 7 Diagrama de tornado para o impacto orçamentário do uso do romosozumabe versus teriparatida.

² Essa conclusão deve ser vista com ressalvas, devido à proposta comercial de aquisição da teriparatida enviada pela Eli Lilly (3).

Anexo 4 População elegível de mulheres idosas.

A nota técnica 884/2023-CGCEAF/DAF/SECTICS/MS prevê para o ano de 2023 das 8.891.246 de mulheres idosas, 213.390 teriam osteoporose (prevalência de 2,40%) e que 14.937 pacientes em segunda linha (7% de falha terapêutica) seriam elegíveis ao tratamento. Considerando o *market share* de 20% estabelecido para o primeiro ano da tecnologia estimou-se que 2.987 pacientes estariam em tratamento em 2023 (2). Além disso, considerando que um paciente precisaria de 13 canetas anuais, cenário alternativo do dossiê do demandante (9), seria necessário a aquisição de 38.831 canetas de teriparatida. Na proposta comercial da Eli Lilly (47), o preço individual de aquisição ficou em R\$ 1.282,06 e o valor total em R\$ 49.783.671,86 (quarenta e nove milhões setecentos e oitenta e três mil seiscentos e setenta e um reais e oitenta e seis centavos). Os seguintes cenários foram utilizados para análise do impacto orçamentário, supondo a troca entre a teriparatida e o romosozumabe:

1. Tratamento inicial de 2.987 pacientes

Como o tratamento com a teriparatida se realiza em um período de dois anos, o gasto total seria de R\$ 99.567.343,72 (noventa e nove milhões quinhentos e sessenta e sete mil e trezentos e quarenta e três reais e setenta e dois centavos). Para o romosozumabe, o período é de um ano, (doze canetas por paciente) e necessita uma compra de 35.844 canetas ao preço de R\$ 1.646,76 e um custo de R\$ 59.026.465,44 (cinquenta e nove milhões, vinte e seis mil e quatrocentos, sessenta e cinco reais e quarenta e quatro centavos). A economia em dois anos seria de cerca de 40 milhões de reais.

2. Market Share de 50% dos pacientes tratados em 2026

O Quadro 10 apresenta, para um crescimento do *market share* de 10% ao ano até 50% a partir de 2026, a estimativa de pacientes a serem tratados de acordo com a projeção da população de mulheres idosas na nota técnica 884/2023-CGCEAF/DAF/SECTICS/MS (2).

Quadro 15 Estimativa de pacientes elegíveis ao tratamento.

Ano	2023	2024	2025	2026
Mulheres idosas	8.891.246	9.277.216	9.679.262	10.096.926
prevalência de osteoporose (2,40%)	213.390	222.653	232.302	242.326
pacientes em segunda linha com falha terapêutica (7%)	14.937	15.586	16.261	16.963
Market Share	2.987 ¹	4.676 ²	6.504 ³	8.481 ⁴

Notas 1 – 20%; 2 – 30%; 3 – 40%; 4 – 50%.

No Quadro 11 tem-se a estimativa do total de indivíduos, canetas e o custo de aquisição para a teriparatida e o romosozumabe, conforme os parâmetros descritos anteriormente para cada um dos medicamentos. Ressalta-se que

como o tratamento para o primeiro é de dois anos, estendeu-se mais um ano para se compatibilizar a efetividade com o uso do segundo. O uso do romosozumabe permite uma economia de 115 milhões de reais.

Quadro 16 Custo de aquisição da teriparatida para o tratamento de 50% dos pacientes em 2026.

	2023	2024	2025	2026	2027	Total
Pacientes tratados teriparatida	2.987	4.676	3.517	3.806	1.977	
canetas	38.831	60.784	45.727	49.474	25.700	
Custo de aquisição (R\$)	49.783.671,86	77.929.144,31	58.624.799,71	63.428.780,91	32.949.453,65	282.715.850,45
Pacientes tratados romosozumabe	2.987	1.689	1.829	1.977		
Canetas	35.844	20.268	21.948	23.724		
Custo de aquisição (R\$)	59.026.465,44	33.376.531,68	36.143.088,48	39.067.734,24		167.613.819,84
Impacto orçamentário (R\$)	9.242.793,58	44.552.612,63	22.481.711,23	57.310.500,33		115.102.030,61

3. Market Share de 80% dos pacientes tratados em 2026

O Quadro 12 apresenta, para um crescimento do *market share* de 20% ao ano, chegando a 80% em 2026, a estimativa de pacientes a serem tratados de acordo com a projeção da população de mulheres idosas na nota técnica 884/2023-CGCEAF/DAF/SECTICS/MS (2).

Quadro 17 Estimativa de pacientes elegíveis ao tratamento.

Ano	2023	2024	2025	2026
Mulheres idosas	8.891.246	9.277.216	9.679.262	10.096.926
prevalência de osteoporose (2,40%)	213.390	222.653	232.302	242.326
pacientes em segunda linha com falha terapêutica (7%)	14.937	15.586	16.261	16.963
<i>Market Share</i>	2.987 ¹	6.234 ²	9.757 ³	13.570 ⁴

Notas 1 – 20%; 2 – 40%; 3 – 60%; 4 – 80%.

No Quadro 13 tem-se a estimativa do total de indivíduos, canetas e o custo de aquisição para a teriparatida e o romosozumabe. Com 80% dos pacientes tratados com romosozumabe em detrimento da teriparatida em 2026, a redução de gastos seria de 184 milhões de reais.

Quadro 18 Custo de aquisição da teriparatida para o tratamento de 80% dos pacientes em 2026.

	2023	2024	2025	2026	2027	Total
Pacientes tratados teriparatida	2.987	6.234	6.769	7.336	3.814,00	
canetas	38.831	81.046	88.002	95.362	49.582	
Custo de aquisição(R\$)	49.783.672	103.905.526	112.824.216	122.260.372	63.567.099	452.340.885
Pacientes tratados romosozumabe	2.9870	3.247	3.522,00	3.814		
Canetas	35.844	38.964	42.264,00	45.768		
Custo de aquisição(R\$)	59.026.465	64.164.356	69.598.664,64	75.368.911		268.158.398
Impacto orçamentário (R\$)	9.242.793	39.741.169	43.225.5513	110.458.559		184.182.486

Embora essas últimas avaliações não sejam objeto de uma análise de sensibilidade, uma vez que elas foram realizadas a partir de condições reais de compra, é possível verificar que existe margem de redução de preço do romosozumabe. O preço praticado tem sido em média 15% mais baixo do que o proposto pelo demandante (35). Nessas condições, a economia seria em torno de 20%, sendo: para o cenário 1, de 49 milhões de reais em dois anos; no cenário 2, de 140 milhões de reais; e no cenário 3, de 224 milhões de reais até 2026.



**MINISTÉRIO DA
SAÚDE**



DISQUE SAÚDE 136