

Relatório de **recomendação**

Nº 742

M E D I C A M E N T O

Junho de 2022

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

Brasília – DF

2022

2022 Ministério da Saúde

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

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

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde

Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias em Saúde

Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde

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

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-3466

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

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do Relatório

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

Elaboração de estudos

UNIDADE DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE – HOSPITAL ALEMÃO OSWALDO CRUZ (UATS/HAOC)

Rosa Camila Lucchetta

Jessica Yumi Matuoka

Wendel Mombaque dos Santos

Monitoramento do Horizonte Tecnológico

Laís Lessa Neiva Pantuzza – CMATS/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Revisão

Paulo Henrique Ribeiro Fernandes Almeida – CMATS/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Nathalia Siqueira Sardinha da Costa – CMATS/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Daniel da Silva Pereira Curado – CMATS/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Coordenação

Priscila Gebrim Louly - CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Supervisão

Vania Cristina Canuto Santos - DGITIS/SCTIE/MS

Clementina Corah Lucas Prado - DGITIS/SCTIE/MS

MARCO LEGAL

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

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

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

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

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

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

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

AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

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

orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

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

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

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

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

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

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

LISTA DE TABELAS

| | |
|---|----|
| Tabela 1. Resultados para desfechos relativos à mudança da densidade mineral óssea (T-score)..... | 25 |
| Tabela 2. Resultados para desfechos relativos a fraturas osteoporótica..... | 26 |
| Tabela 3. Resultados para desfechos relativos à segurança..... | 27 |
| Tabela 4. Custos, desfechos e RCEI por paciente..... | 31 |
| Tabela 5. Impacto orçamentário anual, considerando somente custos de aquisição (caso-base). | 32 |
| Tabela 6. T-scores (DP) em (ou abaixo) em que o denosumabe é recomendado quando o alendronato e o risedronato ou o etidronato são inadequados. | 35 |
| Tabela 7. Características dos participantes via formulário de contribuições técnico-científicas da CP nº 14/2022. | 41 |
| Tabela 8. Meta-análise para fratura vertebral, considerando apenas estudos que atendem aos critérios de elegibilidade deste relatório de recomendação (caso-base)..... | 51 |
| Tabela 9. Meta-análise para fratura vertebral, considerando o estudo Cummings et al. 2009 (análise de sensibilidade). 51 | |
| Tabela 10. Meta-análise para fratura não vertebral, considerando apenas estudos que atendem aos critérios de elegibilidade deste relatório de recomendação (caso-base)..... | 52 |
| Tabela 11. Meta-análise para fratura não vertebral, considerando o estudo Cummings et al. 2009 (análise de sensibilidade). | 52 |
| Tabela 12. Meta-análise para mudança da DMO em colo femoral, considerando apenas estudos que atendem aos critérios de elegibilidade deste relatório de recomendação (caso-base). | 52 |
| Tabela 13. Meta-análise para mudança da DMO em colo femoral, considerando os estudos Brown et al. 2009, Leder et al. 2015 e Roux et al. 2013 (análise de sensibilidade)..... | 53 |
| Tabela 14. Meta-análise para mudança da DMO em coluna lombar, considerando apenas estudos que atendem aos critérios de elegibilidade deste relatório de recomendação (caso-base)..... | 53 |
| Tabela 15. Meta-análise para mudança da DMO em coluna lombar, considerando os estudos Brown et al. 2009, Leder et al. 2015 e Roux et al. 2013 (análise de sensibilidade). | 53 |
| Tabela 16. Meta-análise para mudança da DMO em quadril total, considerando os estudos Brown et al. 2009, Leder et al. 2015 e Roux et al. 2013 (análise de sensibilidade)..... | 54 |
| Tabela 17. Custos, desfechos e RCEI por paciente (pré-CP). | 55 |
| Tabela 18. Custos, desfechos e RCEI por paciente (pós-CP). | 56 |
| Tabela 19. Impacto orçamentário anual da incorporação de denosumabe , considerando somente custos de aquisição (pré-CP)..... | 56 |
| Tabela 20. Impacto orçamentário anual da incorporação de denosumabe , considerando somente custos de aquisição (pós-CP)..... | 56 |
| Tabela 21. Impacto orçamentário anual da incorporação de denosumabe , considerando custos de aquisição e outros custos em saúde (pós-CP)..... | 57 |

| | |
|--|-----|
| Tabela 22. Impacto orçamentário anual da incorporação de teriparatida , considerando somente custos de aquisição (pré-CP)..... | 57 |
| Tabela 23. Impacto orçamentário anual da incorporação de teriparatida , considerando somente custos de aquisição (pós-CP)..... | 57 |
| Tabela 24. Impacto orçamentário anual da incorporação de teriparatida , considerando custos de aquisição e outros custos em saúde (pós-CP)..... | 57 |
| Tabela 25. Contribuições sobre experiência ou opinião da consulta pública nº 14/2022 de acordo com a origem..... | 58 |
| Tabela 26. Resultados para desfechos relativos a fraturas osteoporótica..... | 89 |
| Tabela 27. Meta-análises diretas da comparação entre teriparatida e risedronato..... | 90 |
| Tabela 28. Resultados para desfechos relativos à segurança..... | 92 |
| Tabela 29. Meta-análises diretas da comparação entre teriparatida e risedronato..... | 93 |
| Tabela 30. Resultados para desfechos relativos à mudança da densidade mineral óssea (T-score)..... | 94 |
| Tabela 31. Probabilidades de transição e valores de utilidade..... | 124 |
| Tabela 32. Custeio..... | 126 |
| Tabela 33. Custos, desfechos e RCEI por paciente..... | 130 |
| Tabela 34. Tabela de custos e consequências, sem desconto, das alternativas farmacológicas para tratamento de osteoporose grave e fratura prevalente em vigência de tratamento..... | 137 |
| Tabela 35. Taxas de difusão adotadas na análise de impacto orçamentário para tecnologias em avaliação e disponíveis no SUS..... | 145 |
| Tabela 36. Custeio..... | 147 |
| Tabela 37. Impacto orçamentário anual, considerando somente custos de aquisição (caso-base)..... | 148 |
| Tabela 38. Impacto orçamentário anual, considerando somente custos de aquisição (cenário complementar) da incorporação de teriparatida, considerando outros medicamentos no contexto atual..... | 149 |
| Tabela 39. Impacto orçamentário anual, considerando somente custos de aquisição (cenário complementar) da incorporação de denosumabe, considerando outros medicamentos no contexto atual..... | 150 |

LISTA DE QUADROS

| | |
|---|-----|
| Quadro 1. Ficha com a descrição técnica de denosumabe, segundo informações da bula (30)..... | 20 |
| Quadro 2. Ficha com a descrição técnica de teriparatida, segundo informações da bula (32)..... | 22 |
| Quadro 3. Preço avaliado e custo anual mínimo do tratamento com denosumabe para osteoporose grave. | 24 |
| Quadro 4. Avaliação da qualidade da evidência (adaptado da ferramenta GRADE). | 28 |
| Quadro 5. Medicamentos potenciais para o tratamento adultos com osteoporose grave em falha terapêutica. | 34 |
| Quadro 6. Contribuições técnico-científicas sobre a evidência clínica. | 42 |
| Quadro 7. Referências sugeridas, por ordem alfabética, segundo consideração do Nats..... | 43 |
| Quadro 8. Contribuições técnico-científicas sobre a avaliação econômica. | 48 |
| Quadro 9. Contribuições técnico-científicas sobre o impacto orçamentário..... | 49 |
| Quadro 10. Contribuições técnico-científicas sobre outros aspectos além dos citados..... | 50 |
| Quadro 11. Aspectos relacionados à experiência com o denosumabe, teriparatida ou ambos para o tratamento de indivíduos com osteoporose grave e falha terapêutica aos medicamentos disponíveis no SUS. | 62 |
| Quadro 12. Pergunta PICOS (paciente, intervenção, comparação, <i>outcomes</i> [desfecho] e <i>study types</i> [tipos de estudos]). | 75 |
| Quadro 13. Estratégia de busca nas plataformas consultadas em maio de 2021. | 78 |
| Quadro 14. Caracterização dos estudos selecionados pela busca estruturada, em ordem decrescente de publicação.... | 85 |
| Quadro 15. Caracterização dos participantes incluídos nos estudos, segundo alternativa avaliada e em ordem decrescente de publicação. | 86 |
| Quadro 16. Avaliação dos estudos observacionais, segundo a ROBINS-I. | 88 |
| Quadro 17. Avaliação da qualidade da evidência (adaptado da ferramenta GRADE). | 96 |
| Quadro 18. Características da avaliação econômica (caso-base). | 120 |
| Quadro 19. Características da análise de impacto orçamentário (caso-base). | 143 |

LISTA DE FIGURAS

| | |
|---|-----|
| Figura 1. Síntese das dimensões temáticas presentes nas contribuições de experiência ou opinião à Consulta Pública nº 14/2022..... | 58 |
| Figura 2. Frequência de outros medicamentos para osteoporose com os quais os participantes da CP nº 14/2022 informaram ter tido experiência..... | 61 |
| Figura 3. Mapa temático da análise qualitativa das contribuições de experiência ou opinião na Consulta Pública nº 14/2022..... | 63 |
| Figura 4. Fluxograma de seleção dos estudos..... | 83 |
| Figura 5. Risco de viés por estudo e desfecho..... | 87 |
| Figura 6. Diagramas das meta-análises em rede para desfechos relativos à fratura osteoporótica..... | 90 |
| Figura 7. <i>Forest plots</i> das meta-análises em rede para desfechos relativos à fratura osteoporótica..... | 90 |
| Figura 8. Diagramas das meta-análises em rede para desfechos relativos à segurança..... | 92 |
| Figura 9. <i>Forest plots</i> das meta-análises em rede para desfechos relativos à segurança..... | 93 |
| Figura 10. Diagramas das meta-análises em rede para desfechos relativos à densidade mineral óssea..... | 94 |
| Figura 11. <i>Forest plots</i> das meta-análises em rede de desfechos relativos à densidade mineral óssea..... | 95 |
| Figura 12. Modelo conceitual da avaliação de custo-efetividade e custo-utilidade..... | 123 |
| Figura 13. Plano de custo-efetividade incremental, considerando PSA..... | 132 |
| Figura 14. Curvas de aceitabilidade de custo-efetividade, considerando PSA..... | 133 |
| Figura 15. Análise de sensibilidade determinística multidirecional da RCEI, considerando $\pm 10\%$ para parâmetros..... | 135 |
| Figura 16. Curvas de aceitabilidade de custo-efetividade, considerando PSA. Estimativa da população elegível para 2022-2026 (caso-base)..... | 145 |
| Figura 17. Análise de sensibilidade determinística multidirecional do impacto orçamentário em cinco anos da incorporação de teriparatida, considerando $\pm 10\%$ para parâmetros..... | 149 |

SUMÁRIO

| | |
|---|-----------|
| 1. APRESENTAÇÃO | 12 |
| 2. CONFLITOS DE INTERESSE..... | 12 |
| 3. RESUMO EXECUTIVO | 13 |
| 4. INTRODUÇÃO | 17 |
| 4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos | 17 |
| 4.2 Diagnóstico da doença | 18 |
| 4.3 Tratamento recomendado..... | 18 |
| 5. FICHA TÉCNICA DAS TECNOLOGIAS | 19 |
| 5.1 Características gerais | 19 |
| 5.2 Preços das tecnologias | 23 |
| 6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS..... | 24 |
| 6.1 Efeitos desejáveis da tecnologia | 24 |
| 6.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia | 25 |
| 6.3 Qualidade geral das evidências..... | 27 |
| 6.4 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis | 29 |
| 7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS | 31 |
| 7.1 Avaliação econômica..... | 31 |
| 7.2 Impacto orçamentário | 31 |
| 8. ACEITABILIDADE..... | 32 |
| 9. IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE | 33 |
| 10. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO | 33 |
| 11. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS | 35 |
| 11.1 Denosumabe | 35 |
| 11.2 Teriparatida..... | 36 |
| 12. CONSIDERAÇÕES FINAIS..... | 37 |
| 13. PERSPECTIVA DO PACIENTE..... | 39 |
| 14. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC..... | 39 |
| 15. CONSULTA PÚBLICA | 39 |
| 15.1 Contribuições técnico-científicas..... | 40 |
| 15.2 Contribuições de experiência ou opinião | 57 |
| 15.3 Avaliação global das contribuições..... | 64 |
| 16. RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC..... | 64 |
| 17. DECISÃO | 65 |
| 18. REFERÊNCIAS..... | 66 |

| | |
|--|------------|
| MATERIAL SUPLEMENTAR 1 - SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS | 71 |
| Parecer Técnico-Científico | 71 |
| 1. APRESENTAÇÃO | 72 |
| 2. DECLARAÇÃO DE CONFLITOS DE INTERESSE | 72 |
| 4.1 Objetivo do Parecer Técnico-Científico..... | 75 |
| 4.2 Motivação para a elaboração do Parecer Técnico-Científico..... | 75 |
| 5. MÉTODOS | 75 |
| 5.1 Pergunta de pesquisa..... | 75 |
| 5.2 Critérios de elegibilidade | 76 |
| 5.2 Fontes de informações e estratégias de busca | 78 |
| 5.3 Seleção de estudos | 79 |
| 5.4 Extração de dados..... | 79 |
| 5.5 Avaliação do risco de viés | 80 |
| 5.6 Síntese e análise dos dados | 80 |
| 5.7 Avaliação da qualidade da evidência | 81 |
| 6. RESULTADOS | 82 |
| 6.1 Estudos selecionados..... | 82 |
| 6.2 Caracterização dos estudos incluídos | 84 |
| 6.3 Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos..... | 87 |
| 6.4 Síntese dos resultados dos desfechos avaliados..... | 88 |
| 6.5 Avaliação da qualidade da evidência | 95 |
| 7. CONSIDERAÇÕES FINAIS | 98 |
| REFERÊNCIAS | 99 |
| MATERIAL SUPLEMENTAR 2 - AVALIAÇÃO ECONÔMICA | 117 |
| 1. APRESENTAÇÃO | 118 |
| 2. CONFLITOS DE INTERESSE | 118 |
| 3. INTRODUÇÃO | 119 |
| 3.1 Racional da avaliação econômica..... | 119 |
| 3.2 Apresentação do modelo de avaliação econômica | 120 |
| 5. RESULTADOS | 129 |
| REFERÊNCIAS..... | 138 |
| MATERIAL SUPLEMENTAR 3 – IMPACTO ORÇAMENTÁRIO | 141 |
| 1. APRESENTAÇÃO | 142 |
| 2. CONFLITOS DE INTERESSE | 142 |
| 3. INTRODUÇÃO | 143 |

| | |
|---|------------|
| 3.1 Racional do impacto orçamentário | 143 |
| 3.2 Apresentação do modelo | 143 |
| 4. MÉTODOS | 144 |
| 5. RESULTADOS..... | 148 |
| REFERÊNCIAS | 151 |



1. APRESENTAÇÃO

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

2. CONFLITOS DE INTERESSE

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

3. RESUMO EXECUTIVO

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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



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

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

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

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

Consulta pública: Foram recebidas 101 contribuições, sendo 47 técnico-científicas e 54 sobre experiência ou opinião. Todas as contribuições técnico-científicas foram contrárias à recomendação preliminar da Conitec. No que tange à evidência clínica, as principais contribuições destacaram que a pergunta norteadora do relatório de recomendação foi restrita para população e com isso estudos relevantes de **denosumabe** não foram incluídos. Quanto às contribuições relacionadas à avaliação econômica, destacam-se as contribuições que indicaram que o comparador de **denosumabe** deveria ter sido placebo e a proposta de desconto de 48,32% sobre R\$ 2.124,31 se a compra de **teriparatida** for realizada

pelo Ministério da Saúde. Quanto às contribuições relacionadas à análise de impacto orçamentário, destacam-se as contribuições que sugerem que custos com fraturas considerados foram subestimados. Diante destas contribuições, foram realizadas análises adicionais em relação à primeira versão do relatório de recomendação, sendo identificado que: i) em alguns casos as análises de sensibilidade da evidência clínica (i.e., com estudos sugeridos na CP e com população com características abrangentes) resultaram em similaridade de **denosumabe** e **teriparatida** com os comparadores ativos, possivelmente porque a variabilidade e heterogeneidade agregadas contribuíram para redução da precisão. Em outros casos, as análises de sensibilidade permitiram a avaliação de desfechos, antes indisponíveis para **denosumabe** (i.e., fraturas vertebrais e não vertebrais), que, no entanto, também evidenciou similaridade entre **denosumabe** e comparadores ativos; ii) quanto à avaliação econômica, resultados mais favoráveis a **denosumabe** e **teriparatida** foram identificados, no entanto com restrições: **denosumabe** domina **teriparatida** para fratura evitada (menor custo e maior efetividade); pode ser mais custo-efetivo que alendronato e risedronato por apresentar RCEI da ordem de R\$ 38 mil para cada fratura evitada; e não tem potencial de ser custo-efetivo na comparação com nenhuma das opções para QALY e ano de vida incrementais; **teriparatida** antes com benefícios marginais e com custo bastante elevado, apresentou resultados mais favoráveis, mas ainda sugerindo que **teriparatida** não tem potencial de ser mais custo-efetivo que as alternativas; iii) quanto à análise de impacto orçamentário, resultados mais favoráveis para **denosumabe** e **teriparatida** foram identificados, sugerindo que sua incorporação (cenários separados) pode resultar em impactos orçamentários acumulados em 5 anos que pode variar de, respectivamente, R\$ 20 a R\$ 21 milhões e R\$ 107 a 109 milhões. Dentre as 52 contribuições de experiência e opinião recebidas, a grande maioria (n=50; 96%) manifestou-se favoravelmente à incorporação das tecnologias. Os principais assuntos abordados foram: acesso ao tratamento; benefícios clínicos; maior comodidade de uso relacionada ao incremento da adesão; menor número de efeitos adversos; e importância de disponibilizar essas alternativas terapêuticas no SUS, sobretudo para pacientes com osteoporose grave. Assim, o Plenário da Conitec entendeu que houve argumentação suficiente para mudança de entendimento acerca de sua recomendação preliminar sobre a **teriparatida**, mas não para o **denosumabe**.

Recomendação final da Conitec: O Plenário da Conitec, em sua 109ª Reunião Ordinária, no dia 09 de junho de 2022, 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; e a não incorporação do **denosumabe** para o tratamento de indivíduos com osteoporose grave e falha terapêutica aos medicamentos disponíveis no SUS. Os membros da Conitec consideraram o benefício clínico e resultados mais favoráveis apresentados com **teriparatida** na avaliação econômica e análise de impacto orçamentário, mediante redução do preço proposto pelo fabricante. Além disso, ponderou-se para o **denosumabe** a substancial incerteza clínica dos benefícios para a população avaliada. Por fim, foi assinado o Registro de Deliberação Nº 739/2022.

Decisão: Decisão de incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, a 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, e de não incorporar, no âmbito do SUS, o denosumabe para o tratamento de indivíduos com osteoporose grave e falha terapêutica aos medicamentos disponíveis no SUS, de acordo com a Portaria nº 62, publicada no Diário Oficial da União nº 137, seção 1, página 102, em 21 de julho de 2022.

4. INTRODUÇÃO

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos

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

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

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

Estudo realizado no Brasil avaliou a prevalência e os principais fatores clínicos de risco associados às fraturas por fragilidade em homens e mulheres acima de 40 anos em 150 cidades brasileiras (16). Fraturas de baixo impacto foram identificadas em 15,1% das mulheres e 12,8% dos homens avaliados, sendo os principais sítios de fratura o antebraço distal (30%), o quadril (12%), o úmero (8%), as costelas (6%) e a coluna (4%). A maioria dos pacientes com fratura osteoporótica prévia (70% das mulheres e 85% dos homens) desconhecia a condição de fragilidade óssea associada ao diagnóstico de osteoporose (16). Estudo conduzido em São Paulo em indivíduos com mais de 65 anos, por mais de 4 anos, mostrou incidência de fraturas vertebrais morfométricas em 17,1% das mulheres e 13,2% dos homens, sendo moderadas/graves em 7,6% e 5,4%, respectivamente (17). Nessa população, foi observada a associação entre fraturas

vertebrais e piores escores de qualidade de vida, particularmente no domínio de desempenho físico (18). Estudo realizado na cidade de Joinville analisou todas as internações por fratura de quadril entre 2010 e 2012 e foi verificada incidência anual de 268 casos/100.000 mulheres e 153 casos/100.000 homens, com taxa de mortalidade hospitalar de 7,5% e de 25%, nos 12 meses seguintes ao evento (19).

4.2 Diagnóstico da doença

Segundo a última versão do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Osteoporose do Sistema Único de Saúde (SUS) (Portaria SAS/MS nº 451 de 09/06/2014), o diagnóstico clínico de osteoporose é baseado tanto na evidência de fratura por fragilidade, como na avaliação da DMO, por meio de densitometria óssea (g/cm^2) da coluna lombar, fêmur total, colo do fêmur ou terço médio do rádio (20). A DMO é convertida em um T-score, que indica o número de DP's acima ou abaixo da DMO média para adultos jovens. A osteoporose é diagnosticada quando os escores T são $< -2,5$ DP (20). A classificação de osteoporose grave ou estabelecida refere-se a uma condição em que a DMO se encontra abaixo de 2,5 DP associado a fratura por fragilidade (15,20).

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

4.3 Tratamento recomendado

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

Entre as estratégias medicamentosas, o tratamento de primeira linha é composto por suplementação de cálcio e colecalciferol e os bifosfonatos (alendronato, risedronato e pamidronato); enquanto o tratamento de segunda linha é composto por raloxifeno, calcitonina e estrógenos conjugados. Os motivos para início das terapias de segunda linha incluem distúrbios de deglutição, intolerância ou falha terapêutica (novas fraturas em vigência de tratamento) com os tratamentos de primeira linha (23).

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

5. FICHA TÉCNICA DAS TECNOLOGIAS

5.1 Características gerais

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ingestão adequada de cálcio e vitamina D.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

5.2 Preços das tecnologias

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

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

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

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

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

6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

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

6.1 Efeitos desejáveis da tecnologia

Mudança da densidade mineral óssea

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

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

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

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

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

b – Convertido intervalo de confiança para DP;

c – Convertido erro-padrão para DP;

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

e - Único estudo não randomizado incluído no PTC;

f – Obtido de gráfico;

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

6.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia

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

Fraturas

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

Tabela 2. Resultados para desfechos relativos a fraturas osteoporótica.

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

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

a – RR foi calculado pelos autores do PTC;

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

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

d – Único estudo não randomizado incluído no PTC.

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

Segurança

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

Tabela 3. Resultados para desfechos relativos à segurança.

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

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

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

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

c – Único estudo não randomizado incluído no PTC;

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

6.3 Qualidade geral das evidências

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

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

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

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

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

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

| | | | | | | | | |
|---|--------------|--------------------|-----------|-----------|--------------------|--------|------------------|--|
| Teriparatida vs alendronato | 1932 (4 ECR) | Grave ^a | não grave | não grave | não grave | Nenhum | ⊕⊕⊕○ MODERADA | Teriparatida aumenta a densidade mineral óssea em 3,21% a mais na comparação com alendronato (MD 3,21 (IC 95% 2,83; 3,59)) |
| Denosumabe vs risedronato | 1932 (4 ECR) | Grave ^a | não grave | não grave | grave ^b | Nenhum | ⊕⊕○○ BAIXA | Denosumabe é similar a risedronato, podendo apresentar aumento maior (0,56%) ou menor (-2,30%) que risedronato (MD -0,87 (IC 95% -32,30; 0,56)) |
| Teriparatida vs risedronato | 1932 (4 ECR) | Grave ^a | não grave | não grave | grave ^b | Nenhum | ⊕⊕○○ BAIXA | Teriparatida aumenta a densidade mineral óssea em 1,34% a mais na comparação com risedronato (MD 1,34 (IC 95% 0,08; 2,60)) |
| Denosumabe vs teriparatida | 1932 (4 ECR) | Grave ^a | Não grave | Não grave | Não grave | Nenhum | ⊕⊕⊕○ MODERADA | Teriparatida aumenta a densidade mineral óssea em 2,21% a mais na comparação com denosumabe (MD 2,21 (IC 95% 1,53; 2,89)) |
| Mudança da densidade mineral óssea percentual de coluna lombar (desfecho secundário) | | | | | | | | |
| Denosumabe vs alendronato | 1932 (4 ECR) | Grave ^a | não grave | não grave | grave ^b | Nenhum | ⊕⊕○○ BAIXA | Denosumabe aumenta a densidade mineral óssea em 1,18% a mais na comparação com alendronato (MD 1,18 (IC 95% 0,60; 1,76)) |
| Teriparatida vs alendronato | 1932 (4 ECR) | Grave ^a | não grave | não grave | não grave | Nenhum | ⊕⊕⊕○ MODERADA | Teriparatida aumenta a densidade mineral óssea em 8,55% a mais na comparação com alendronato (MD 8,55 (IC 95% 8,10; 9,00)) |
| Denosumabe vs risedronato | 1932 (4 ECR) | Grave ^a | não grave | não grave | grave ^b | Nenhum | ⊕⊕○○ BAIXA | Denosumabe aumenta a densidade mineral óssea em 2,2% a menos que risedronato (MD -2,20 (IC 95% -3,76; -0,64)) |
| Teriparatida vs risedronato | 1932 (4 ECR) | Grave ^a | não grave | não grave | grave ^b | Nenhum | ⊕⊕○○ BAIXA | Teriparatida aumenta a densidade mineral óssea em 5,17% a mais na comparação com risedronato (MD 5,17 (IC 95% 3,79; 6,55)) |
| Denosumabe vs teriparatida | 1932 (4 ECR) | Grave ^a | Não grave | Não grave | Não grave | Nenhum | ⊕⊕⊕○ MODERADA | Teriparatida aumenta a densidade mineral óssea em 7,4% a mais na comparação com denosumabe (MD 7,37 (IC 95% 6,64; 8,10)) |

Explicações

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

b. Similaridade estatística entre comparadores.

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

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

6.4 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

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



Conitec



7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

7.1 Avaliação econômica

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

Tabela 4. Custos, desfechos e RCEI por paciente.

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

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

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

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

7.2 Impacto orçamentário

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

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

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

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

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

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

Fonte: Elaboração própria.

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

8. ACEITABILIDADE

Adesão terapêutica e conveniência não foram desfechos considerados prioritários pelos médicos especialistas consultados na reunião de escopo, para atualização do PCDT de Osteoporose, para compor a pergunta norteadora deste relatório, entretanto podem ser critérios com potencial impacto na efetividade (i.e., evidência de mundo real) uma vez que **teriparatida** é administrada por via subcutânea, diariamente; enquanto **denosumabe** é administrado também por via subcutânea, mas a cada seis meses. Em estudo de Kendler 2017 (40), uma proporção semelhante de pacientes em

cada grupo obteve adesão ao tratamento (72% no grupo da **teriparatida** e 72% no grupo do risedronato), enquanto o cumprimento médio foi de 96% no grupo da **teriparatida** e 97% no grupo do risedronato. Em estudo de Kendler 2010 (35) foi reportado que o cumprimento no grupo **denosumabe** foi de 94% e de pelo menos 8% no grupo alendronato.

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

9. IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE

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

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

10. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

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

- (i) *CliniCalTrials: Recruiting, Not yet recruiting, Active, not recruiting, Completed, Enrolling by invitation Studies | Interventional Studies | **osteoporosis** | Adult, Older Adult | Phase 3, 4*
- (ii) *Cortellis: Current Development Status (Indication (**Osteoporosis**) Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical))*

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

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

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

| Princípio ativo | Mecanismo de ação | Via de administração | Estudos de Eficácia | Aprovação para osteoporose |
|-----------------|--------------------------|----------------------|---------------------|---|
| Romosozumabe | Inibidor de esclerostina | Subcutânea | Fase 3 ^a | <u>Anvisa:</u> 2020 <u>FDA/EMA:</u> 2019 |

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

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

^a Completo

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

11. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

11.1 Denosumabe

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

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

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

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

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

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

a – Tratamento com denosumabe não é recomendado.

DP: desvio-padrão.

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

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

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

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

ii) contraindicação aos bifosfonatos orais;

iii) condição: Preço reduzido.

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

11.2 Teriparatida

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

12. CONSIDERAÇÕES FINAIS

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

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

A AIO corrobora os achados da ACE e da ACU, mostrando que qualquer uma das terapias elevaria o orçamento ao longo de cinco anos (R\$ 35,5 milhões [**denosumabe**] a R\$ 969,9 milhões [**teriparatida**]). Nesta análise de impacto

orçamentário, a principal limitação deve-se a definição da população elegível, que ainda que tenha considerado parâmetros de demanda aferida, apresenta incertezas, tais como a proporção de pacientes com osteoporose grave com falha terapêutica.

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

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

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



13. PERSPECTIVA DO PACIENTE

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

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

14. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

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

15. CONSULTA PÚBLICA

A consulta pública nº 14/2022 ficou vigente no período entre 04/04/2022 e 25/04/2022. Foram recebidas 101 contribuições, sendo 47 pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 54 pelo formulário para contribuições de experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. Foram consideradas apenas as contribuições encaminhadas no período estipulado e por meio do *site* da Conitec, em formulário próprio.

O formulário de contribuições técnico-científicas é composto por duas partes, sendo a primeira sobre as características do participante e a segunda sobre a contribuição propriamente dita acerca do Relatório em consulta, estruturada com uma pergunta sobre a opinião e a contribuição em relação à recomendação preliminar da Conitec e

quatro blocos de espaços para contribuições quanto: (1) as evidências clínicas, (2) a avaliação econômica, (3) a análise de impacto orçamentário, e (4) outros aspectos.

O formulário de experiência é composto por duas partes, sendo a primeira sobre as características do participante e a segunda sobre a contribuição propriamente dita acerca do relatório em consulta, que está estruturada em três blocos de perguntas com o objetivo de conhecer a opinião do participante sobre: (1) a recomendação inicial da Conitec, (2) a experiência prévia com a tecnologia em análise e (3) a experiência prévia com outras tecnologias para tratar a doença em questão.

As características dos participantes foram quantificadas, agrupadas e estratificadas de acordo com os respectivos formulários. 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 das contribuições. A seguir, é apresentado um resumo da análise das contribuições recebidas. O conteúdo integral das contribuições se encontra disponível na página da Conitec (<http://conitec.gov.br/index.php/consultas-publicas-2022-encerradas>).

15.1 Contribuições técnico-científicas

Das 47 contribuições recebidas sobre aspectos técnico-científicos, todas expressaram “Eu acho que deve ser incorporado no SUS”. Para fins de análise, entende-se por contribuição não vazia aquelas que apresentavam algum argumento, sendo que 42, 25, 22, 15 e 14 participantes apresentaram contribuições não vazias quanto à recomendação preliminar da Conitec, evidências clínicas, avaliação econômica, análise de impacto orçamentário e para o campo contribuição além dos aspectos citados, respectivamente.

Apesar dos números, a leitura das contribuições textuais mostra que a maioria das contribuições foi expressões das opiniões dos participantes e por isso não serão sintetizadas. Foram identificados 31 documentos submetidos como anexos por 12 participantes, os quais também foram analisados.

15.1.1 Perfil dos participantes

A maioria das contribuições técnico-científicas foi de profissional de saúde (n=41), do sexo feminino (n=28), de cor ou etnia autorrelatada branca (n=39), com 25 a 59 anos de idade (n=40) e da região Sudeste do Brasil (n=27). A maioria dos participantes ficou sabendo da consulta pública por amigos, colegas, profissionais de trabalho, associação/entidade de classe ou e-mail (n=34). Mais informações sobre o perfil dos participantes e outras informações podem ser observadas na tabela abaixo.

Tabela 7. Características dos participantes via formulário de contribuições técnico-científicas da CP nº 14/2022.

| | N |
|---|-----------|
| Tipo de contribuição | |
| Paciente | 0 |
| Familiar, amigo ou cuidador de paciente | 0 |
| Profissional de saúde | 41 |
| Interessado no tema | 4 |
| Especialista no tema do protocolo | 0 |
| Empresa | 0 |
| Empresa fabricante da tecnologia avaliada | 2 |
| Instituição de ensino | 0 |
| Secretaria Estadual de Saúde | 0 |
| Secretaria Municipal de Saúde | 0 |
| Sociedade médica | 0 |
| Outra | 0 |
| Total | 47 |
| Sexo | |
| Feminino | 28 |
| Masculino | 19 |
| Total | 47 |
| Cor ou Etnia | |
| Amarelo | 2 |
| Branco | 39 |
| Indígena | 0 |
| Pardo | 6 |
| Preto | 0 |
| Total | 47 |
| Faixa etária | |
| menor 18 | 0 |
| 18 a 24 | 0 |
| 25 a 39 | 19 |
| 40 a 59 | 21 |
| 60 ou mais | 4 |
| Total | 44 |
| Regiões brasileiras/Outro país | |
| Norte | 1 |
| Nordeste | 1 |
| Sul | 12 |
| Sudeste | 27 |
| Centro-oeste | 3 |
| Outro país | 0 |
| Total | 44 |

15.1.2 Síntese e análise das contribuições técnico-científicas

A seguir apresentamos síntese e análise das ideias centrais apresentadas nos campos relativos à evidência clínica, avaliação econômica, análise de impacto orçamentário e outros aspectos além dos citados.

Contribuições quanto à evidência clínica

Entre as contribuições com teor técnico-científico, em resumo, foi apontado que a pergunta norteadora foi restrita, reduzindo a identificação de evidências relacionadas a denosumabe; e foram indicados estudos de denosumabe e teriparatida. As contribuições que representam as ideias centrais das contribuições relativas à evidência clínica, são apresentadas no quadro a seguir, com comentários do Nats.

Quadro 6. Contribuições técnico-científicas sobre a evidência clínica.

| Contribuição | Comentário do Nats |
|--|---|
| <p>Empresa fabricante de denosumabe</p> <p><i>“Não foram consideradas metanálises disponíveis na literatura, que poderiam ter servido de base para as avaliações econômicas. A pergunta PICO ficou restrita, o que reduziu o retorno de evidências que asseguram a efetividade clínica do denosumabe em redução do risco de fraturas por fragilidade.</i></p> | <p>A pergunta PICO foi definida em reunião de escopo, realizada em 2019, entre grupo gestor, grupo elaborador e médicos especialistas e não é passível de mudança neste momento do processo de ATS. Entretanto, nesta segunda versão do relatório é apresentada uma análise de sensibilidade, em que estudos com características da população mais abrangentes são consideradas. Para isso, foram analisados estudos apresentados como contribuição nesta CP. Os resultados desta análise de sensibilidade podem ser consultados na seção 15.1.3 do presente relatório.</p> |
| <p>Sociedade Brasileira de Reumatologia</p> <p><i>“(…) Em relação à falta de estudos que comparem denosumabe com bisfosfonatos e apresentem como desfecho primário a incidência de fraturas, concordamos com a CONITEC que os mesmos não existem e que o ideal seria ter esses dados. No entanto, isso não deve ser motivo para privar nossos pacientes que falharam a primeira linha de receberem tratamento com uma droga que já demonstrou superioridade em relação aos bisfosfonatos em ganho de massa óssea e similaridade aos bisfosfonatos em relação a novas fraturas. Lembrando que a proposta aqui é de prescrever denosumabe para pacientes com osteoporose grave ou que já falharam aos bisfosfonatos. (…)</i></p> <p><i>Reforce-se que a adesão terapêutica é essencial para o sucesso de qualquer tratamento, e que o estudo DAPS (Denosumab Adherence Preference Satisfaction) avaliou a aderência, a preferência e a satisfação em relação ao uso do Dmab comparado ao uso do alendronato (ALN) utilizado por via oral semanalmente. O estudo envolveu 250 mulheres na pós-menopausa acima de 55 anos com escores T < -2,0 até > -4,0 na coluna, no quadril e no colo do fêmur. A análise final desse estudo cruzado e randomizado de 2 anos observou que mulheres na pós-menopausa com osteoporose foram mais aderentes e persistentes no tratamento com Dmab subcutâneo semestralmente quando comparado ao uso de ALN por via oral, semanalmente. A adesão para o primeiro ano de uso foi de 88% para Dmab e 77% para ALN oral (0,54 [IC 95%: 0,31, 0,93; p = 0,026]). (…)”</i></p> | <p>Agradecemos a contribuição, entretanto, em um processo de ATS são definidos os desfechos prioritários, sendo que em reunião de escopo, realizada em 2019, entre grupo gestor, grupo elaborador e médicos especialistas, adesão, persistência ou cumprimento terapêutico não foram considerados desfechos prioritários, entre os 10 considerados neste relatório de recomendação. Além disso, ainda que descontinuação de tratamento devido a evento adverso não seja um desfecho diretamente relacionado à adesão terapêutica, foi considerado neste relatório.</p> |
| <p>Empresa fabricante de teriparatida</p> <p><i>“(…) O amplo programa de desenvolvimento clínico de Fortéo® (teriparatida) inclui comparações diretas com placebo (31), risedronato (32,33), alendronato (34), avaliação do efeito da descontinuação após uso da teriparatida (35) e meta-análises dos ensaios clínicos disponíveis (36).</i></p> | <p>A maioria dos estudos mencionados foi incluída na primeira versão do relatório e quando não, os motivos para não inclusão estão justificados no quadro a seguir. Contudo, agradecemos a menção ao estudo comparado ao placebo, o qual foi incluído nesta versão pós-CP do relatório e os resultados podem ser consultados na seção 15.1.3.</p> |

O texto das contribuições foi retirado dos anexos, em geral, documentos de múltiplas páginas e, portanto, foram destacadas as principais contribuições, destacando a supressão de texto por (...).

Nats: Núcleo de avaliação de tecnologias em saúde.

Com relação às publicações indicadas, como anexo ou referências nas contribuições, identificamos que a maioria é inelegível para este relatório de recomendação, considerando os critérios de elegibilidade (n=48). Adicionalmente, nove publicações, correspondentes a sete estudos, foram incluídos nessa versão pós-CP do relatório e seus resultados são apresentados na seção 15.1.3. Destes sete estudos, dois foram incluídos por atendimentos aos critérios de elegibilidade do relatório e cinco foram incluídos como análise de sensibilidade, já que possuem características populacionais mais abrangentes às definidas nos critérios de elegibilidade do relatório, no entanto, são considerados para avaliação do possível impacto nos resultados numa suposição de que a resposta terapêutica de pacientes com osteoporose grave e falha terapêutica é similar àqueles sem osteoporose grave, sem falha terapêutica e em primeira linha de tratamento.

As publicações indicadas, com os comentários do Nats, são apresentadas no quadro a seguir.

Quadro 7. Referências sugeridas, por ordem alfabética, segundo consideração do Nats.

| Referência recomendada | Comentário do Nats |
|---|---|
| Barrionuevo, P., Kapoor, E., Asi, N., Alahdab, F., Mohammed, K., Benkhadra, K., Almasri, J., Farah, W., Sarigianni, M., Muthusamy, K., Al Nofal, A., Haydour, Q., Wang, Z., & Murad, M. H. (2019). Efficacy of Pharmacological Therapies for the Prevention of Fractures in Postmenopausal Women: A Network Meta-Analysis. <i>The Journal of clinical endocrinology and metabolism</i> , 104(5), 1623–1630. https://doi.org/10.1210/jc.2019-00192 | Mistura população (pacientes com osteoporose ou osteopenia), sendo que osteopenia não atende aos critérios de elegibilidade deste relatório. |
| Bone HG, Wagman RB, Brandi ML, Brown JP, Chapurlat R, Cummings SR, Czerwiński E, Fahrleitner-Pammer A, Kendler DL, Lippuner K, Reginster JY, Roux C, Malouf J, Bradley MN, Daizadeh NS, Wang A, Dakin P, Pannacciulli N, Dempster DW, Papapoulos S. 10 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the phase 3 randomised FREEDOM trial and open-label extension. <i>Lancet Diabetes Endocrinol.</i> 2017 Jul;5(7):513-523. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30138-9. Epub 2017 May 22. PMID: 28546097. | Trata-se de estudo de extensão do FREEDOM, o qual avalia população inelegível para este relatório de recomendação (mulheres com osteoporose independentemente do histórico de tratamento ou falha terapêutica). Apesar disso, em análise de sensibilidade, o estudo foi acrescentado nessa versão pós-CP do relatório e os resultados são apresentados na seção 15.1.3. |
| Brown JP, Prince RL, Deal C, et al. Comparison of the effect of denosumab, alendronate on BMD and biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women with low bone mass: a randomized, blinded, phase 3 trial. <i>J Bone Miner Res.</i> 2009, 24(1):153-161. doi: 10.1359/jbmr.080901. | Avalia população inelegível para este relatório de recomendação (mulheres com osteoporose, T-score ≤ 2 , independentemente do histórico de tratamento ou falha terapêutica). Apesar disso, em análise de sensibilidade, o estudo foi acrescentado nessa versão pós-CP do relatório e os resultados são apresentados na seção 15.1.3. |
| Cairolì, E., Eller-Vainicher, C., Olivieri, F. M., Zhukouskaya, V. V., Palmieri, S., Morelli, V., Beck-Peccoz, P., & Chiodini, I. (2014). Factors associated with bisphosphonate treatment failure in postmenopausal women with primary osteoporosis. <i>Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA</i> , 25(4), 1401–1410. https://doi.org/10.1007/s00198-014-2619-3 | O comparador não separa os bifosfonatos e a população não atende aos critérios de elegibilidade deste relatório. |
| Camacho PM, Petak SM, Binkley N, et al. American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Postmenopausal Osteoporosis—2020 Update. <i>Endocr Pract</i> 2020; 26: 1–46. | A diretriz recomenda denosumabe e teriparatida para pacientes com osteoporose. Ainda que diretrizes tenham sido mencionadas no relatório de recomendação, não foram incluídas na síntese de evidência por não atender aos critérios de elegibilidade (i.e., estudos experimentais ou observacionais comparativos e revisões sistemáticas). |
| Chastek B, Cheng L, White J, Spangler L, Mehta D, Barron R. Persistence with Osteoporosis Therapies in Postmenopausal Women in a Large US National Health Plan. <i>Arthritis Rheumatol.</i> 2015;67(Suppl. 10). | A população não atende aos critérios de elegibilidade deste relatório e reporta desfechos não considerados neste relatório (persistência e cumprimento terapêutico). |
| Cheng L-I, Durden E, Limone B, Radbill L, Juneau PL, Spangler L, et al. Persistence and Compliance with Osteoporosis Therapies Among Women in a Commercially Insured Population in the United States. <i>J Manag Care Spec Pharm.</i> 2015 Sep;21(9):824–33. | A população não atende aos critérios de elegibilidade deste relatório e reporta desfechos não considerados neste relatório (persistência e cumprimento terapêutico). |

| | |
|--|--|
| <p>Cummings SR, Martin JS, McClung MR, et al. Denosumab for Prevention of Fractures in Postmenopausal Women with Osteoporosis. <i>N Engl J Med</i> 2009; 361: 756–765.</p> | <p>Trata-se do estudo FREEDOM, excluído deste parecer por não atender aos critérios de elegibilidade relativos à população, incluindo pacientes independentemente do histórico de tratamento e apresentarem falha terapêutica. Apesar disso, em análise de sensibilidade, o estudo foi acrescentado nessa versão pós-CP do relatório e os resultados são apresentados na seção 15.1.3.</p> |
| <p>Curtis EM, et al. <i>Aging Clin Exp Res.</i> 2022 Mar 24.</p> | <p>O estudo avalia homens, população não considerada neste relatório.</p> |
| <p>Díez-Pérez A, Marin F, Eriksen EF, Kendler DL, Krege JH, Delgado-Rodríguez M. Effects of teriparatide on hip and upper limb fractures in patients with osteoporosis: A systematic review and meta-analysis. <i>Bone.</i> 2019 Mar 1;120:1–8. Epub 2018 Sep 27.</p> | <p>A população e os desfechos considerados não atendem aos critérios de elegibilidade deste relatório.</p> |
| <p>Ding, L. L., Wen, F., Wang, H., Wang, D. H., Liu, Q., Mo, Y. X., Tan, X., Qiu, M., & Hu, J. X. (2020). Osteoporosis drugs for prevention of clinical fracture in white postmenopausal women: a network meta-analysis of survival data. <i>Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA</i>, 31(5), 961–971. https://doi.org/10.1007/s00198-019-05183-4</p> | <p>A população não atende aos critérios de elegibilidade deste relatório. Apesar disso, em análise de sensibilidade, o estudo foi acrescentado nessa versão pós-CP do relatório e os resultados são apresentados na seção 15.1.3.</p> |
| <p>Durden E, Pinto L, Lopez-Gonzalez L, Juneau P, Barron R. Two-year persistence and compliance with osteoporosis therapies among postmenopausal women in a commercially insured population in the United States. <i>Arch Osteoporos. Archives of Osteoporosis</i>; 2017;12(1):1–9.</p> | <p>Reporta desfecho ineligível para este relatório (adesão terapêutica).</p> |
| <p>Eastell R, Vittinghoff E, Lui L, et al. Validation of the Surrogate Threshold Effect for Change in Bone Mineral Density as a Surrogate Endpoint for Fracture Outcomes: The FNIH-ASBMR SABRE Project. <i>J Bone Miner Res</i> 2022; 37: 29–35.</p> | <p>Trata-se de um estudo de validação de limiar de mudança na DMO como desfecho substituto para resultados de fratura.</p> |
| <p>Fahrleitner-Pammer A, Papaioannou N, Gielen E, Feudjo Tepie M, Toffis C, Frieling I, et al. Factors associated with high 24-month persistence with denosumab: results of a real-world, non-interventional study of women with postmenopausal osteoporosis in Germany, Austria, Greece, and Belgium. <i>Arch Osteoporos.</i> 2017 Dec 22;12(1):58.</p> | <p>Reporta desfecho ineligível para este relatório (adesão terapêutica).</p> |
| <p>Freemantle N, Satram-Hoang S, Tang ET, Kaur P, MacAriós D, Siddhanti S, et al. Final results of the DAPS (denosumab adherence preference satisfaction) study: A 24-month, randomized, crossover comparison with alendronate in postmenopausal women. <i>Osteoporos Int.</i> 2012;23(1):317–26.</p> | <p>Reporta desfecho ineligível para este relatório (adesão terapêutica).</p> |
| <p>Fuksa L, Vytrisalova M. Adherence to denosumab in the treatment of osteoporosis and its utilization in the Czech Republic. <i>Curr Med Res Opin.</i> 2015 Sep 2;31(9):1645–53.</p> | <p>Reporta desfecho ineligível para este relatório (persistência terapêutica).</p> |
| <p>Geusens P, Marin F, Kendler DL, Russo LA, Zerbini CAF, Minisola S, et al. Effects Teriparatide Compared with Risedronate on the Risk of Fractures in Subgroups of Postmenopausal Women with Severe Osteoporosis: The VERO Trial. <i>J Bone Miner Res.</i> 2018 May;33(5):783–94. Epub 2018 Feb 9</p> | <p>Trata-se de um estudo reportando análises de subgrupo. O estudo com a população total foi incluído na primeira versão do relatório de recomendação e apresentado ao plenário da Conitec.</p> |
| <p>Hadji P, Kyvernítakis I, Kann PH, Niedhart C, Hofbauer LC, Schwarz H, et al. GRAND-4: the German retrospective analysis of long-term persistence in women with osteoporosis treated with bisphosphonates or denosumab. <i>Osteoporos Int.</i> 2016 Oct 12;27(10):2967–78.</p> | <p>Reporta desfecho ineligível para este relatório (persistência terapêutica).</p> |
| <p>Hadji P, Zanchetta JR, Russo L, Recknor CP, Saag KG, McKiernan FE, et al. The effect of teriparatide compared with risedronate on reduction of back pain in postmenopausal women with osteoporotic vertebral fractures. <i>Osteoporos Int.</i> 2012 Aug;23(8):2141-50. Epub 2011 Dec 13.</p> | <p>Foi incluído na primeira versão do relatório de recomendação e apresentado ao plenário da Conitec.</p> |
| <p>Intorcía M, Karlsson L, Banefelt J, Ström O. Treatment persistence with denosumab and oral bisphosphonates (OBPs) in Swedish osteoporotic women older than 70 years. In: ESCEO 2017. 2017.</p> | <p>Reporta desfecho ineligível para este relatório (persistência terapêutica).</p> |
| <p>Kanis JA, Harvey NC, McCloskey E, et al. Algorithm for the management of patients at low, high and very high risk of osteoporotic fractures. <i>Osteoporos Int</i> 2020; 31: 1–12.</p> | <p>A diretriz recomenda denosumabe e teriparatida para pacientes com osteoporose. Ainda que diretrizes tenham sido mencionadas no relatório de recomendação, não foram incluídas na síntese de evidência por não atender aos critérios de elegibilidade (i.e., estudos experimentais ou observacionais comparativos e revisões sistemáticas).</p> |
| <p>Karlsson L, Lundkvist J, Psachoulia E, Intorcía M, Ström O. Persistence with denosumab and persistence with oral bisphosphonates for the treatment of</p> | <p>Reporta desfecho ineligível para este relatório (persistência terapêutica).</p> |

| | |
|---|---|
| postmenopausal osteoporosis: a retrospective, observational study, and a meta-analysis. <i>Osteoporos Int.</i> 2015;26(10):2401–11. | |
| Kendler DL, Marin F, Zerbin CA, Russo LA, Greenspan SL, Zikan V, et al. Effects of teriparatide and risedronate on new fractures in post-menopausal women with severe osteoporosis (VERO): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. <i>Lancet.</i> 2018 Jan 20;391(10117):230–40. Epub 2017 Nov 9. | Foi incluído na primeira versão do relatório de recomendação e apresentado ao plenário da Conitec. |
| Kendler DL, Roux C, Benhamou CL, et al. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women transitioning from alendronate therapy. <i>J Bone Miner Res</i> 2010; 25: 72–81. | Foi incluído na primeira versão do relatório de recomendação e apresentado ao plenário da Conitec. |
| Khalid, S., Ali, M., Judge, A., Arden, N., van Staa, T., Cooper, C., Javaid, M., & Prieto-Alhambra, D. (2017). Reduction in fracture rates with Denosumab compared to Alendronate in treatment naïve patients: a propensity-matched 'real world' cohort and instrumental variable analysis. <i>World Congress on Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (WCO-IOF-ESCEO 2017)</i> . | A população, desfechos e tipo de publicação não atendem aos critérios de elegibilidade deste relatório. |
| Lakatos P, Takács I, Marton I, Tóth E, Zoltan C, Lang Z, et al. A Retrospective Longitudinal Database Study of Persistence and Compliance with Treatment of Osteoporosis in Hungary. <i>Calcif Tissue Int.</i> 2016 Mar 19;98(3):215–25. | Reporta desfecho ineligível para este relatório (persistência terapêutica). |
| Langdahl BL, Ljunggren Ö, Benhamou CL, Marin F, Kapetanios G, Kocjan T, et al. Fracture Rate, Quality of Life and Back Pain in Patients with Osteoporosis Treated with Teriparatide: 24-Month Results from the Extended Forsteo Observational Study (ExFOS). <i>Calcif Tissue Int.</i> 2016 Sep;99(3):259–71. Epub 2016 Apr 30. | Trata-se de um estudo observacional, excluído deste relatório de recomendação por não atender aos critérios de elegibilidade (estudo não comparativo). |
| Langdahl BL, Teglbjærg CS, Ho PR, Chapurlat R, Czerwinski E, Kendler DL, et al. A 24-month study evaluating the efficacy and safety of denosumab for the treatment of men with low bone mineral density: Results from the ADAMO trial. <i>J Clin Endocrinol Metab.</i> 2015;100(4):1335–42. | A população não atende aos critérios de elegibilidade deste relatório (homens). |
| Leder BZ, Tsai JN, Uihlein A V, et al. Denosumab and teriparatide transitions in postmenopausal osteoporosis (the DATA-Switch study): extension of a randomised controlled trial. <i>Lancet</i> 2015; 386: 1147–1155. | O ensaio clínico randomizado foi excluído deste parecer por não atender aos critérios de elegibilidade relativos à população, incluindo pacientes independentemente de apresentarem falha terapêutica e a maioria em primeira linha de tratamento. Além disso, avalia a transição de denosumabe para teriparatida e vice-versa, indicação que não está sendo avaliada neste relatório. |
| Leder BZ, Tsai JN, Uihlein A V., et al. Two Years of Denosumab and Teriparatide Administration in Postmenopausal Women With Osteoporosis (The DATA Extension Study): A Randomized Controlled Trial. <i>J Clin Endocrinol Metab</i> 2014; 99: 1694–1700. | O ensaio clínico randomizado foi excluído deste parecer por não atender aos critérios de elegibilidade relativos à população, incluindo pacientes independentemente de apresentarem falha terapêutica e a maioria está em primeira linha de tratamento. Apesar disso, em análise de sensibilidade, o estudo foi acrescentado nessa versão pós-CP do relatório e os resultados são apresentados na seção 15.1.3. |
| Lindsay R, Scheele WH, Neer R, Pohl G, Adami S, Mautalen C, et al. Sustained Vertebral Fracture Risk Reduction After Withdrawal of Teriparatide in Postmenopausal Women With Osteoporosis. <i>Arch Intern Med.</i> 2004 Oct 11;164(18):2024–30. | Foi excluído deste relatório por avaliar a descontinuação de teriparatida, quando o objetivo do relatório foi avaliar o uso. Além disso, inclui pacientes independentemente de apresentarem falha terapêutica ou linha de tratamento. |
| Migliaccio S, Francomano D, Romagnoli E, Marocco C, Fornari R, Resmini G, et al. Persistence with denosumab therapy in women affected by osteoporosis with fragility fractures: a multicenter observational real practice study in Italy. <i>J Endocrinol Invest.</i> 2017 Dec 6;40(12):1321–6. | Reporta desfecho ineligível para este relatório (adesão terapêutica). |
| Miller PD, Pannacciulli N, Brown JP, et al. Denosumab or Zoledronic Acid in Postmenopausal Women With Osteoporosis Previously Treated With Oral Bisphosphonates. <i>J Clin Endocrinol Metab.</i> 2016;101(8):3163-3170. doi:10.1210/jc.2016-1801 | Foi incluído na primeira versão do relatório de recomendação e apresentado ao plenário da Conitec. |
| Modi A, Sajjan S, Insinga R, Weaver J, Lewiecki EM, Harris ST. Frequency of discontinuation of injectable osteoporosis therapies in US patients over 2 years. <i>Osteoporos Int.</i> 2017 Apr 5;28(4):1355–63. | Reporta desfecho ineligível para este relatório (adesão terapêutica). |
| Murad MH, Drake MT, Mullan RJ, et al. Comparative Effectiveness of Drug Treatments to Prevent Fragility Fractures: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. <i>J Clin Endocrinol Metab</i> 2012; 97: 1871–1880. | A revisão sistemática foi excluída no processo de elaboração do PTC por não atender a critérios de elegibilidade relacionados à população, especificamente, a revisão sistemática indicada incluiu estudos que avaliaram pacientes com osteoporose ou com risco para osteoporose. Portanto, além de misturar pacientes com características diferentes das |

| | |
|---|--|
| | definidas neste relatório, não especifica pacientes com alto risco para fratura e falha terapêutica. Apesar disso, em análise de sensibilidade, o estudo foi acrescentado nessa versão pós-CP do relatório e os resultados são apresentados na seção 15.1.3. |
| Nakamura T, Sugimoto T, Nakano T, Kishimoto H, Ito M, Fukunaga M, et al. Randomized teriparatide [human parathyroid hormone (PTH) 1-34] once-weekly efficacy research (TOWER) trial for examining the reduction in new vertebral fractures in subjects with primary osteoporosis and high fracture risk. <i>J Clin Endocrinol Metab.</i> 2012;97(9):3097–106. | O estudo não atende aos critérios de elegibilidade de população (mistura homens e mulheres, incluiu T-score \leq 1,67 e não especifica linha de tratamento). |
| Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. <i>N Engl J Med.</i> 2001;344(19):1434-41. | O estudo foi incluído nesta versão pós-CP do relatório de recomendação e os resultados podem ser consultados na seção 15.1.3. |
| NICE – National Institute for Health and Care Excellence. Osteoporosis – Quality standard. Disponível em: www.nice.org.uk/guidance/qs149 . 2017. | A diretriz recomenda denosumabe e teriparatida para pacientes com osteoporose no contexto do Reino Unido. A recomendação do NICE foi mencionada no relatório de recomendação das tecnologias e apresentado ao plenário da Conitec. |
| Oliveira JHA de, Bracco OL, Kayath M, et al. Teriparatida (PTH[1-34]rh): uma nova perspectiva no tratamento da osteoporose. <i>Acta Ortopédica Bras</i> 2003; 11: 184–189. | Trata-se de uma revisão não sistemática, portanto, excluída pelos critérios de elegibilidade deste relatório que incluiu revisões apenas se sistemáticas. |
| Orwoll E, Teglbjærg C, Langdahl B, Chapurlat R, Czerwinski E, Kendler D, et al. A randomized, placebo-controlled study of the effects of denosumab for the treatment of men with low bone mineral density. <i>J Clin Endocrinol Metab.</i> 2012;97(9):3161–9. | A população não atende aos critérios de elegibilidade deste relatório (homens). |
| Overbeek J, Kuiper J, Worth G, Intorcchia M, Penning-van Beest F. Persistence with Treatments for Osteoporosis: a Real-World Study in the PHARMO Database Network. In: <i>ESCEO 2017.</i> 2017. | Reporta desfecho ineligível para este relatório (persistência terapêutica). |
| Panico A, Lupoli GA, Marciello F, Lupoli R, Cacciapuoti M, Martinelli A, et al. Teriparatide vs. alendronate as a treatment for osteoporosis: changes in biochemical markers of bone turnover, BMD and quality of life. <i>Med Sci Monit.</i> 2011 Aug;17(8):CR442-48. | Foi incluído na primeira versão do relatório de recomendação e apresentado ao plenário da Conitec. |
| Papaioannou A, Khan A, Belanger A, Bensen W, Kendler D, Theoret F, et al. Persistence with denosumab therapy among osteoporotic women in the Canadian patient-support program. <i>Curr Med Res Opin.</i> 2015 Jul 3;31(7):1391–401. | Reporta desfecho ineligível para este relatório (persistência terapêutica). |
| Petranova T, Boyanov M, Shinkov A, Petkova R, Intorcchia M, Psachoulia E. Medication-taking behaviour in Bulgarian women with postmenopausal osteoporosis treated with denosumab or monthly oral bisphosphonates. <i>Arch Osteoporos.</i> 2018 Dec 21;13(1):1. | Reporta desfecho ineligível para este relatório (adesão terapêutica). |
| Radominski SC, Bernardo W, Paula AP de, et al. Diretrizes brasileiras para o diagnóstico e tratamento da osteoporose em mulheres na pós-menopausa. <i>Rev Bras Reumatol</i> 2017; 57: 452–466. | A diretriz recomenda denosumabe e teriparatida para pacientes com osteoporose no contexto do Brasil. Ainda que diretrizes tenham sido mencionadas no relatório de recomendação, não foram incluídas na síntese de evidência por não atender aos critérios de elegibilidade (i.e., estudos experimentais ou observacionais comparativos e revisões sistemáticas). |
| Recknor C, Czerwinski E, Bone HG, Bonnicksen SL, Binkley N, Palacios S, et al. Denosumab compared with ibandronate in postmenopausal women previously treated with bisphosphonate therapy: A Randomized Open-Label Trial. <i>Obstet Gynecol.</i> 2013;121(6):1291–9. | Comparador não disponível no SUS (ibandronato) e, portanto, ineligível para este relatório pelo critério de comparação. |
| Reyes C, Tebe C, Martinez-Laguna D, Ali MS, Soria-Castro A, Carbonell C, et al. One and two-year persistence with different anti-osteoporosis medications: a retrospective cohort study. <i>Osteoporos Int.</i> 2017 Oct 16;28(10):2997–3004. | Reporta desfecho ineligível para este relatório (persistência terapêutica). |
| Ringe JD, Farahmand P. Improved real-life adherence of 6-monthly denosumab injections due to positive feedback based on rapid 6-month BMD increase and good safety profile. <i>Rheumatol Int.</i> 2014 May 19;34(5):727–32. | Reporta desfecho ineligível para este relatório (adesão terapêutica). |
| Roux C, Hofbauer LC, Ho PR, Wark JD, Zillikens MC, Fahrleitner-Pammer A, Hawkins F, Micaelo M, Minisola S, Papaioannou N, Stone M, Ferreira I, Siddhanti S, Wagman RB, Brown JP. Denosumab compared with risedronate in postmenopausal women suboptimally adherent to alendronate therapy: efficacy | Foi excluído deste relatório por não atender aos critérios de elegibilidade relativos à população, incluindo pacientes independentemente de apresentarem falha terapêutica ou da linha de tratamento. Apesar disso, em análise de |

| | |
|---|--|
| and safety results from a randomized open-label study. Bone. 2014 Jan;58:48-54. doi: 10.1016/j.bone.2013.10.006. Epub 2013 Oct 17. PMID: 24141036. | sensibilidade, o estudo foi acrescentado nessa versão pós-CP do relatório e os resultados são apresentados na seção 15.1.3. |
| Saito T, Sterbenz JM, Malay S, et al. Effectiveness of anti-osteoporotic drugs to prevent secondary fragility fractures: systematic review and meta-analysis. Osteoporos Int 2017; 28: 3289–3300. | A revisão sistemática foi incluída nesta versão pós-CP do relatório de recomendação e os resultados podem ser consultados na seção 15.1.3. |
| Shoback D, Rosen CJ, Black DM, et al. Pharmacological Management of Osteoporosis in Postmenopausal Women: An Endocrine Society Guideline Update. J Clin Endocrinol Metab 2020; 105: 587–594. | A diretriz recomenda denosumabe e teriparatida para pacientes com osteoporose. Ainda que diretrizes tenham sido mencionadas no relatório de recomendação, não foram incluídas na síntese de evidência por não atender aos critérios de elegibilidade (i.e., estudos experimentais ou observacionais comparativos e revisões sistemáticas). |
| Silverman SL, Siris E, Belazi D, Recknor C, Papaioannou A, Brown JP, et al. Persistence at 24 months with denosumab among postmenopausal women with osteoporosis: results of a prospective cohort study. Arch Osteoporos. 2018 Dec 7;13(1):85. | Reporta desfecho inelegível para este relatório (adesão terapêutica). |
| Sugimoto T, Matsumoto T, Hosoi T, Miki T, Gorai I, Yoshikawa H, et al. Three-year denosumab treatment in postmenopausal Japanese women and men with osteoporosis: results from a 1-year open-label extension of the Denosumab Fracture Intervention Randomized Placebo Controlled Trial (DIRECT). Osteoporos Int. 2015;26(2):765–74. | O estudo não atende aos critérios de elegibilidade de população (mistura homens e mulheres, incluiu T-score ≤ 1,7 e não especifica linha de tratamento). |
| Tan, X., Wen, F., Yang, W., Xie, J. Y., Ding, L. L., & Mo, Y. X. (2019). Comparative efficacy and safety of pharmacological interventions for osteoporosis in postmenopausal women: a network meta-analysis (Chongqing, China). Menopause (New York, N.Y.), 26(8), 929–939. https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001321 | O estudo não atende aos critérios de elegibilidade de população. |
| Tremblay É, Perreault S, Dorais M. Persistence with denosumab and zoledronic acid among older women: a population-based cohort study. Arch Osteoporos. 2016 Dec 27;11(1):30. | Reporta desfecho inelegível para este relatório (persistência terapêutica). |
| Wen, F., Du, H., Ding, L., Hu, J., Huang, Z., Huang, H., Li, K., Mo, Y., & Kuang, A. (2020). Clinical efficacy and safety of drug interventions for primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women: Network meta-analysis followed by factor and cluster analysis. PloS one, 15(6), e0234123. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0234123 | A revisão mistura evidência de prevenção primária e secundária pesar de a revisão sistemática ter objetivo de avaliar prevenção secundária, inclui estudos que avaliaram prevenção primária. |
| Yusuf AA, Cummings SR, Watts NB, Feudjo MT, Sprafka JM, Zhou J, et al. Real-world effectiveness of osteoporosis therapies for fracture reduction in postmenopausal women. Arch Osteoporos. 2018 Dec 21;13(1):33. | O estudo não atende aos critérios de elegibilidade de população. |
| Zarowitz BJ, Cheng L-I, Allen C, O’Shea T, Stolshek B. Osteoporosis Prevalence and Characteristics of Treated and Untreated Nursing Home Residents With Osteoporosis. J Am Med Dir Assoc. 2015 Apr;16(4):341–8. | Reporta desfecho inelegível para este relatório (persistência terapêutica). |

Nats: Núcleo de avaliação de tecnologias em saúde.

Contribuições para o tópico “Avaliação Econômica”

Neste campo foi novamente destacada a ausência de estudos que avaliam pacientes com características diferentes às definidas nos critérios de elegibilidade; que para segunda linha, após falha terapêutica, o comparador adequado teria sido placebo, uma vez que não há opções disponíveis no SUS para essa indicação; e uma das empresas fabricantes apresentou proposta de incorporação de teriparatida com redução de preço, se a compra for realizada via DLOG / Compra centralizada. As contribuições que representam as ideias centrais das contribuições relativas à avaliação econômica, são apresentadas no quadro a seguir, com comentários do Nats.

Quadro 8. Contribuições técnico-científicas sobre a avaliação econômica.

| Contribuição | Comentário do Nats |
|--|--|
| <p>Empresa fabricante de denosumabe</p> <p><i>“Os avaliadores desconsideraram publicações que confirmam os benefícios de denosumabe, como comparações diretas e metanálises publicadas, especificamente na população em segunda linha, após falha. O comparador placebo seria mais adequado, dada a indisponibilidade de alternativas no SUS.</i></p> <p><i>(...)”</i></p> | <p>As publicações excluídas na fase de leitura na íntegra estão apresentadas na primeira versão do relatório, segundo os motivos de exclusão, em que é possível observar que a maioria das exclusões foi por não cumprimento dos critérios de elegibilidade deste relatório (osteoporose grave, em falha terapêutica avaliada pelo critério de uma fratura em vigência de tratamento. Adicionalmente, nesta versão pós-CP do relatório, as publicações indicadas pelos participantes da CP no relatório estão justificadas no quadro anterior.</p> <p>Contudo, para contemplar a suposição de que a resposta terapêutica de pacientes com osteoporose grave e falha terapêutica é similar àqueles sem osteoporose grave, sem falha terapêutica e em primeira linha de tratamento, foi feita análise de sensibilidade, considerando essa evidência, a qual é apresentada na seção 15.1.3.</p> |
| <p>Sociedade Brasileira de Reumatologia</p> <p><i>(...)”</i></p> <p>Considerando o pesado ônus econômico das fraturas osteoporóticas, os limites dos recursos de saúde e a disponibilidade de medicamentos, há interesse contínuo em estudos de avaliação econômica envolvendo o tratamento da osteoporose. Nesse sentido, boa parte dos estudos envolvendo teriparatida e farmacoeconomia disponíveis na literatura merecem algumas ponderações, tendo em vista que:</p> <ul style="list-style-type: none"> - abordam populações e cenários socioeconômicos diferentes, não sendo possível generalizações; - avaliam populações de pacientes com as características específicas modeladas e, portanto, não refletem a distribuição demográfica e epidemiológica real nas populações com osteoporose; - não consideram que o horizonte temporal de 2 anos não é compatível com princípios de modelagem de doenças; - fazem comparações de relação custo-benefício da teriparatida sem qualquer avaliação de risco de fraturas ou desfechos clínicos relacionados com a gravidade da doença; - utilizam um determinado T-score inicial para todos os pacientes que iniciam o tratamento, como T-score de -3,0, por exemplo. Na realidade, uma coorte de pacientes com osteoporose poderá ter uma faixa de T-score pior do que esse ponto de entrada mínimo. Nesse contexto, o custo-benefício do tratamento mais eficaz (teriparatida) será subestimado, pois o número de fraturas prevenidas foi estimado em uma condição mínima.” | <p>Agradecemos a contribuição, que de fato reflete o contexto das avaliações econômicas disponíveis na literatura. Entretanto, destacamos que a avaliação econômica foi elaborada neste relatório de recomendação por demanda do DGITIS, considerando a perspectiva do SUS, fraturas vertebrais e não vertebrais como desfechos clínicos, com horizonte temporal de 10 anos e de acordo com as características dos participantes incluídos nos estudos. Contudo, foi realizada análise de sensibilidade da avaliação econômica, considerando outras contribuições da CP e os resultados são apresentados na seção 15.1.3.</p> |
| <p>Empresa fabricante de teriparatida</p> <p><i>“Considerando o número de pacientes previstos no Relatório de Recomendação Preliminar, a taxa de difusão e com a possibilidade de aquisição da teriparatida de forma centralizada pelo Ministério da Saúde, a Eli Lilly do Brasil oferece um desconto de 48,32% ao preço utilizado pela CONITEC para fins das análises econômicas, neste caso, ao mínimo preço encontrado no Banco de Preço em Saúde, conforme utilizado na Tabela 17 – Custeio, página 116 do Relatório de Recomendação Preliminar.”</i></p> | <p>Frente à proposta de desconto, foi realizada análise de sensibilidade da avaliação econômica, a qual é apresentada na seção 15.1.3, considerando o preço de R\$ 1097,84 (48,32% de desconto sobre R\$ 2.124,31).</p> |

O texto das contribuições foi retirado dos anexos, em geral, documentos de múltiplas páginas e, portanto, foram destacadas as principais contribuições, destacando a supressão de texto por (...).

Nats: Núcleo de avaliação de tecnologias em saúde.

Contribuições para o tópico “Análise de impacto orçamentário”

Relativo à análise de impacto orçamentário, foi destacado que os custos por fratura estão subestimados por não contemplar a abordagem cirúrgica e não incluir custos com OPME; a magnitude do ônus com demandas administrativas para teriparatida e denosumabe para determinada secretaria estadual; e uma das empresas fabricantes apresentou proposta de incorporação de teriparatida com redução de preço, se a compra for realizada via DLOG / Compra centralizada. As contribuições que representam as ideias centrais das contribuições relativas à análise de impacto orçamentário, são apresentadas no quadro a seguir, com comentários do Nats.

Quadro 9. Contribuições técnico-científicas sobre o impacto orçamentário.

| Contribuição | Comentário do Nats |
|--|---|
| <p>Empresa fabricante de denosumabe</p> <p><i>“Os custos por fratura apresentados, apesar de serem mais caros do que os custos de aquisição anuais de denosumabe, são subestimados, pois não contemplam a abordagem cirúrgica, nem incluem custos de OPME. Custos evitados de fratura são importantes para entender o impacto orçamentário real.</i></p> <p>(...)</p> <p><i>Por fim, vale destacar que um estudo de microcusteio conduzido pela Amgen e recentemente publicado por Mensor e colaboradores (55) traz custos de abordagem cirúrgica de fraturas de quadril em uma magnitude de valores próxima (R\$ 5.612,13) dos estudos anteriormente publicados e comentados neste Ofício (57-59).</i></p> | <p>As análises foram revistas e são apresentadas na seção 15.1.3.</p> |
| <p>Empresa fabricante de teriparatida</p> <p><i>“Considerando o número de pacientes previstos no Relatório de Recomendação Preliminar, a taxa de difusão e com a possibilidade de aquisição da teriparatida de forma centralizada pelo Ministério da Saúde, a Eli Lilly do Brasil oferece um desconto de 48,32% ao preço utilizado pela CONITEC para fins das análises econômicas, neste caso, ao mínimo preço encontrado no Banco de Preço em Saúde, conforme utilizado na Tabela 17 – Custeio, página 116 do Relatório de Recomendação Preliminar.”</i></p> | <p>Frente à proposta de desconto, foi realizada análise de sensibilidade da análise de impacto orçamentário, a qual é apresentada na seção 15.1.3, considerando o preço de R\$ 1097,84 (48,32% de desconto sobre R\$ 2.124,31).</p> |
| <p>Secretaria Estadual de Saúde</p> <p><i>“Atualmente a SES/SP possui 85 demandas administrativas para teriparatida e 852 para denosumabe, que oneram o Estado de São Paulo, em mais de R\$ 2 milhão/ano e R\$ 5 milhão/ano, respectivamente. Possui apenas 2 demandas judiciais para denosumabe.”</i></p> | <p>Agradecemos a contribuição que será apresentada ao plenário da Conitec no retorno da CP.</p> |

O texto das contribuições foi retirado dos anexos, em geral, documentos de múltiplas páginas e, portanto, foram destacadas as principais contribuições, destacando a supressão de texto por (...).

Nats: Núcleo de avaliação de tecnologias em saúde.

Contribuições para o tópico “Outros aspectos”

Neste campo foram destacadas recomendações internacionais favoráveis a denosumabe; propostas de indicações para incorporação de denosumabe e teriparatida; e definição alternativa para falha terapêutica. As contribuições que representam as ideias centrais desta seção, são apresentadas no quadro a seguir, com comentários do Nats.

Quadro 10. Contribuições técnico-científicas sobre outros aspectos além dos citados.

| Contribuição | Comentário do Nats |
|---|--|
| <p>Empresa fabricante de denosumabe</p> <p><i>“Segundo a IOF, para pacientes em falha terapêutica deve-se considerar trocar antirreabsorptivo mais fraco por mais potente, oral por injetável, antirreabsorptivo forte por agente anabólico. Denosumabe é mais potente que bisfosfonatos e pode ser injetado a cada 6 meses (melhor adesão).”</i></p> | <p>Agradecemos a contribuição que será apresentada ao plenário da Conitec no retorno da CP.</p> |
| <p>Sociedade Brasileira de Reumatologia</p> <p><i>“(…) Diante do exposto, essa comissão de reumatologistas especialistas em osteometabolismo solicita a incorporação do denosumabe no SUS nos casos de osteoporose grave ou em segunda linha, ou seja, nos casos de falha a bisfosfonatos. (…) Diante do exposto, esta Comissão de reumatologistas especialistas em osteoporose e doenças osteometabólicas solicita a incorporação da teriparatida pelo SUS nos casos de:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Osteoporose com densitometria óssea com T-score $\leq -3,0$; - Duas ou mais fraturas vertebrais independente da densitometria óssea; - Fratura vertebral ou outra fratura osteoporótica na vigência de bisfosfonatos; - Uso de Glicocorticoide com osteoporose densitométrica (T-score $\leq -2,5$) ou fratura vertebral; - Perda de densidade mineral óssea densitométrica na vigência de bisfosfonatos.” | <p>Agradecemos a contribuição, que será apresentada ao plenário da Conitec no retorno da CP. Entretanto, as propostas de indicação de incorporação de denosumabe e teriparatida apresentadas pela sociedade não consideram os critérios definidos em reunião de escopo, realizada em 2019, entre grupo gestor, grupo elaborar e médicos especialistas.</p> |
| <p>Profissional de saúde</p> <p><i>“Pode ser considerada falha de tratamento quando o paciente apresenta: 2 ou mais fraturas por fragilidade, perda de DMO significativa ou não supressão dos marcadores de turnover ósseo.”</i></p> | <p>Agradecemos a contribuição. Entretanto, em reunião de escopo, realizada em 2019, entre grupo gestor, grupo elaborar e médicos especialistas foi considerado que falha terapêutica seria considerada pela ocorrência de 2 ou mais fraturas por fragilidade em detrimento dos outros critérios apresentados. Durante o mapeamento da evidência, foi observado que poucos estudos avaliavam pacientes com 2 ou mais fraturas, sendo acordado com os especialistas a mudança da pergunta norteadora para contemplar pacientes com 1 ou mais fraturas.</p> |

O texto das contribuições foi retirado dos anexos, em geral, documentos de múltiplas páginas e, portanto, foram destacadas as principais contribuições, destacando a supressão de texto por (...).

Nats: Núcleo de avaliação de tecnologias em saúde.

15.1.3 Análises adicionais pós-consulta pública motivadas por contribuições técnico-científicas

Análises adicionais relativas ao parecer técnico-científico – Meta-análises em rede

Dentre os estudos mencionados nas contribuições das CP, alguns se mostraram relevantes para uma análise adicional em relação ao PTC originalmente apresentado ao Plenário da Conitec. Importante destacar que estas análises adicionais têm como objetivo avaliar o possível impacto nos resultados com a adição de estudos que não atenderam aos critérios de elegibilidade deste PTC. Uma vez que não é possível a alteração da pergunta PICO deste relatório neste momento do processo, a suposição aqui considerada é que a resposta terapêutica de pacientes com osteoporose grave e falha terapêutica é similar àqueles sem osteoporose grave, sem falha terapêutica e em primeira linha de tratamento.

Em resumo, as análises de sensibilidade apresentaram resultados diferentes do caso-base, sugerindo que a resposta terapêutica entre as populações não é similar. Entretanto, isso carece de confirmação, uma vez que não foi realizada uma análise formal que comparasse a resposta terapêutica entre os grupos e nem mesmo considerados estudos com certeza da evidência adequada. Neste aspecto, destaca-se que em alguns casos as análises de sensibilidade (i.e., com estudos sugeridos na CP e com população com características abrangentes) resultaram em similaridade de denosumabe e teriparatida com os comparadores ativos, possivelmente porque a variabilidade e heterogeneidade agregadas contribuíram para redução da precisão. Em outros casos, as análises de sensibilidade permitiram a avaliação de desfechos, antes indisponíveis para denosumabe (i.e., fraturas vertebrais e não vertebrais), que, no entanto, também evidenciou similaridade entre denosumabe e comparadores ativos. Para viabilizar estas análises de sensibilidade, foram feitas novas meta-análises em rede incorporando esses estudos apresentados na CP. Para facilitar a comparação entre as análises, as meta-análises em rede (caso-base e análise de sensibilidade) são apresentadas sequencialmente (tabelas abaixo), destacando a principal diferença em termos de estudos considerados em cada uma.

Para fratura vertebral, a principal diferença entre a análise de sensibilidade – incluindo Cummings et al. 2009 – e a análise considerando apenas estudos que atendem aos critérios de elegibilidade originais – sem Cummings et al. 2009, é que denosumabe só pôde ser avaliado na análise de sensibilidade, mostrando ser inferior à teriparatida, similar a risedronato e alendronato e superior a placebo. Para outros comparadores, não houve mudanças nas estimativas.

Tabela 8. Meta-análise para fratura vertebral, considerando apenas estudos que atendem aos critérios de elegibilidade deste relatório de recomendação (caso-base).

| | | | |
|--------------------------|--------------------|-------------------|--------------------|
| Teriparatida | 0.50 [0.34; 0.75] | 0.35 [0.22; 0.55] | 0.15 [0.02; 1.20] |
| 0.50 [0.34; 0.75] | Risedronato | . | . |
| 0.35 [0.22; 0.55] | 0.69 [0.37; 1.28] | Placebo | . |
| 0.15 [0.02; 1.20] | 0.30 [0.04; 2.48] | 0.43 [0.05; 3.63] | Alendronato |

Interpretação: O triângulo inferior corresponde aos resultados das meta-análises em rede, enquanto o triângulo superior aos resultados das meta-análises diretas. A leitura deve ser feita da esquerda para direita, por exemplo, teriparatida reduz o risco de fraturas vertebrais em relação a todos os comparadores (de 50% a 65%), exceto alendronato. As terapias são ranqueadas pela probabilidade de ser a opção mais eficaz, portanto, para esse desfecho teriparatida tem potencial de ser a terapia mais eficaz e alendronato a terapia menos eficaz.

Tabela 9. Meta-análise para fratura vertebral, considerando o estudo Cummings et al. 2009 (análise de sensibilidade).

| | | | | |
|--------------------------|--------------------|--------------------------|-------------------|--------------------|
| Teriparatida | 0.50 [0.34; 0.75] | . | 0.35 [0.22; 0.55] | 0.15 [0.02; 1.20] |
| 0.50 [0.34; 0.75] | Risedronato | . | . | . |
| 0.43 [0.26; 0.70] | 0.85 [0.45; 1.61] | Denosumabe | 0.81 [0.69; 0.96] | . |
| 0.35 [0.22; 0.55] | 0.69 [0.37; 1.28] | 0.81 [0.69; 0.96] | Placebo | . |
| 0.15 [0.02; 1.20] | 0.30 [0.04; 2.48] | 0.35 [0.04; 2.97] | 0.43 [0.05; 3.63] | Alendronato |

Interpretação: O triângulo inferior corresponde aos resultados das meta-análises em rede, enquanto o triângulo superior aos resultados das meta-análises diretas. A leitura deve ser feita da esquerda para direita, por exemplo, teriparatida reduz o risco de fraturas em relação a todos os comparadores (de 50% a 65%), exceto alendronato. As terapias são ranqueadas pela probabilidade de ser a opção mais eficaz, portanto, para esse desfecho teriparatida tem potencial de ser a terapia mais eficaz e alendronato a terapia menos eficaz.

Para fratura não vertebral, a principal diferença entre a análise de sensibilidade – incluindo Cummings et al. 2009 – e a análise considerando apenas estudos que atendem aos critérios de elegibilidade originais – sem Cummings et al.

2009, é que denosumabe só pôde ser avaliado na análise de sensibilidade, mostrando ser similar à teriparatida e risedronato e superior a placebo. Para outros comparadores, não houve mudanças nas estimativas.

Tabela 10. Meta-análise para fratura não vertebral, considerando apenas estudos que atendem aos critérios de elegibilidade deste relatório de recomendação (caso-base).

| | | |
|--------------------------|--------------------|-------------------|
| Teriparatida | 0.78 [0.55; 1.11] | 0.46 [0.25; 0.86] |
| 0.78 [0.55; 1.11] | Risedronato | . |
| 0.46 [0.25; 0.86] | 0.59 [0.29; 1.20] | Placebo |

Interpretação: O triângulo inferior corresponde aos resultados das meta-análises em rede, enquanto o triângulo superior aos resultados das meta-análises diretas. A leitura deve ser feita da esquerda para direito, por exemplo, teriparatida reduz o risco de fraturas não vertebrais em relação a placebo (54%). As terapias são ranqueadas pela probabilidade de ser a opção mais eficaz, portanto, para esse desfecho teriparatida tem potencial de ser a terapia mais eficaz e placebo a opção menos eficaz.

Tabela 11. Meta-análise para fratura não vertebral, considerando o estudo Cummings et al. 2009 (análise de sensibilidade).

| | | | |
|--------------------------|--------------------------|--------------------|-------------------|
| Denosumabe | . | . | 0.33 [0.26; 0.41] |
| 0.71 [0.36; 1.38] | Teriparatida | 0.78 [0.55; 1.11] | 0.46 [0.25; 0.86] |
| 0.56 [0.26; 1.18] | 0.78 [0.55; 1.11] | Risedronato | . |
| 0.33 [0.26; 0.41] | 0.46 [0.25; 0.86] | 0.59 [0.29; 1.20] | Placebo |

Interpretação: O triângulo inferior corresponde aos resultados das meta-análises em rede, enquanto o triângulo superior aos resultados das meta-análises diretas. A leitura deve ser feita da esquerda para direito, por exemplo, denosumabe reduz o risco de fraturas não vertebrais em relação a placebo (67%). As terapias são ranqueadas pela probabilidade de ser a opção mais eficaz, portanto, para esse desfecho denosumabe tem potencial de ser a terapia mais eficaz e placebo a opção menos eficaz.

Para mudança da DMO em colo femoral, as principais diferenças entre a análise de sensibilidade – incluindo Brown et al. 2009, Leder et al. 2015 e Roux et al. 2013 – e a análise considerando apenas estudos que atendem aos critérios de elegibilidade originais, é que teriparatida antes superior a todas às alternativas, se mostrou similar a denosumabe e risedronato; enquanto denosumabe antes superior a ácido zoledrônico, se mostrou similar a este. O motivo para essa discrepância pode ser devido ao aumento da variabilidade e heterogeneidade contribuir para redução da precisão das estimativas. Para outras comparações, não houve mudanças importantes nas estimativas.

Tabela 12. Meta-análise para mudança da DMO em colo femoral, considerando apenas estudos que atendem aos critérios de elegibilidade deste relatório de recomendação (caso-base).

| | | | | | |
|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------|--------------------|-----------------------|
| Teriparatida | 1.34 [0.08; 2.60] | . | 3.21 [2.83; 3.59] | 3.50 [2.80; 4.20] | . |
| 1.34 [0.08; 2.60] | Risedronato | . | . | . | . |
| 2.21 [1.53; 2.89] | 0.87 [-0.56; 2.30] | Denosumabe | 1.00 [0.43; 1.57] | . | 1.30 [0.77; 1.83] |
| 3.21 [2.83; 3.59] | 1.87 [0.56; 3.18] | 1.00 [0.43; 1.57] | Alendronato | . | . |
| 3.50 [2.80; 4.20] | 2.16 [0.72; 3.60] | 1.29 [0.31; 2.27] | 0.29 [-0.51; 1.09] | Placebo | . |
| 3.51 [2.64; 4.38] | 2.17 [0.65; 3.69] | 1.30 [0.77; 1.83] | 0.30 [-0.48; 1.08] | 0.01 [-1.11; 1.13] | Ac_zoledronico |

Interpretação: O triângulo inferior corresponde aos resultados das meta-análises em rede, enquanto o triângulo superior aos resultados das meta-análises diretas. A leitura deve ser feita da esquerda para direito, por exemplo, teriparatida aumenta a DMO em relação a todos os comparadores (de 1,34% a 3,51% a mais que estes comparadores). As terapias são ranqueadas pela probabilidade de ser a opção mais eficaz, portanto, para esse desfecho teriparatida tem potencial de ser a terapia mais eficaz e ácido zoledrônico a terapia menos eficaz.

Tabela 13. Meta-análise para mudança da DMO em colo femoral, considerando os estudos Brown et al. 2009, Leder et al. 2015 e Roux et al. 2013 (análise de sensibilidade).

| | | | | | |
|---------------------------|---------------------------|---------------------------|--------------------|-----------------------|--------------------|
| Teriparatida | -1.30 [-3.70; 1.10] | 1.34 [-0.60; 3.28] | 3.21 [1.69; 4.73] | . | 3.50 [1.87; 5.13] |
| 1.09 [-0.18; 2.36] | Denosumabe | 0.00 [-1.58; 1.58] | 0.79 [-0.30; 1.89] | 1.30 [-0.27; 2.87] | . |
| 1.19 [-0.25; 2.63] | 0.10 [-1.23; 1.43] | Risedronato | . | . | . |
| 2.34 [1.11; 3.56] | 1.25 [0.26; 2.24] | 1.15 [-0.37; 2.66] | Alendronato | . | . |
| 2.39 [0.37; 4.41] | 1.30 [-0.27; 2.87] | 1.20 [-0.85; 3.25] | 0.05 [-1.80; 1.91] | Ac_zoledronico | . |
| 3.50 [1.87; 5.13] | 2.41 [0.34; 4.48] | 2.31 [0.13; 4.49] | 1.16 [-0.88; 3.21] | 1.11 [-1.49; 3.71] | Placebo |

Interpretação: O triângulo inferior corresponde aos resultados das meta-análises em rede, enquanto o triângulo superior aos resultados das meta-análises diretas. A leitura deve ser feita da esquerda para direito, por exemplo, teriparatida aumenta a DMO em relação a alendronato, ácido zoledrônico e placebo (2,34% a 3,50% a mais que estes comparadores). As terapias são ranqueadas pela probabilidade de ser a opção mais eficaz, portanto, para esse desfecho teriparatida tem potencial de ser a terapia mais eficaz e placebo a opção menos eficaz.

Para mudança da DMO em coluna lombar, as principais diferenças entre a análise de sensibilidade – incluindo Brown et al. 2009, Leder et al. 2015 e Roux et al. 2013 – e a análise considerando apenas estudos que atendem aos critérios de elegibilidade originais, é que risedronato antes superior a denosumabe, alendronato, placebo e ácido zoledrônico, se mostrou similar a denosumabe, alendronato, ácido zoledrônico e placebo; e denosumabe antes inferior a risedronato e superior a ácido zoledrônico, se mostrou similar a ambos. O motivo para essa discrepância pode ser devido ao aumento da variabilidade e heterogeneidade contribuir para redução da precisão das estimativas. Para outras comparações, não houve mudanças importantes nas estimativas.

Tabela 14. Meta-análise para mudança da DMO em coluna lombar, considerando apenas estudos que atendem aos critérios de elegibilidade deste relatório de recomendação (caso-base).

| | | | | | |
|----------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------|-----------------------|
| Teriparatida | 5.17 [3.79; 6.55] | . | 8.55 [8.10; 9.00] | 8.60 [7.79; 9.41] | . |
| 5.17 [3.79; 6.55] | Risedronato | . | . | . | . |
| 7.37 [6.64; 8.10] | 2.20 [0.64; 3.76] | Denosumabe | 1.18 [0.60; 1.76] | . | 2.10 [1.53; 2.67] |
| 8.55 [8.10; 9.00] | 3.38 [1.93; 4.83] | 1.18 [0.60; 1.76] | Alendronato | . | . |
| 8.60 [7.79; 9.41] | 3.43 [1.83; 5.03] | 1.23 [0.14; 2.32] | 0.05 [-0.87; 0.97] | Placebo | . |
| 9.47 [8.55; 10.39] | 4.30 [2.64; 5.96] | 2.10 [1.53; 2.67] | 0.92 [0.11; 1.73] | 0.87 [-0.36; 2.10] | Ac_zoledronico |

Interpretação: O triângulo inferior corresponde aos resultados das meta-análises em rede, enquanto o triângulo superior aos resultados das meta-análises diretas. A leitura deve ser feita da esquerda para direito, por exemplo, teriparatida aumenta a DMO em relação a todos os comparadores (de 5,17% a 9,47% a mais que estes comparadores). As terapias são ranqueadas pela probabilidade de ser a opção mais eficaz, portanto, para esse desfecho teriparatida tem potencial de ser a terapia mais eficaz e ácido zoledrônico a terapia menos eficaz.

Tabela 15. Meta-análise para mudança da DMO em coluna lombar, considerando os estudos Brown et al. 2009, Leder et al. 2015 e Roux et al. 2013 (análise de sensibilidade).

| | | | | | |
|----------------------------|---------------------------|---------------------|---------------------|-----------------------|---------------------|
| Teriparatida | 1.20 [-2.18; 4.58] | 5.17 [2.40; 7.94] | 8.55 [6.11; 10.99] | . | 8.60 [6.07; 11.13] |
| 4.58 [2.67; 6.50] | Denosumabe | 1.00 [-1.47; 3.47] | 1.05 [-0.68; 2.77] | 2.10 [-0.36; 4.56] | . |
| 5.40 [3.27; 7.53] | 0.82 [-1.22; 2.85] | Risedronato | . | . | . |
| 6.60 [4.70; 8.51] | 2.02 [0.47; 3.57] | 1.20 [-1.13; 3.53] | Alendronato | . | . |
| 6.68 [3.56; 9.81] | 2.10 [-0.36; 4.56] | 1.28 [-1.91; 4.48] | 0.08 [-2.83; 2.99] | Ac_zoledronico | . |
| 8.60 [6.07; 11.13] | 4.02 [0.84; 7.19] | 3.20 [-0.11; 6.51] | 2.00 [-1.17; 5.16] | 1.92 [-2.10; 5.93] | Placebo |

Interpretação: O triângulo inferior corresponde aos resultados das meta-análises em rede, enquanto o triângulo superior aos resultados das meta-análises diretas. A leitura deve ser feita da esquerda para direito, por exemplo, teriparatida aumenta a DMO em relação a todos os comparadores (de 4,58% a 8,60% a mais que estes comparadores). As terapias são ranqueadas pela probabilidade de ser a opção mais eficaz, portanto, para esse desfecho teriparatida tem potencial de ser a terapia mais eficaz e placebo a opção menos eficaz.

Para mudança da DMO em quadril total, a principal diferença entre a análise de sensibilidade – incluindo Brown et al. 2009, Leder et al. 2015 e Roux et al. 2013 – e a análise considerando apenas estudos que atendem aos critérios de elegibilidade originais, é que na primeira foi possível ter uma rede conectada e, portanto, comparações indiretas e mistas foram possíveis entre os comparadores. Na análise de sensibilidade é possível observar que denosumabe é superior a alendronato, ácido zoledrônico e placebo; é similar a risedronato e teriparatida; e teriparatida é similar a denosumabe, risedronato, alendronato, ácido zoledrônico e superior a placebo.

Tabela 16. Meta-análise para mudança da DMO em quadril total, considerando os estudos Brown et al. 2009, Leder et al. 2015 e Roux et al. 2013 (análise de sensibilidade).

| | | | | | |
|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|--------------------|
| Denosumabe | 0.40 [-0.08; 0.88] | 0.89 [0.69; 1.09] | 1.20 [-0.16; 2.56] | 1.30 [0.95; 1.65] | . |
| 0.40 [-0.08; 0.88] | Risedronato | . | . | . | . |
| 0.89 [0.69; 1.09] | 0.49 [-0.03; 1.00] | Alendronato | . | . | . |
| 1.20 [-0.16; 2.56] | 0.80 [-0.64; 2.24] | 0.31 [-1.06; 1.68] | Teriparatida | . | 3.60 [2.75; 4.45] |
| 1.30 [0.95; 1.65] | 0.90 [0.31; 1.49] | 0.41 [0.01; 0.82] | 0.10 [-1.30; 1.50] | Ac_zoledronico | . |
| 4.80 [3.20; 6.40] | 4.40 [2.73; 6.07] | 3.91 [2.30; 5.53] | 3.60 [2.75; 4.45] | 3.50 [1.86; 5.14] | Placebo |

Interpretação: O triângulo inferior corresponde aos resultados das meta-análises em rede, enquanto o triângulo superior aos resultados das meta-análises diretas. A leitura deve ser feita da esquerda para direita, por exemplo, denosumabe aumenta a DMO em relação a alendronato, ácido zoledrônico e placebo (de 0,89% a 4,80% a mais que estes comparadores). As terapias são ranqueadas pela probabilidade de ser a opção mais eficaz, portanto, para esse desfecho denosumabe tem potencial de ser a terapia mais eficaz e placebo a opção menos eficaz.

Análises adicionais relativas ao parecer técnico-científico – Revisões sistemáticas

Considerando a pergunta norteadora deste relatório de recomendação, nenhuma revisão sistemática teria atendido aos critérios de elegibilidade e, portanto, não foi incluída. Contudo, algumas contribuições da CP mencionaram estudos de revisão sistemática, uma com critérios mais abrangentes para a população do que os considerados no relatório (Ding et al.) e uma que foi equivocadamente excluída da primeira versão do relatório de recomendação (Saito et al.). Os principais achados destas duas revisões sistemáticas são apresentados a seguir. Destaca-se que a revisão de Ding et al. tem relevância como análise de sensibilidade na suposição que a resposta terapêutica de pacientes com osteoporose grave e falha terapêutica é similar àqueles sem osteoporose grave, sem falha terapêutica e em primeira linha de tratamento.

Ding et al. (62), avaliaram fraturas vertebrais, dentre os desfechos elegíveis neste relatório de recomendação; e apresentaram os resultados para dois subgrupos: um composto por ao menos 50% dos pacientes com fraturas vertebrais prevalentes e outro com menos de 50% dos pacientes com fraturas vertebrais prevalentes. No primeiro subgrupo, apenas teriparatida foi avaliada, mostrando superioridade contra placebo (RR 0,30, ICr 95% 0,19-0,47), raloxifeno (RR 0,43, ICr 95% 0,23-0,80) e risedronato (RR 0,48, ICr 95% 0,32-0,70); e similaridade contra alendronato e ácido zoledrônico. No segundo subgrupo, tanto denosumabe, quanto teriparatida foram avaliados, sendo que denosumabe apresentou superioridade contra placebo (RR 0,33, ICr 95% 0,20-0,59) e alendronato (RR 0,49, ICr 95% 0,27-0,96); e similaridade contra raloxifeno, risedronato, teriparatida e ácido zoledrônico; teriparatida apresentou superioridade contra placebo

(RR 0,19, ICr 95% 0,07-0,44), raloxifeno (RR 0,33, ICr 95% 0,12-0,89), ácido zoledrônico (RR 0,36, ICr 95% 0,13-0,91), alendronato (RR 0,27, ICr 95% 0,099-0,68); e similaridade contra risedronato e denosumabe.

Saito et al. (63), identificaram um artigo (Palacios et al.) que avaliou eficácia de denosumabe para prevenção secundária de fratura osteoporótica (fratura por fragilidade, agrupando vertebrais e não vertebrais) e um artigo (Malouf-Sierra et al.) que avaliou eficácia de teriparatida para mudança da DMO em coluna lombar. Palacios et al. identificaram que denosumabe reduziu 35% das fraturas por fragilidade em quem possuía fraturas vertebrais prévia e 34% em quem possuía fraturas não vertebrais prévias na comparação com placebo; Malouf-Sierra et al. identificaram que teriparatida aumentou mais a DMO em coluna lombar (+11,08% versus +6,45%, $p < 0,001$) comparado a risedronato.

Análises adicionais relativas à avaliação econômica

Nesta análise adicional, são apresentados os resultados determinísticos (i.e., com parâmetros médios), considerando mudança dos parâmetros de efetividade (i.e., com parâmetros obtidos dos estudos apresentados na CP: população abrangente), mudança do custo de tratamento com fratura vertebral e não vertebral (i.e., com parâmetros obtidos de estudos apresentado na CP para perspectiva do SUS) e mudança do preço de teriparatida (i.e., com desconto de 48,32% proposto pelo fabricante da tecnologia). Para facilitar a comparação, as tabelas com resultados pré- e pós-CP são apresentadas sequencialmente, logo abaixo. As principais diferenças identificadas entre as análises são sumarizadas:

i) enquanto na análise pré-CP não foi possível avaliar denosumabe pela ausência de evidência comparativa de fraturas vertebrais e não vertebrais para a população avaliada neste relatório; na análise pós-CP, denosumabe domina teriparatida para fratura evitada (menor custo e maior efetividade); pode ser mais custo-efetivo que alendronato e risedronato por apresentar RCEI da ordem de R\$ 38 mil para cada fratura evitada; e não tem potencial de ser custo-efetivo na comparação com nenhuma das opções para QALY e ano de vida incrementais;

ii) teriparatida antes com benefícios marginais (pré-CP) e com custo bastante elevado, apresentou resultados mais favoráveis, mas ainda sugerindo que teriparatida não tem potencial de ser mais custo-efetivo que as alternativas.

Tabela 17. Custos, desfechos e RCEI por paciente (pré-CP).

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

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

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

Tabela 18. Custos, desfechos e RCEI por paciente (pós-CP).

| Comparadores | Custos | Fratura | | QALY | Custo por QALY | Anos de vida | Custo por ano de vida |
|----------------------------------|--------------------|--------------------|-------------|--------------------|----------------|--------------------|-----------------------|
| Denosumabe | R\$ 6.423 | 0,169 | | 7,802 | R\$ 823 | 9,114 | R\$ 705 |
| Teriparatida --> Alendronato | R\$ 26.288 | 0,208 | | 7,888 | R\$ 3.333 | 9,231 | R\$ 2.848 |
| Alendronato | R\$ 2.690 | 0,264 | | 7,774 | R\$ 346 | 9,114 | R\$ 295 |
| Risedronato | R\$ 2.921 | 0,261 | | 7,777 | R\$ 376 | 9,114 | R\$ 321 |
| Denosumabe em relação a | Incremental | Incremental | RCEI | Incremental | RCEI | Incremental | RCEI |
| Teriparatida --> Alendronato | -R\$ 19.865 | 0,0390 | DOMINANTE | -0,0862 | R\$ 230.559 | -0,1166 | R\$ 170.380 |
| Alendronato | R\$ 3.733 | 0,0950 | R\$ 39.299 | 0,0276 | R\$ 1.422.599 | 0,0003 | R\$ 11.210.065 |
| Risedronato | R\$ 3.502 | 0,0926 | R\$ 37.807 | 0,0249 | R\$ 1.516.961 | 0,0003 | R\$ 12.127.114 |
| Teriparatida em relação a | Incremental | Incremental | RCEI | Incremental | RCEI | Incremental | RCEI |
| Denosumabe | R\$ 19.865 | -0,0390 | DOMINADA | 0,0862 | R\$ 230.559 | 0,1166 | R\$ 170.380 |
| Alendronato | R\$ 23.598 | 0,056 | R\$ 421.263 | 0,114 | R\$ 207.392 | 0,117 | R\$ 201.823 |
| Risedronato | R\$ 23.366 | 0,054 | R\$ 435.562 | 0,111 | R\$ 210.354 | 0,117 | R\$ 199.920 |

a – Para tornar a apresentação mais clara, ácido zoledrônico, raloxifeno e pamidronato não são apresentados na tabela, uma vez que resultados de desfechos não estão disponíveis para as terapias; b – É estabelecido que RCEI negativos para os quadrantes noroeste e sudeste não devem ser relatados, pois não têm interpretação significativa (34); **QALY**: anos de vida ajustados pela qualidade (*quality adjusted life years*); **RCEI**: relação de custo-efetividade incremental.

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

Análises adicionais relativas à análise de impacto orçamentário

Nesta análise adicional, são apresentados os resultados determinísticos (i.e., com parâmetros médios), considerando do custo de tratamento com fratura vertebral e não vertebral (i.e., com parâmetros obtidos de estudos apresentado na CP para perspectiva do SUS) e mudança do preço de teriparatida (i.e., com desconto de 48,32% proposto pelo fabricante da tecnologia). Adicionalmente, foi considerada a eficácia dos tratamentos em evitar fraturas vertebrais e não vertebrais e com isso, reduzir outros custos em saúde (cenário: custos de aquisição e outros custos em saúde). Neste cenário, foi considerada mudança dos parâmetros de efetividade (i.e., com parâmetros obtidos dos estudos apresentados na CP: população abrangente). Para facilitar a comparação, as tabelas com resultados pré- e pós-CP são apresentadas sequencialmente, logo abaixo. As principais diferenças identificadas entre as análises são sumarizadas:

Observa-se que na comparação das análises de incorporação de denosumabe, o impacto orçamentário acumulado em 5 anos reduziu de R\$ 35.512.697 para R\$ 20.389.498 ao considerar apenas custos de aquisição e para R\$ 20.737.009 ao considerar custos de aquisição e outros custos em saúde.

Tabela 19. Impacto orçamentário anual da incorporação de **denosumabe**, considerando somente custos de aquisição (pré-CP).

| | 2022 | 2023 | 2024 | 2025 | 2026 |
|-----------------------------------|---------------|---------------|----------------|----------------|----------------|
| Cenário Atual | R\$ 2.857.350 | R\$ 2.981.161 | R\$ 3.110.574 | R\$ 3.245.377 | R\$ 3.385.416 |
| Cenário Proposto | R\$ 5.444.542 | R\$ 8.527.845 | R\$ 11.853.069 | R\$ 12.366.745 | R\$ 12.900.375 |
| Diferença (Proposto-Atual) | R\$ 2.587.191 | R\$ 5.546.684 | R\$ 8.742.495 | R\$ 9.121.368 | R\$ 9.514.959 |

Tabela 20. Impacto orçamentário anual da incorporação de **denosumabe**, considerando somente custos de aquisição (pós-CP).

| | 2022 | 2023 | 2024 | 2025 | 2026 |
|-----------------------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| Cenário Atual | R\$ 213.694 | R\$ 222.953 | R\$ 232.631 | R\$ 242.713 | R\$ 253.186 |
| Cenário Proposto | R\$ 3.511.437 | R\$ 3.806.191 | R\$ 4.263.333 | R\$ 4.739.516 | R\$ 5.234.197 |
| Diferença (Proposto-Atual) | R\$ 3.297.744 | R\$ 3.583.238 | R\$ 4.030.702 | R\$ 4.496.803 | R\$ 4.981.011 |

Tabela 21. Impacto orçamentário anual da incorporação de **denosumabe**, considerando custos de aquisição e outros custos em saúde (pós-CP).

| | 2022 | 2023 | 2024 | 2025 | 2026 |
|-----------------------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| Cenário Atual | R\$ 2.637.182 | R\$ 2.751.452 | R\$ 2.870.893 | R\$ 2.995.309 | R\$ 3.124.558 |
| Cenário Proposto | R\$ 5.991.158 | R\$ 6.395.781 | R\$ 6.970.296 | R\$ 7.568.739 | R\$ 8.190.429 |
| Diferença (Proposto-Atual) | R\$ 3.353.976 | R\$ 3.644.329 | R\$ 4.099.402 | R\$ 4.573.430 | R\$ 5.065.872 |

Na comparação das análises de incorporação de teriparatida, o impacto orçamentário acumulado em 5 anos reduziu de R\$ 978.264.078 para R\$ 109.006.406 ao considerar apenas custos de aquisição e para R\$ 107.133.752 ao considerar custos de aquisição e outros custos em saúde.

Tabela 22. Impacto orçamentário anual da incorporação de **teriparatida**, considerando somente custos de aquisição (pré-CP).

| | 2022 | 2023 | 2024 | 2025 | 2026 |
|-----------------------------------|----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| Cenário Atual | R\$ 213.694 | R\$ 222.953 | R\$ 232.631 | R\$ 242.713 | R\$ 253.186 |
| Cenário Proposto | R\$ 73.692.079 | R\$ 153.540.414 | R\$ 240.188.442 | R\$ 250.597.470 | R\$ 261.410.851 |
| Diferença (Proposto-Atual) | R\$ 73.478.385 | R\$ 153.317.461 | R\$ 239.955.811 | R\$ 250.354.757 | R\$ 261.157.664 |

Tabela 23. Impacto orçamentário anual da incorporação de **teriparatida**, considerando somente custos de aquisição (pós-CP).

| | 2022 | 2023 | 2024 | 2025 | 2026 |
|-----------------------------------|----------------|----------------|---------------|----------------|----------------|
| Cenário Atual | R\$ 213.694 | R\$ 222.953 | R\$ 232.631 | R\$ 242.713 | R\$ 253.186 |
| Cenário Proposto | R\$ 38.169.932 | R\$ 41.468.236 | R\$ 8.642.313 | R\$ 10.731.346 | R\$ 11.159.755 |
| Diferença (Proposto-Atual) | R\$ 37.956.239 | R\$ 41.245.283 | R\$ 8.409.682 | R\$ 10.488.633 | R\$ 10.906.569 |

Tabela 24. Impacto orçamentário anual da incorporação de **teriparatida**, considerando custos de aquisição e outros custos em saúde (pós-CP).

| | 2022 | 2023 | 2024 | 2025 | 2026 |
|-----------------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| Cenário Atual | R\$ 2.637.182 | R\$ 2.751.452 | R\$ 2.870.893 | R\$ 2.995.309 | R\$ 3.124.558 |
| Cenário Proposto | R\$ 40.499.659 | R\$ 43.894.833 | R\$ 10.775.310 | R\$ 12.931.525 | R\$ 13.411.820 |
| Diferença (Proposto-Atual) | R\$ 37.862.477 | R\$ 41.143.380 | R\$ 7.904.417 | R\$ 9.936.216 | R\$ 10.287.262 |

15.2 Contribuições de experiência ou opinião

A presente análise de dados qualitativos oriundos de contribuições de experiência ou opinião no contexto da Consulta Pública nº 14/2022 baseou-se na abordagem metodológica de codificação e categorização temática. O tratamento dos dados e a operacionalização da análise foram feitos com o auxílio do *Software* de Análise de Dados Qualitativos (SADQ) NVivo®.

15.2.1 Perfil dos participantes

Cabe ressaltar que, das 54 contribuições recebidas, duas não foram avaliadas, na medida em que seu conteúdo dizia respeito a uma outra consulta pública vigente no período, totalizando 52 contribuições válidas. Destas, uma foi enviada por pessoa jurídica (uma contribuição da empresa fabricante da tecnologia avaliada; 1,9%) e 51 por pessoas físicas (98,1%).

Com respeito a este segmento, verificou-se com a participação dos seguintes grupos: pacientes (n=4; 7,8%), familiares, amigos ou cuidadores de pacientes (n=6; 11,8%), profissionais de saúde (n=33; 64,7%) e interessados no tema (n=8; 15,7%).

Tabela 25. Contribuições sobre experiência ou opinião da consulta pública nº 14/2022 de acordo com a origem.

| Tipo de Contribuição | N | % |
|---|-----------|-------------|
| Profissional de saúde | 33 | 64,7% |
| Paciente | 4 | 7,8% |
| Familiar, amigo ou cuidador de paciente | 6 | 11,8% |
| Interessado no tema | 8 | 15,7% |
| Total | 52 | 100% |

Majoritariamente, as contribuições foram enviadas por pessoas do sexo feminino (n=36; 69,2%), brancas (n=43; 82,6%), com idade entre 40 e 59 anos (n=23; 44,2%) e da região Sudeste (n=25; 48%) do país. A grande maioria dos respondentes (n=50; 96%) manifestou-se favoravelmente à incorporação dos medicamentos em avaliação, discordando, portanto, da recomendação preliminar da Conitec.

15.2.2 Síntese e análise das contribuições sobre experiência ou opinião

Em linhas gerais, as contribuições de experiência e opinião dos participantes remeteram-se a três dimensões temáticas centrais presentes na estrutura das questões do formulário, a saber: 1) pontos de vista sobre a incorporação da tecnologia avaliada; 2) experiência com outros medicamentos para o tratamento da condição de saúde; e 3) experiência com os medicamentos avaliados (Figura 1).

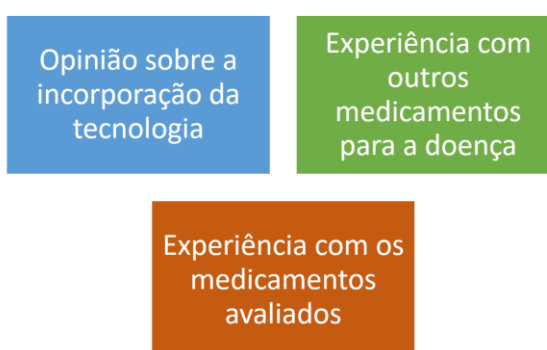


Figura 1. Síntese das dimensões temáticas presentes nas contribuições de experiência ou opinião à Consulta Pública nº 14/2022.

Fonte: Conitec, Consulta Pública nº 14/2022.

Com relação à dimensão temática “Opiniões sobre a incorporação da tecnologia avaliada”, verificou-se que foi substancialmente defendida a incorporação de denosumabe e teriparatida para o tratamento de indivíduos com osteoporose grave e falha terapêutica aos medicamentos disponíveis no SUS, o que vai de encontro à recomendação preliminar da Conitec.

A esse respeito, destacaram-se algumas linhas argumentativas, como se pode ver a seguir:

1. Necessidade de que o SUS tenha alternativas terapêuticas para pacientes com osteoporose grave e com falha terapêutica das tecnologias atualmente disponíveis:

“Como profissional que trabalha há mais de 20 anos com doenças osteometabólicas, vejo a necessidade de terapêuticas anti reabsortivas com mecanismo diferente dos bisfosfonatos e terapêuticas anabólicas para pacientes classificados como alto/ muito alto risco de fratura.” (Profissional de saúde)

“Pacientes que já usaram bisfosfonatos por mais de 10 anos e precisam continuar o tratamento precisam trocar de classe de medicamento para osteoporose. Além disso pacientes de muito alto risco (múltiplas fraturas) necessitam de mais opções de tratamento, não há opções no SUS para estes casos.” (Profissional de saúde)

2. Alto custo dos medicamentos:

“como é de alto custo as pessoas não conseguem ter acesso ao medicamento que melhora a doença” (Familiar, amigo ou cuidador)

3. Eficácia e efetividade dos fármacos, em especial ligados ao ganho de massa óssea e à redução do risco de novas fraturas:

“Medicamentos com eficácia na melhora da massa ossea e conseqüente menor risco de fraturas” (Profissional de saúde)

“Denosumabe e Teriparatida são comprovadamente eficazes em ganho de massa ossea e prevenção de fraturas vertebrais (teriparatida e denosumabe) e não vertebrais (denosumabe).” (Profissional de saúde)

4. Melhora da qualidade de vida:

“Os estudos disponíveis mostram melhora significativa da qualidade de vida dos pacientes” (Familiar, amigo ou cuidador de paciente)

5. Possibilidade de redução de gastos hospitalares ligados à ocorrência de fraturas e complicações do quadro clínico:

“possibilitando ao paciente ter o tratamento da osteoporose doença tão prevalente cujas fraturas e custos com cirurgia/internação geram mais custos do que investir com o tratamento principal.” (Profissional de saúde)

6. Segurança das tecnologias, principalmente no que diz respeito à falha terapêutica e ausência ou baixa ocorrência de efeitos adversos, em comparação às tecnologias já disponíveis.

“O tratamento com bisfosfonatos é um tratamento que possui diversos efeitos colaterais e que faz com que haja uma redução da sua aderência.” (Familiar, amigo ou cuidador de paciente)

“Existem pacientes que não respondem aos bisfosfonatos orais (por falta de aderência ou efeitos adversos) e que necessitam de um antireabsortivo potente ee injetável como o denosumabe ou em muito alto risco de fratura que necessitam de um agente anabólico como a teriparatida” (Profissional de saúde)

Nesse sentido, é possível dizer que houve convergência entre os argumentos trazidos pelos segmentos participantes, valendo ressaltar a significativa participação de profissionais de saúde, os quais trouxeram uma perspectiva relativamente homogênea sobre a pertinência da incorporação do medicamento e com ênfase na experiência clínica dos respondentes – aspecto este que permeia grande parte do conteúdo analisado.

Quanto à experiência com outros medicamentos para o tratamento da condição de saúde, das trinta contribuições que manifestaram tê-la, vinte e quatro vieram de profissionais de saúde e seis de cuidadores ou responsáveis, o que ressalta a preponderância da experiência clínica nas respostas obtidas. Isso se reflete, inclusive, na recorrente referência a outros medicamentos além do denosumabe, mesmo quando se tratou da pergunta sobre a experiência sobre a tecnologia em avaliação.

Entre as outras tecnologias citadas, figuram como as mais frequentes aqueles pertencentes à classe dos bisfosfonatos – tais como o ácido zoledrônico, o alendronato de sódio, o risedronato sódico, o ibandronato de sódio e o

pamidronato dissódico –, o cloridrato de raloxifeno, o ranelato de estrôncio, o colecalciferol, o romosozumabe, entre outros (Figura 2).



Figura 2. Frequência de outros medicamentos para osteoporose com os quais os participantes da CP nº 14/2022 informaram ter tido experiência.

Fonte: Conitec, CP nº 14/2022.

Entre os principais resultados positivos dessas tecnologias, foram ressaltados os seus bons resultados clínicos, tais como o ganho de massa óssea e a redução do risco de fraturas. Segundo os respondentes, a disponibilidade no SUS dessas outras tecnologias por si só figura como um elemento positivo, visto que se mostrariam como opções válidas para casos leves e moderados. Foram mencionados ainda aspectos ligados à adesão e à comodidade do uso dos medicamentos de via oral. Além disso, fez-se alusão à segurança dos medicamentos.

Quanto aos efeitos negativos de outras tecnologias para o tratamento da condição clínica em questão, foram mencionados os efeitos adversos – principalmente intolerância gástrica e intestinal, maior risco de fraturas (em especial as atípicas) e sobrecarga renal–, a sua contraindicação no caso de pacientes renais e o platô terapêutico, que vem limitar o tempo em que se pode mantê-los em uso. Destacaram-se também a ocorrência de falha terapêutica, a baixa comodidade de uso dos medicamentos orais e conseqüente menor adesão ao tratamento. Ademais, as respostas assinalaram a limitação (ou mesmo ausência) de ganho de massa óssea. A temática do acesso também se fez notar, mais especificamente com respeito ao alto custo dos medicamentos.

No que tange às duas tecnologias em avaliação, quarenta e duas (80,8%) contribuições referiram ter tido experiência com o denosumabe ou com a teriparatida, ou com ambas. Destas, 33 foram enviadas por profissionais de saúde, seis por cuidador ou responsável e três por pacientes.

No quadro abaixo, é apresentada uma síntese dos principais temas trazidos pelos respondentes em relação à sua experiência com o denosumabe, com a teriparatida ou com ambos.

Quadro 11. Aspectos relacionados à experiência com o denosumabe, teriparatida ou ambos para o tratamento de indivíduos com osteoporose grave e falha terapêutica aos medicamentos disponíveis no SUS.

| | Denosumabe | Teriparatida | Ambos |
|-------------------------------------|--|--|---|
| Resultados positivos e facilidades | <ul style="list-style-type: none"> • Maior comodidade de uso relacionada a uma maior adesão. • Ganho de massa óssea. • Redução de risco de fraturas. • Indicação para pacientes renais. • Segurança do medicamento. | <ul style="list-style-type: none"> • Ganho de massa óssea. • Redução no risco de fraturas. • Melhora na dor pós-fratura. • Indicação para casos graves. • Tolerabilidade. | <ul style="list-style-type: none"> • Ganho de massa óssea. • Redução de risco de fraturas. • Maior comodidade de uso relacionada a uma maior adesão. • Comodidade de uso. • Alternativas no caso de falha terapêutica. • Poucos (ou nenhum) efeitos adversos. • Indicação para pacientes graves e de alto risco. |
| Resultados negativos e dificuldades | <ul style="list-style-type: none"> • Efeito rebote. • Alto custo. • Uso a longo prazo limitado. • Ocorrência de fraturas. | <ul style="list-style-type: none"> • Baixa comodidade de uso. • Alto custo. | <ul style="list-style-type: none"> • Acesso: <ul style="list-style-type: none"> ○ Alto custo. ○ Fornecimento irregular relacionado à interrupção do uso e efeito rebote. • Reação no local de aplicação. • Efeitos adversos. |

Com relação aos aspectos positivos das tecnologias avaliadas, destacam-se os seus benefícios clínicos, sobretudo no que diz respeito ao aumento ou estabilização da massa óssea e à diminuição do risco de fraturas. As contribuições apresentaram também o entendimento de que a comodidade de uso estaria relacionada a uma melhor adesão ao tratamento – em que pese o fato de que a comodidade foi considerada um aspecto negativo da teriparatida, devido à necessidade de aplicações diárias e refrigeração – e que tais tecnologias se apresentariam como opções pertinentes para pacientes graves e no caso de falha terapêutica das opções já disponíveis no SUS. A segurança dos medicamentos também foi um tema a se ressaltar, refletindo-se nas falas sobre o menor número de efeitos adversos, a boa tolerabilidade e a maior segurança para pacientes com insuficiência renal (no caso específico do denosumabe).

Os respondentes também se manifestaram em relação aos aspectos negativos dessas tecnologias. Acerca disso, a dificuldade de acesso devido ao alto custo dos medicamentos e a irregularidade de distribuição foi trazida como um elemento recorrente. No caso específico do denosumabe, destacou-se a ocorrência de efeito rebote devido à interrupção abrupta do uso, que é relacionada pelos participantes aos empecilhos de acesso supracitados.

Em menor escala, falou-se sobre a possibilidade de surgimento de fraturas, reação alérgica no local de aplicação, efeitos adversos e a questão do platô terapêutico do denosumabe, que seria um fator limitante para o seu uso.

Em síntese, pode-se dizer que, na Consulta Pública nº 14/2022, as contribuições ressaltaram os benefícios clínicos das tecnologias avaliadas, a maior comodidade de uso relacionada ao incremento da adesão, o menor número de efeitos

adversos, bem como a importância de disponibilizar essas alternativas terapêuticas no SUS, sobretudo para pacientes com osteoporose grave. Foram também salientados benefícios clínicos de outros medicamentos. Segundo os participantes, eles se mostram como boas alternativas para casos leves e moderados, ainda que sejam de uso menos cômodo (especialmente no caso de medicamentos de uso oral) e que apresentem efeitos adversos e falha terapêutica. Por fim, percebeu-se certa ambivalência em relação à questão da comodidade do uso e sua repercussão na adesão ao tratamento e a questão do acesso ao tratamento como um elemento central das contribuições (Figura 3).

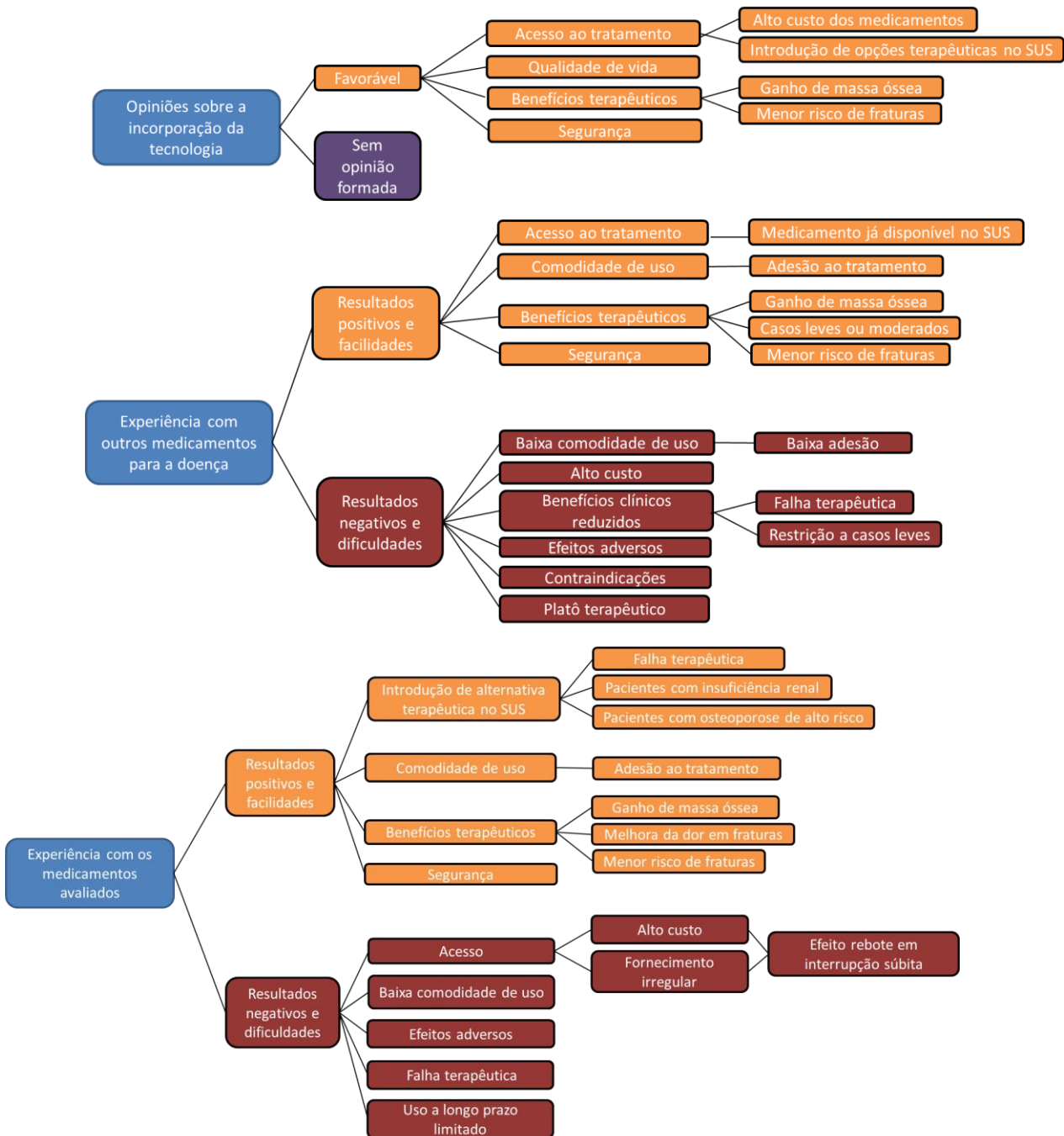


Figura 3. Mapa temático da análise qualitativa das contribuições de experiência ou opinião na Consulta Pública nº 14/2022.

15.3 Avaliação global das contribuições

Após apreciação das contribuições recebidas na Consulta Pública e da apresentação do especialista convidado, o Plenário da Conitec entendeu que houve argumentação suficiente para mudança de entendimento acerca de sua recomendação preliminar sobre a teriparatida, mas não para o denosumabe. Dessa forma, a Comissão passou a recomendar a incorporação da teriparatida e continuou recomendando a não incorporação do denosumabe para a indicação proposta.

16. RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC

Pelo exposto, o Plenário da Conitec, em sua 109ª Reunião Ordinária, no dia 09 de junho de 2022, 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; e a não incorporação do denosumabe para o tratamento de indivíduos com osteoporose grave e falha terapêutica aos medicamentos disponíveis no SUS.

Os membros da Conitec consideraram o benefício clínico e resultados mais favoráveis apresentados com teriparatida na avaliação econômica e análise de impacto orçamentário, mediante redução do preço proposto pelo fabricante. Além disso, ponderou-se para o denosumabe a substancial incerteza clínica dos benefícios para a população avaliada. Por fim, foi assinado o Registro de Deliberação Nº 739/2022.

17. DECISÃO

PORTARIA SCTIE/MS Nº 62, DE 19 DE JULHO DE 2022

Decisão de incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, a 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, e de não incorporar, no âmbito do SUS, o denosumabe para o tratamento de indivíduos com osteoporose grave e falha terapêutica aos medicamentos disponíveis no SUS.

Ref.: 25000.008247/2022-19, 0027876582.

A SECRETÁRIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais, e nos termos dos arts. 20 e 23 do Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, a 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.

Parágrafo único. 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. 2º Não incorporar, no âmbito do SUS, o denosumabe para o tratamento de indivíduos com osteoporose grave e falha terapêutica aos medicamentos disponíveis no SUS.

Parágrafo único. A matéria de que trata o caput desse artigo poderá ser submetida a novo processo de avaliação pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - Conitec, caso sejam apresentados fatos novos que possam alterar o resultado da análise efetuada.

Art. 3º O relatório de recomendação da Conitec sobre essas tecnologias estará disponível no endereço eletrônico: <http://conitec.gov.br/>. Art.

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

SANDRA DE CASTRO BARROS



18. REFERÊNCIAS

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

16. Pinheiro MM, Ciconelli RM, Martini LA, Ferraz MB. Clinical risk factors for osteoporotic fractures in Brazilian women and men: the Brazilian Osteoporosis Study (BRAZOS). *Osteoporos Int*. 2009 Mar;20(3):399–408.
17. Domiciano DS, Machado LG, Lopes JB, Figueiredo CP, Caparbo VF, Takayama L, et al. Incidence and risk factors for osteoporotic vertebral fracture in low-income community-dwelling elderly: a population-based prospective cohort study in Brazil. The São Paulo Ageing & Health (SPAH) Study. *Osteoporos Int*. 2014 Dec;25(12):2805–15.
18. Lopes J, Fung L, Cha C, Gabriel G, Takayama L, Figueiredo C, et al. The impact of asymptomatic vertebral fractures on quality of life in older community-dwelling women: the São Paulo Ageing & Health Study. *Clinics*. 2012 Dec;67(12):1401–6.
19. Silva DMW, Lazaretti-Castro M, Freitas Zerbini CA de, Szejnfeld VL, Eis SR, Borba VZC. Incidence and excess mortality of hip fractures in a predominantly Caucasian population in the South of Brazil. *Arch Osteoporos*. 2019 Dec;14(1):47.
20. World Health Organization. Assessment of fracture risk and its implication to screening for postmenopausal osteoporosis: Technical report series 843. 1994;
21. Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, Reginster J-Y. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int*. 2019 Jan;30(1):3–44.
22. Sheffield U of, WHO WHO. FRAX ®Instrumento de Avaliação do risco de fratura. 2008.
23. Brasil. Portaria nº 224, de 26 de março de 2014 - Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Osteoporose. Brasília - DF: Ministério da Saúde; 2014. p. 22.
24. Cairoli E, Eller-Vainicher C, Ulivieri FM, Zhukouskaya V V., Palmieri S, Morelli V, et al. Factors associated with bisphosphonate treatment failure in postmenopausal women with primary osteoporosis. *Osteoporos Int* [Internet]. 2014 Apr 8;25(4):1401–10. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00198-014-2619-3>
25. Francis RM. Non-response to osteoporosis treatment. *Br Menopause Soc J* [Internet]. 2004 Jun 1;10(2):76–80. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1258/136218004774202409>
26. van Oostwaard M. Osteoporosis and the Nature of Fragility Fracture: An Overview. In 2018. p. 1–13. Available from: http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-76681-2_1
27. Davis S, Simpson E, Hamilton J, James MM-S, Rawdin A, Wong R, et al. Denosumab, raloxifene, romosozumab and teriparatide to prevent osteoporotic fragility fractures: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess (Rockv)* [Internet]. 2020 Jun;24(29):1–314. Available from: <https://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/hta/hta24290>
28. Shoback D, Rosen CJ, Black DM, Cheung AM, Murad MH, Eastell R. Pharmacological Management of Osteoporosis in Postmenopausal Women: An Endocrine Society Guideline Update. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020

- Mar;105(3):587–94.
29. Rosen HN. Denosumab for osteoporosis. UpToDate. 2021.
 30. Amgen Biotecnologia do Brasil Ltda. Bula de medicamento - Denosumabe (Prolia®). 2021.
 31. INPI. Depósito de pedido nacional de Patente: ANTICORPOS COM PERFIS DE GLICANO MODULADOS. 2021.
 32. Eli Lilly do Brasil Ltda. FORTÉO® Colter Pen. São Paulo; 2021. p. 19.
 33. BRASIL. Ministério da Saúde. Banco de Preços - BPS.
 34. CMED. Lista de preços de medicamentos: preço fábrica e preço máximo de venda ao governo. [Internet]. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Secretaria executiva.; 2016 [cited 2016 Apr 1]. Available from: <http://portal.anvisa.gov.br/cmed>
 35. Kendler DL, Roux C, Benhamou CL, Brown JP, Lillstol M, Siddhanti S, et al. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women transitioning from alendronate therapy. *J Bone Miner Res* [Internet]. 2010 Jan;25(1):72–81. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1359/jbmr.090716>
 36. Miller PD, Pannacciulli N, Brown JP, Czerwinski E, Nedergaard BS, Bolognese MA, et al. Denosumab or Zoledronic Acid in Postmenopausal Women With Osteoporosis Previously Treated With Oral Bisphosphonates. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2016 Aug;101(8):3163–70. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article-lookup/doi/10.1210/jc.2016-1801>
 37. Hadji P, Zanchetta JR, Russo L, Recknor CP, Saag KG, McKiernan FE, et al. The effect of teriparatide compared with risedronate on reduction of back pain in postmenopausal women with osteoporotic vertebral fractures. *Osteoporos Int* [Internet]. 2012 Aug 13;23(8):2141–50. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00198-011-1856-y>
 38. Panico A, Lupoli GA, Marciello F, Lupoli R, Cacciapuoti M, Martinelli A, et al. Teriparatide vs. alendronate as a treatment for osteoporosis: changes in biochemical markers of bone turnover, BMD and quality of life. *Med Sci Monit* [Internet]. 2011 Aug;17(8):CR442-448. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21804463>
 39. Caggiari G. Safety and effectiveness of teriparatide vs alendronate in postmenopausal osteoporosis: a prospective non randomized clinical study. *Clin Cases Miner Bone Metab* [Internet]. 2016; Available from: <http://www.ccmbm.com/common/php/portiere.php?ID=d9b9d64cfc7ebe9c023999014534ddb3>
 40. Kendler DL, Marin F, Zerbini CAF, Russo LA, Greenspan SL, Zikan V, et al. Effects of teriparatide and risedronate on new fractures in post-menopausal women with severe osteoporosis (VERO): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. *Lancet* [Internet]. 2018 Jan;391(10117):230–40. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673617321372>
 41. Geusens P, Marin F, Kendler DL, Russo LA, Zerbini CA, Minisola S, et al. Effects of Teriparatide Compared with

- Risedronate on the Risk of Fractures in Subgroups of Postmenopausal Women with Severe Osteoporosis: The VERO Trial. *J Bone Miner Res* [Internet]. 2018 May;33(5):783–94. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jbmr.3384>
42. Stinnett AA, Mullahy J. Net Health Benefits. *Med Decis Mak* [Internet]. 1998 Apr 25;18(2_suppl):S68–80. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0272989X98018002S09>
43. Página Inicial do Cortellis [Internet]. 2021. Available from: www.cortellis.com/intelligence/home.do
44. Página Inicial da Anvisa [Internet]. Available from: portal.anvisa.gov.br/
45. Página Inicial do FDA – Food & Drug Administration [Internet]. Available from: www.fda.gov
46. Página Inicial da EMA – European Medicines Agency [Internet]. Available from: www.ema.europa.eu/en/medicines
47. Página Inicial do NICE – National Institute for Health Excellence [Internet]. Available from: <https://www.nice.org.uk/>
48. Página Inicial do SMC – Scottish Medicines Consortium [Internet]. Available from: <https://www.scottishmedicines.org.uk/>
49. NICE. Denosumab for the prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. 2010;60. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta204/chapter/1-Guidance>
50. SMC. Denosumab (Prolia). 2010;9. Available from: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/denosumab-prolia-fullsubmission-65110/>
51. SMC. Denosumab (Prolia). 2014;1. Available from: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/denosumab-prolia-nonsubmission-101314/>
52. CADTH. DENOSUMAB. 2011;5. Available from: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SF0453_complete_RFA-Prolia_May-25-16_e.pdf
53. PBAC. Denosumab. 2016;6. Available from: <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2016-07/files/denosumab-psd-july-2016.pdf>
54. NICE. Raloxifene and teriparatide for the secondary prevention of osteoporotic fragility fractures in postmenopausal women. 2018;85. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta161/chapter/1-Guidance>
55. SMC. Teriparatide (Forsteo®). 2003;1. Available from: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/teriparatide-forsteo-fullsubmission-7103/>
56. SMC. Teriparatide (Forsteo). 2008;7. Available from: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/teriparatide-forsteo-fullsubmission-49008/>
57. CADTH. TERIPARATIDE ACP SUBMISSION. 2010;5. Available from:

- https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_Forteo-ACP_March-17-2010.pdf
58. PBAC. Teriparatide. 2021;8. Available from: <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2021-03/files/teriparatide-psd-mar-2021.pdf>
59. Nevitt MC, Johnell O, Black DM, Ensrud K, Genant HK, Cummings SR, et al. Bone mineral density predicts non-spine fractures in very elderly women. *Osteoporos Int* [Internet]. 1994 Nov;4(6):325–31. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/BF01622192>
60. Blackburn TD, Howard DB, Leib ES. Utility of Spine Bone Mineral Density in Fracture Prediction Within FRAX. *J Clin Densitom* [Internet]. 2013 Jan;16(1):81–6. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1094695012001254>
61. Kanis JA, Borgstrom F, De Laet C, Johansson H, Johnell O, Jonsson B, et al. Assessment of fracture risk. *Osteoporos Int* [Internet]. 2005 Jun 23;16(6):581–9. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00198-004-1780-5>
62. Ding, L. L., Wen, F., Wang, H., Wang, D. H., Liu, Q., Mo, Y. X., Tan, X., Qiu, M., & Hu, J. X. (2020). Osteoporosis drugs for prevention of clinical fracture in white postmenopausal women: a network meta-analysis of survival data. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*, 31(5), 961–971. <https://doi.org/10.1007/s00198-019-05183-4>
63. Saito T, Sterbenz JM, Malay S, et al. Effectiveness of anti-osteoporotic drugs to prevent secondary fragility fractures: systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int* 2017; 28: 3289–3300.

Parecer Técnico-Científico

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

Brasília- DF
Dezembro de 2021

1. APRESENTAÇÃO

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

2. DECLARAÇÃO DE CONFLITOS DE INTERESSE

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

3. RESUMO EXECUTIVO

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

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

Tecnologias: Denosumabe e teriparatida.

Comparadores: Alendronato, pamidronato, raloxifeno e risedronato.

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

Síntese das evidências e qualidade da evidência (GRADE): Para o desfecho primário, número de pacientes com ao menos uma nova fratura vertebral, **teriparatida** reduziu em 54% o risco de nova fratura vertebral comparado a risedronato (baixa qualidade da evidência) e a evidência foi inconclusiva para comparação com alendronato (muito baixa qualidade da evidência). Vale salientar que o **denosumabe** não foi avaliado para os desfechos número de pacientes com ao menos uma nova fratura vertebral, número de pacientes com ao menos uma nova fratura não vertebral, número de pacientes com descontinuação de tratamento por evento adverso e número de pacientes com ao menos um evento adverso grave. Nos desfechos secundários relacionados à mudança percentual da DMO em coluna lombar, colo femoral e quadril total, **denosumabe** (baixa qualidade da evidência) e **teriparatida** (baixa a moderada qualidade da evidência) foram melhores que alendronato e risedronato (aumento da DMO maior que o comparador em 1,0% a 8,6%) e para outros desfechos secundários relacionados a fraturas foram similares aos seus alendronato e risedronato.

Denosumabe e **teriparatida** só puderam ser avaliados entre si para o desfecho intermediário, DMO, mostrando superioridade de **teriparatida** (aumento da DMO 2,2% a 7,4% maior) (moderada qualidade da evidência). Dessa forma, a evidência atual sugere que **teriparatida** seja mais eficaz do que o **denosumabe**. Adicionalmente, o **denosumabe** não possui estudos que avaliaram os desfechos primários de eficácia/efetividade. Em relação aos desfechos de segurança, a **teriparatida** e o **denosumabe** não parecem aumentar o número de pacientes com qualquer evento adverso e com evento adverso grave (alta qualidade da evidência) na comparação com alendronato, risedronato (opções disponíveis no SUS) e ácido zoledrônico (opção sendo avaliada para incorporação). Na ausência de evidência com desfechos primários para **denosumabe**, o conjunto de evidência atual sugere maior benefício no uso de **teriparatida**,

porém para desfechos secundários (moderada qualidade da evidência). Com relação ao risco de viés, foi identificado predomínio de 'algumas preocupações' para os ECR e grave risco de viés para o estudo coorte comparativo.

4. CONTEXTO

4.1 Objetivo do Parecer Técnico-Científico

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

4.2 Motivação para a elaboração do Parecer Técnico-Científico

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

5. MÉTODOS

5.1 Pergunta de pesquisa

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

Para aumentar a transparência e consistência do PTC, apresentamos a pergunta segundo o acrônimo PICOS no **Quadro 12**.

Quadro 12. Pergunta PICOS (paciente, intervenção, comparação, *outcomes* [desfecho] e *study types* [tipos de estudos]).

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

Secundários:

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

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

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

5.2 Critérios de elegibilidade

População

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

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

Intervenção

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

Comparadores

Os comparadores avaliados neste PTC são os bifosfonatos (i.e., ácido zoledrônico, alendronato, risedronato e pamidronato) e raloxifeno; bem como os próprios medicamentos considerados para incorporação alvos deste PTC, **denosumabe** e **teriparatida**, uma vez que estes podem ser comparados entre si. Ácido zoledrônico, apesar de não estar disponível no SUS para tratamento de osteoporose atualmente, está sendo avaliado neste PTC como comparador, pois será avaliado para incorporação, considerando relatório específico.

Desfechos

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

Primários:

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

Secundários:

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

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

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

Tipos de estudo

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

5.2 Fontes de informações e estratégias de busca

Termos de busca e bases de dados

Com base na pergunta PICO estruturada acima, foi realizada uma busca em maio de 2021 nas seguintes plataformas: PubMed, EMBASE e *The Cochrane Library*. Para validação da estratégia de busca, uma busca no Epistemonikos foi realizada visando a identificação de potenciais revisões sistemáticas não recuperadas nas bases principais e estudos primários recuperados por essas revisões. O quadro 13 a seguir detalha as estratégias de busca efetuadas em cada plataforma.

Quadro 13. Estratégia de busca nas plataformas consultadas em maio de 2021.

| Plataformas de busca | Estratégia de busca |
|----------------------|---------------------|
|----------------------|---------------------|

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

Fonte: Elaboração própria.

5.3 Seleção de estudos

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

5.4 Extração de dados

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

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

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

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

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

5.5 Avaliação do risco de viés

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

5.6 Síntese e análise dos dados

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

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

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

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

5.7 Avaliação da qualidade da evidência

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

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

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

Desfechos:

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

Comparações:

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

6. RESULTADOS

6.1 Estudos selecionados

Foram recuperadas 5.825 publicações nas bases de dados consultadas, restando 5.621 após remoção de duplicatas identificadas eletronicamente. Durante a seleção, 5.071 registros foram considerados irrelevantes na triagem e 543 foram excluídos na etapa de leitura na íntegra, o que pode ser observado na figura abaixo. Estudos excluídos na elegibilidade, com os motivos, são apresentados ao final do PTC.

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

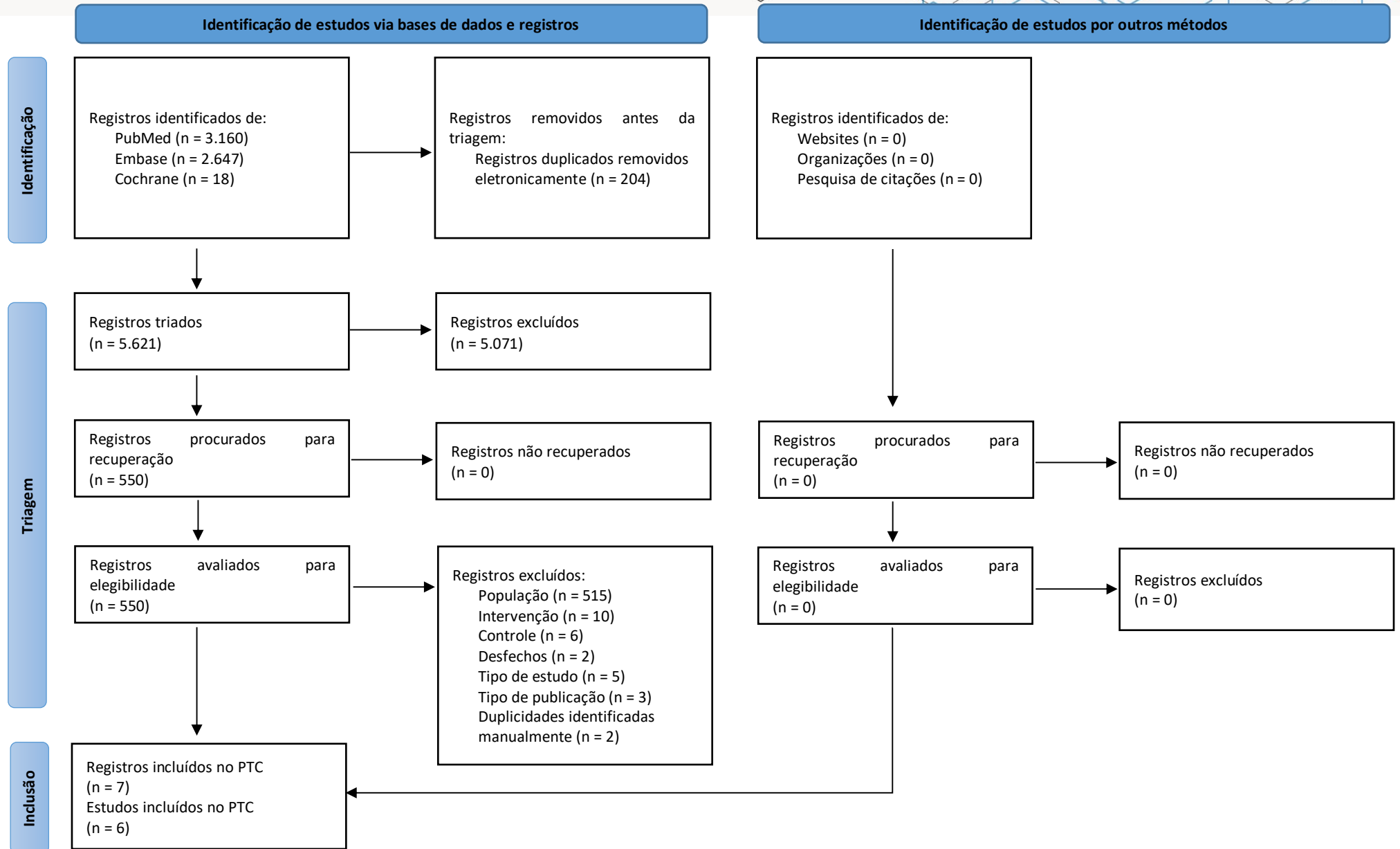


Figura 4. Fluxograma de seleção dos estudos.

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

6.2 Caracterização dos estudos incluídos

Foram identificados seis ECR e um estudo coorte publicados entre 2010 e 2018. Destaca-se que apesar de não ter sido critério de inclusão deste PTC, todos os estudos identificados foram avaliados em mulheres, sendo a maioria ($n = 4$) em pós-menopausa. O valor de T-score foi utilizado por todos os estudos para definição de osteoporose, variando de -1,5 a -2,5. O tempo de acompanhamento dos estudos variou de 12 a 24 meses. Com relação às características das alternativas comparadas, destaca-se que apenas alendronato foi avaliado em posologias diferentes entre os estudos (10 mg por dia ou 70 mg por semana) e que todos os estudos realizaram cointervenção com suplementação de cálcio e vitamina D (Quadro 14).

Com relação aos participantes, foram incluídas 3.653 mulheres (mediana 287 mulheres por estudo, IIQ 180-353), com idades médias variando de 60 a 72 anos; densidades minerais ósseas médias (T score) de coluna lombar variando de -2,2 a -4,0, de colo femoral variando de -2,2 a -3,3 e de quadril total variando de -1,9 a -2,1. Três estudos incluíram 54% a 100% dos participantes com ao menos duas fraturas vertebrais prévias ou prevalentes e todos os estudos incluíram participantes com uso prévio de terapia para osteoporose (71% a 100% dos participantes) (**Quadro 15**).

Quadro 14. Caracterização dos estudos selecionados pela busca estruturada, em ordem decrescente de publicação.

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

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

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

Quadro 15. Caracterização dos participantes incluídos nos estudos, segundo alternativa avaliada e em ordem decrescente de publicação.

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

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

6.3 Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos

6.3.1 Ensaios clínicos randomizados

Para desfechos de eficácia, as avaliações resultaram em ‘algumas preocupações’ (6 de 9 avaliações) seguido por ‘alto risco de viés’ (3 de 9 avaliações) quanto ao risco de viés geral devido à: i) ausência de informação quanto ao método de sigilo de alocação adotado, ii) ausência de cegamento de participantes e ausência de informação de desvios da intervenção pretendida, iii) ausência de uma análise por ITT; e iv) ausência de citação de um protocolo registrado *a priori* para avaliação de potencial reporte seletivo de resultados. Os domínios em que a maioria das avaliações foram de ‘baixo risco de viés’ foram os relativos a desfechos incompletos e mensuração de desfecho. ‘Baixo risco de viés’ na avaliação geral foi identificado apenas para avaliações dos desfechos de segurança (3 de 4 avaliações), seguido por ‘Algumas preocupações’ (1 de 4 avaliações) (Figura 5). Os motivos para cada avaliação podem ser consultados mediante solicitação do arquivo aos autores deste PTC.

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

Figura 5. Risco de viés por estudo e desfecho.

D: domínio; DMO: densidade mineral óssea.

6.3.2 Coorte comparativa

O estudo do tipo coorte comparativa apresentou grave risco de viés, tendo em vista ausência de reporte de uma análise para ajuste de variáveis de confusão como, por exemplo, idade, densidade mineral óssea, número de fraturas prevalentes, índice de massa corporal, entre outros parâmetros. Demais domínios foram avaliados como de baixo risco de viés ou ‘sem informação’. Importante destacar que se trata de um estudo publicado em 2016, mesmo ano em que a ROBINS-I foi divulgada e, portanto, é esperado que estudos até essa data não reportassem todas as informações necessárias para avaliação do risco de viés de estudos não randomizados (**Quadro 16**).

Quadro 16. Avaliação dos estudos observacionais, segundo a ROBINS-I.

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

6.4 Síntese dos resultados dos desfechos avaliados

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

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

6.4.1 Fraturas

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

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

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

Esses achados são confirmados nas meta-análises em rede (Figura 6) que adicionalmente mostram similaridade de risedronato em relação a alendronato (Figura 7). Análises de inconsistências não foram possíveis para nenhum par.

Tabela 26. Resultados para desfechos relativos a fraturas osteoporóticas.

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

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

a – RR foi calculado pelos autores do PTC;

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

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

d – Único estudo não randomizado incluído no PTC.

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

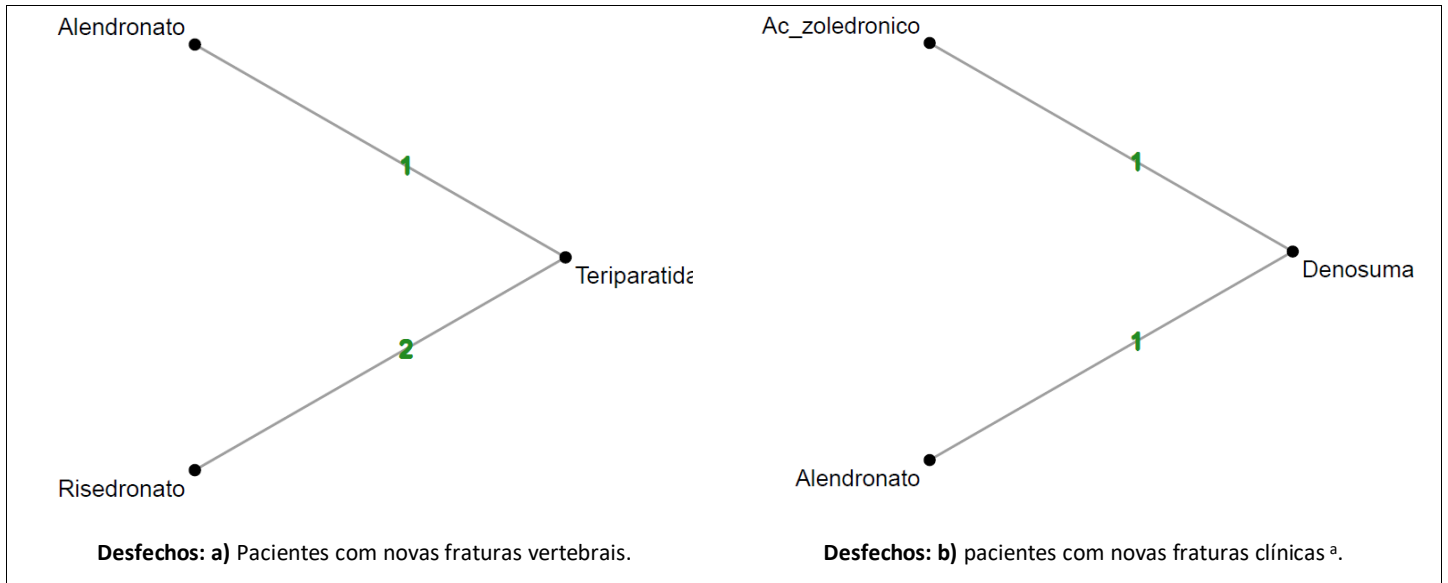


Figura 6. Diagramas das meta-análises em rede para desfechos relativos à fratura osteoporótica.

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

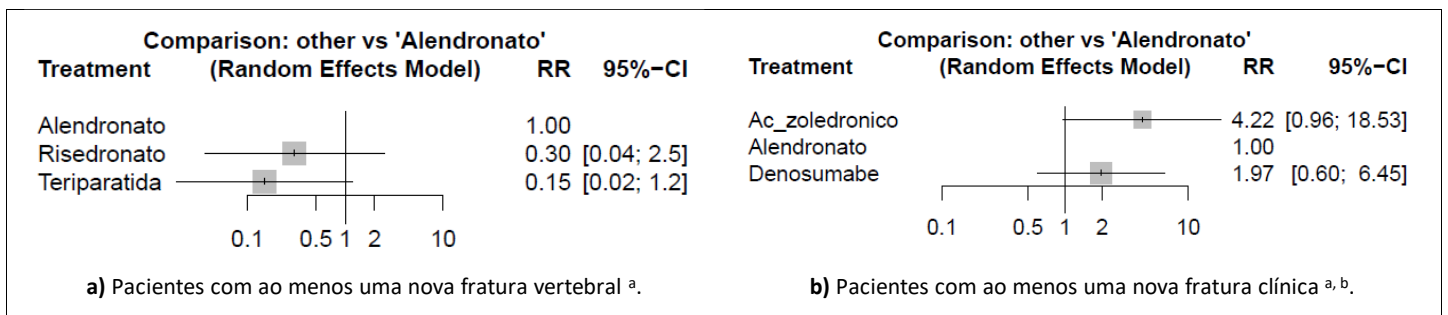


Figura 7. Forest plots das meta-análises em rede para desfechos relativos à fratura osteoporótica.

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

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

Tabela 27. Meta-análises diretas da comparação entre **teriparatida** e risedronato.

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

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

6.4.2 Segurança

Na tabela a seguir é possível observar que tanto **denosumabe**, quanto **teriparatida** são similares a ácido zoledrônico, alendronato e risedronato, independentemente do desfecho de segurança considerado e *time-point*. Esses achados são confirmados nas meta-análises em rede (Figura 8 e Figura 9) de **denosumabe**, ácido zoledrônico e alendronato, bem como nas meta-análises diretas de **teriparatida** e risedronato (Tabela 28). Não foi possível comparar

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

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

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

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

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

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

Tabela 28. Resultados para desfechos relativos à segurança.

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

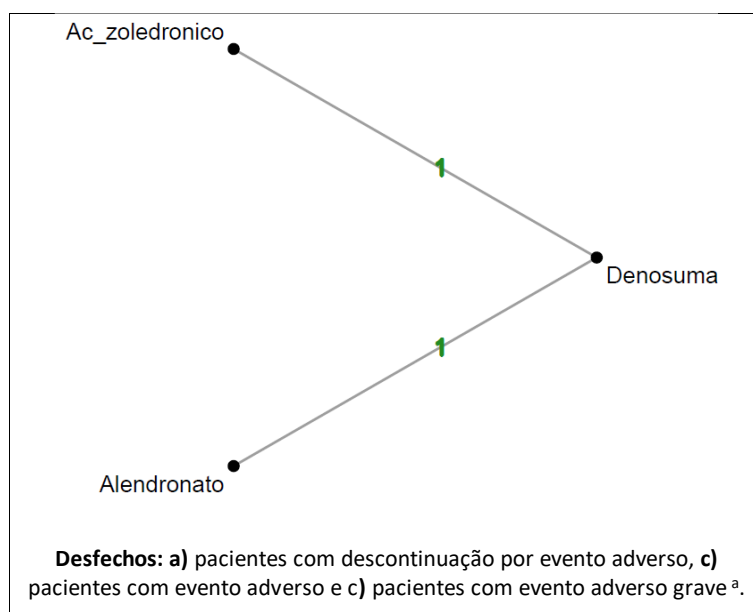
Legenda: pts: pacientes; n ou N: número; NR: não reportado.

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

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

c – Único estudo não randomizado incluído no PTC;

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


Figura 8. Diagramas das meta-análises em rede para desfechos relativos à segurança.

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

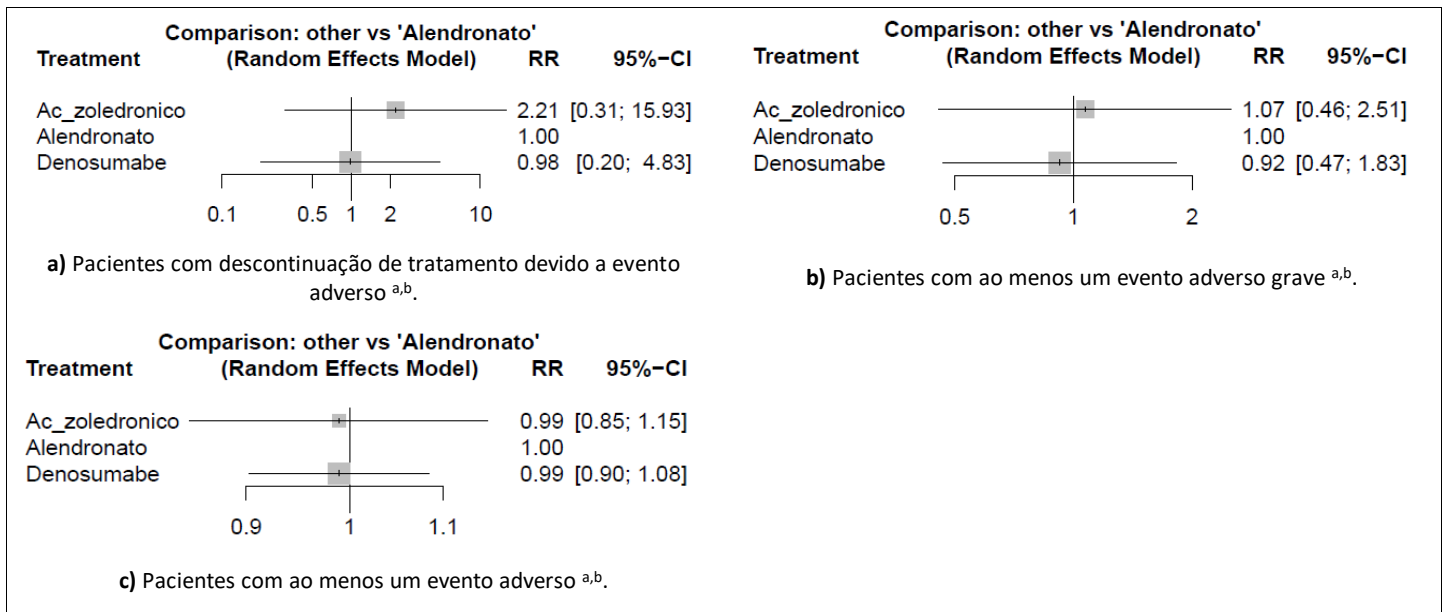


Figura 9. Forest plots das meta-análises em rede para desfechos relativos à segurança.

- a – Demais pares com RR não mostrados sugerem similaridade;
- b - Ácido zoledrônico indisponível no SUS, mas em avaliação para incorporação.

Tabela 29. Meta-análises diretas da comparação entre **teriparatida** e risedronato.

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

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

6.4.3 Mudança da densidade mineral óssea

Na tabela a seguir, é possível observar que tanto **denosumabe**, quanto **teriparatida** apresentaram maiores aumentos do que ácido zoledrônico, alendronato e risedronato, especialmente para DMO em coluna lombar e colo femoral. Esses achados são confirmados nas meta-análises em rede (Figura 10) que adicionalmente mostram similaridade (colo femoral e quadril total) ou inferioridade (coluna lombar) do ácido zoledrônico em relação a alendronato; superioridade de **denosumabe**, risedronato e **teriparatida** em relação ao alendronato, independentemente do sítio avaliado; e superioridade de **teriparatida** em relação a **denosumabe** para DMO em colo femoral e coluna lombar (Figura 11). Análises de inconsistências entre estimativas diretas e indiretas não foram possíveis para nenhum par pela ausência de circuitos fechados.

Tabela 30. Resultados para desfechos relativos à mudança da densidade mineral óssea (T-score).

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

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

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

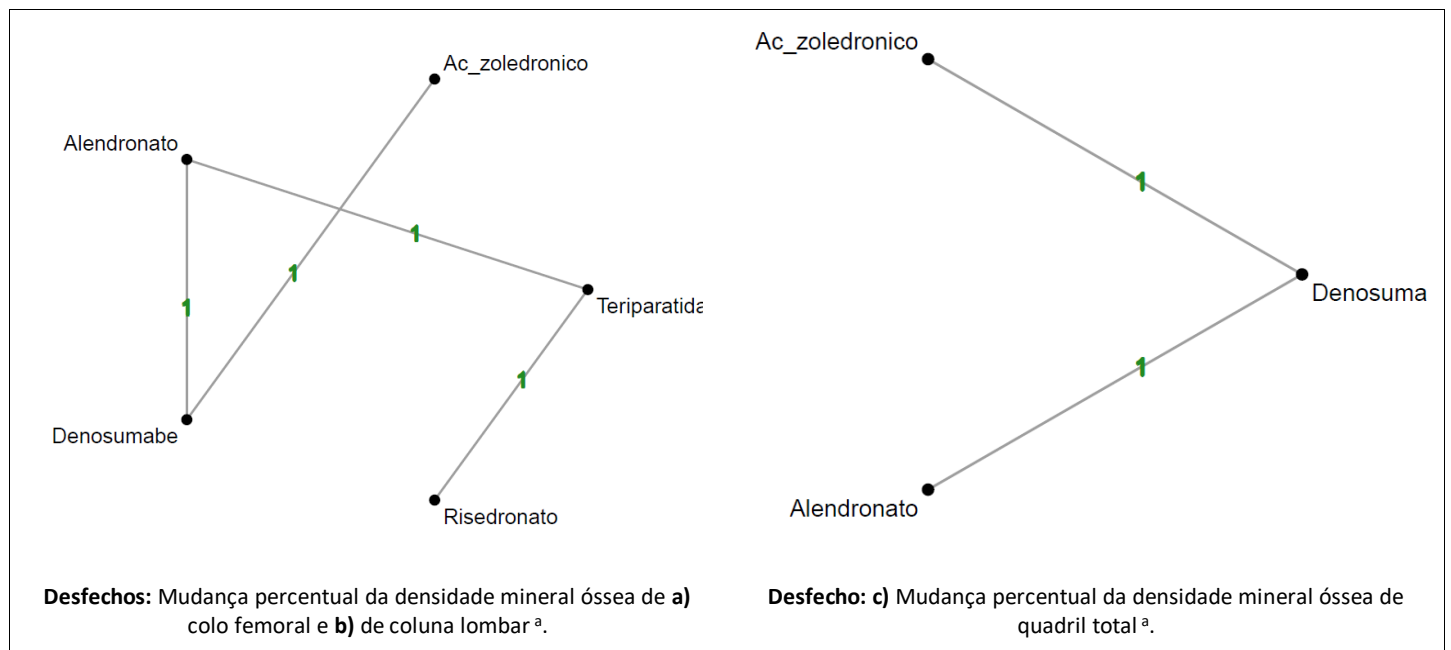


Figura 10. Diagramas das meta-análises em rede para desfechos relativos à densidade mineral óssea.

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

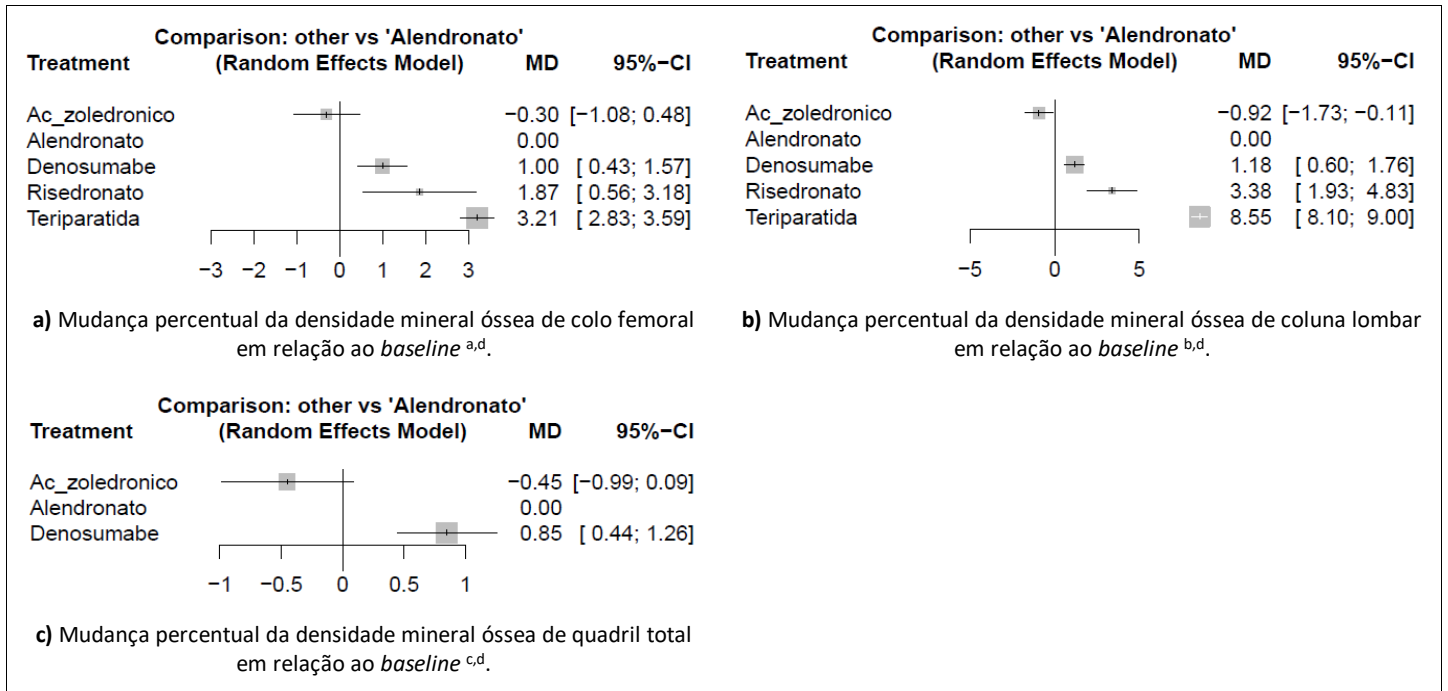


Figura 11. Forest plots das meta-análises em rede de desfechos relativos à densidade mineral óssea.

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

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

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

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

6.5 Avaliação da qualidade da evidência

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

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

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

A avaliação da qualidade da evidência do único estudo não randomizado, o estudo coorte comparativa, não foi representada formalmente no quadro 17, pela sua limitada importância, já que apenas uma comparação foi realizada (**teriparatida** versus alendronato) e nenhum dos desfechos reportados foi primário (pacientes com nova fratura não vertebral, pacientes com evento adverso e mudança percentual em DMO [T-score] - Coluna lombar). Assim, aplicando a ferramenta GRADE, todos os desfechos apresentariam uma qualidade da evidência 'baixa', no melhor cenário, pela presença de 'alto risco de viés' e 'imprecisão' nos resultados.

Quadro 17. Avaliação da qualidade da evidência (adaptado da ferramenta GRADE).

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

| | | | | | | | | |
|---|--------------|--------------------|----------------|----------------|--------------------|----------------|----------------|--|
| | | | | | | | | comparação com alendronato (p=0,86) |
| Teriparatida vs alendronato | 0 (0) | Sem informação | Sem informação | Sem informação | Sem informação | Sem informação | Sem informação | Sem informação |
| Denosumabe vs risedronato | 0 (0) | Sem informação | Sem informação | Sem informação | Sem informação | Sem informação | Sem informação | Sem informação |
| Teriparatida vs alendronato | 2070 (2 ECR) | Não grave | Não grave | Não grave | Não grave | Nenhum | ⊕⊕⊕⊕ ALTA | Teriparatida não provê prejuízo adicional na comparação com risedronato (RR 1,01 (IC 95% 0,10; 10,46)) |
| Denosumabe vs teriparatida | 0 (0) | Sem informação | Sem informação | Sem informação | Sem informação | Sem informação | Sem informação | Sem informação |
| Mudança da densidade mineral óssea percentual de colo femoral (desfecho secundário) | | | | | | | | |
| Denosumabe vs alendronato | 1932 (4 ECR) | Grave ^a | não grave | não grave | grave ^b | Nenhum | ⊕⊕○○ BAIXA | Denosumabe aumenta a densidade mineral óssea em 1,0% a mais na comparação com alendronato (MD 1,0 (IC 95% 0,43; 1,57)) |
| Teriparatida vs alendronato | 1932 (4 ECR) | Grave ^a | não grave | não grave | não grave | Nenhum | ⊕⊕⊕○ MODERADA | Teriparatida aumenta a densidade mineral óssea em 3,21% a mais na comparação com alendronato (MD 3,21 (IC 95% 2,83; 3,59)) |
| Denosumabe vs risedronato | 1932 (4 ECR) | Grave ^a | não grave | não grave | grave ^b | Nenhum | ⊕⊕○○ BAIXA | Denosumabe é similar a risedronato, podendo apresentar aumento maior (0,56%) ou menor (-2,30%) que risedronato (MD -0,87 (IC 95% -32,30; 0,56)) |
| Teriparatida vs risedronato | 1932 (4 ECR) | Grave ^a | não grave | não grave | grave ^b | Nenhum | ⊕⊕○○ BAIXA | Teriparatida aumenta a densidade mineral óssea em 1,34% a mais na comparação com risedronato (MD 1,34 (IC 95% 0,08; 2,60)) |
| Denosumabe vs teriparatida | 1932 (4 ECR) | Grave ^a | Não grave | Não grave | Não grave | Nenhum | ⊕⊕⊕○ MODERADA | Teriparatida aumenta a densidade mineral óssea em 2,21% a mais na comparação com denosumabe (MD 2,21 (IC 95% 1,53; 2,89)) |
| Mudança da densidade mineral óssea percentual de coluna lombar (desfecho secundário) | | | | | | | | |
| Denosumabe vs alendronato | 1932 (4 ECR) | Grave ^a | não grave | não grave | grave ^b | Nenhum | ⊕⊕○○ BAIXA | Denosumabe aumenta a densidade mineral óssea em 1,18% a mais na comparação com alendronato (MD 1,18 (IC 95% 0,60; 1,76)) |
| Teriparatida vs alendronato | 1932 (4 ECR) | Grave ^a | não grave | não grave | não grave | Nenhum | ⊕⊕⊕○ MODERADA | Teriparatida aumenta a densidade mineral óssea em 8,55% a mais na comparação com alendronato (MD 8,55 (IC 95% 8,10; 9,00)) |
| Denosumabe vs risedronato | 1932 (4 ECR) | Grave ^a | não grave | não grave | grave ^b | Nenhum | ⊕⊕○○ BAIXA | Denosumabe aumenta a densidade mineral óssea em 2,2% a menos que risedronato (MD -2,20 (IC 95% -3,76; -0,64)) |
| Teriparatida vs risedronato | 1932 (4 ECR) | Grave ^a | não grave | não grave | grave ^b | Nenhum | ⊕⊕○○ BAIXA | Teriparatida aumenta a densidade mineral óssea em 5,17% a mais na comparação com risedronato (MD 5,17 (IC 95% 3,79; 6,55)) |
| Denosumabe vs teriparatida | 1932 (4 ECR) | Grave ^a | Não grave | Não grave | Não grave | Nenhum | ⊕⊕⊕○ MODERADA | Teriparatida aumenta a densidade mineral óssea em 7,4% a mais na comparação com denosumabe (MD 7,37 (IC 95% 6,64; 8,10)) |

Explicações

- a. Algumas preocupações para domínios relativos à randomização, desvio da intervenção pretendida e reporte seletivo de resultado.
 - b. Similaridade estatística entre comparadores.
 - c. Algumas preocupações devido a problemas nos domínios relativos à randomização, desvio da intervenção pretendida e reporte seletivo de resultado.
- ECR:** ensaio clínico randomizado; **IC:** intervalo de confiança; **MD:** diferença média; **RR:** risco relativo.

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

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

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

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

Adesão terapêutica e conveniência não foram desfechos considerados prioritários pelos especialistas consultados para compor a pergunta norteadora deste PTC, entretanto podem ser critérios com potencial impacto na efetividade (i.e., evidência de mundo real) uma vez que **teriparatida** é administrada por via subcutânea, diariamente; enquanto **denosumabe** é administrado também por via subcutânea, mas a cada seis meses. Em estudo de Kendler 2017 (6), uma

proporção semelhante de pacientes em cada grupo foi considerada aderente ao tratamento (72% no grupo da **teriparatida** e 72% no grupo do risedronato), enquanto o cumprimento médio foi de 96% no grupo da **teriparatida** e 97% no grupo do risedronato. Em estudo de Kendler 2010 (22) foi reportado que o cumprimento no grupo **denosumabe** foi de 94% e de pelo menos 80% no grupo alendronato.

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

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

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. Assessment of fracture risk and its implication to screening for postmenopausal osteoporosis: Technical report series 843. 1994;
2. National Osteoporosis Guideline Group. Clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis. 2019.
3. Nevitt MC, Johnell O, Black DM, Ensrud K, Genant HK, Cummings SR, et al. Bone mineral density predicts non-spine fractures in very elderly women. *Osteoporos Int* [Internet]. 1994 Nov;4(6):325–31. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/BF01622192>
4. Blackburn TD, Howard DB, Leib ES. Utility of Spine Bone Mineral Density in Fracture Prediction Within FRAX. *J Clin Densitom* [Internet]. 2013 Jan;16(1):81–6. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1094695012001254>
5. Kanis JA, Borgstrom F, De Laet C, Johansson H, Johnell O, Jonsson B, et al. Assessment of fracture risk. *Osteoporos Int* [Internet]. 2005 Jun 23;16(6):581–9. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00198-004-1780-5>

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

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

Estudos excluídos na elegibilidade com os motivos

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

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

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

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

| | | |
|--------------------|---|---------------------------|
| Echt | A Systematic Review of Treatment Strategies for the Prevention of Junctional Complications After Long-Segment Fusions in the Osteoporotic Spine | População |
| Egerdie | A responder analysis of the effects of denosumab on bone mineral density in men with prostate cancer receiving androgen deprivation therapy | População |
| Ettinger | Differential effects of teriparatide on BMD after treatment with raloxifene or alendronate | População; tipo de estudo |
| Fan | Comparison between teriparatide and bisphosphonates for improving bone mineral density in postmenopausal osteoporosis patients: A meta-analysis | População |
| Fatima | Assessment of the efficacy of teriparatide treatment for osteoporosis on lumbar fusion surgery outcomes: a systematic review and meta-analysis | População; desfecho |
| Ferrari | Further reductions in nonvertebral fracture rate with long-term denosumab treatment in the FREEDOM open-label extension and influence of hip bone mineral density after 3 years | População |
| Ferrari | Ten-year continued nonvertebral fracture reduction in postmenopausal osteoporosis with denosumab treatment | População |
| Ferrari | Ten-year continued nonvertebral fracture reduction in postmenopausal osteoporosis with denosumab treatment | População |
| Ferrari | Further Nonvertebral Fracture Reduction Beyond 3 Years for Up to 10 Years of Denosumab Treatment | População |
| Ferrari | Denosumab in postmenopausal women with osteoporosis and diabetes: Subgroup analysis of FREEDOM and FREEDOM extension | População |
| Ferrari | Favorable skeletal benefit/risk of long-term denosumab therapy: A virtual-twin analysis of fractures prevented relative to skeletal safety events observed | População |
| Ferrieres | No impact of anti-Rank ligand and PTH analogs on cardiovascular risk in postmenopausal osteoporosis: a systematic literature review and meta-analysis | População |
| Finkelstein | Effects of teriparatide, alendronate, or both in women with postmenopausal osteoporosis | População |
| Fitzpatrick | Ronacaleret, a calcium-sensing receptor antagonist, increases trabecular but not cortical BMD by QCT in postmenopausal women | População |
| Fitzpatrick | Abaloparatide-SC significantly reduces vertebral and nonvertebral fractures and increases bone mineral density regardless of baseline risk: Results from the active phase 3 clinical trial | População |
| Fitzpatrick | Effects of abaloparatide on major osteoporotic fracture incidence in postmenopausal women with osteoporosis - Results of the Phase 3 ACTIVE trial | População |
| Fontalis | Safety and efficacy of denosumab in osteoporotic patients previously treated with other medications: a systematic review and meta-analysis | População |
| Freemantle | Results of indirect and mixed treatment comparison of fracture efficacy for osteoporosis treatments: a meta-analysis | População |
| Fujita | Once-Weekly Injection of Low-Dose Teriparatide (28.2Å ¼g) Reduced the Risk of Vertebral Fracture in Patients with Primary Osteoporosis | População |
| Galesanu | Biological therapy or bisphosphonates in postmenopausal women with osteoporosis? | População |
| Galesanu | Bisphosphonates or biological therapy in postmenopausal women with osteoporosis? What is the best? | População |
| Galesanu | Denosumab vs. zoledronic acid in treatment of osteoporosis in postmeno-pausal women | População |
| Gallacher | Impact of treatments for postmenopausal osteoporosis (bisphosphonates, parathyroid hormone, strontium ranelate, and denosumab) on bone quality: a systematic review | População; desfecho |
| Gallagher | Teriparatide reduces the fracture risk associated with increasing number and severity of osteoporotic fractures | População |
| Gallagher | Response rate of bone mineral density to teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis | População |
| Gates | Review of osteoporosis pharmacotherapy for geriatric patients | População; tipo de estudo |
| Genant | Hip QCT results from the freedom trial: Evidence for positive BMD/BMC changes in integral, trabecular, and cortical bone with denosumab | População |
| Genant | Denosumab treatment results in significant trabecular and cortical bone improvements at the hip as assessed by QCT | População |
| Genant | The effects of teriparatide on the incidence of back pain in postmenopausal women with osteoporosis | População; desfecho |
| Genant | Improvements in hip trabecular, subcortical, and cortical density and mass in postmenopausal women with osteoporosis treated with denosumab | População |
| Genant | Reduction in vertebral fracture risk in teriparatide-treated postmenopausal women as assessed by spinal deformity index | População |
| Genant | Denosumab increases total, trabecular, and cortical estimated hip and spine strength in postmenopausal women with osteoporosis | População |
| Geusens | Distribution of Prevalent and Incident Vertebral Fractures and Their Association with Bone Mineral Density in Postmenopausal Women in the Teriparatide Versus Risedronate VERO Clinical Trial | População |
| Geusens | Effects of Teriparatide Compared with Risedronate on the Risk of Fractures in Subgroups of Postmenopausal Women with Severe Osteoporosis: The VERO Trial | População |
| Geusens | Teriparatide compared with risedronate and the risk of fractures in subgroups of postmenopausal women with severe osteoporosis: The VERO Trial | População |
| Gimbel | P50. Effect of systemic teriparatide (PTH1-34) versus placebo on bone mineral density (BMD) after lumbar spinal arthrodesis | População; desfecho |
| Gluer | Comparative effects of teriparatide and risedronate in glucocorticoid-induced osteoporosis in men: 18-month results of the EuroGIOPs trial | População |
| Gluer | Teriparatide and risedronate in glucocorticoid-induced osteoporosis in men: 18-month results of the EuroGIOPs trial | População |

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

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

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

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

| | | |
|------------------|---|--|
| Miller | A meta-analysis of 4 clinical trials of denosumab (DMAB) compared with bisphosphonates (BPS) in postmenopausal women previously treated with oral bisphosphonates (OBPS) | População |
| Miller | Efficacy and safety of denosumab vs. bisphosphonates in postmenopausal women previously treated with oral bisphosphonates | População |
| Miller | Teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis and mild or moderate renal impairment | População |
| Miller | Longterm reduction of back pain risk in women with osteoporosis treated with teriparatide compared with alendronate | População |
| Minne | Bone density after teriparatide in patients with or without prior antiresorptive treatment: one-year results from the EUROFORS study | População |
| Misof | Effect of daily or cyclical teriparatide treatment on bone matrix mineralization in postmenopausal osteoporotic women on prior and ongoing therapy with alendronate | População |
| Miyakoshi | Healing of bisphosphonate-associated atypical femoral fractures in patients with osteoporosis: a comparison between treatment with and without teriparatide | Desfecho |
| Miyakoshi | Comparison of the Effects of Native Vitamin D and Eldecalcitol on Muscular Strength and Dynamic Balance in Patients with Postmenopausal Osteoporosis | População |
| Miyaoka | Effects of denosumab as compared with parathyroidectomy regarding calcium, renal, and bone involvement in osteoporotic patients with primary hyperparathyroidism | População |
| Miyashita | Bone modifying agents for bone loss in patients with aromatase inhibitor as adjuvant treatment for breast cancer; insights from a network meta-analysis | População |
| Miyauchi | One year of romosozumab followed by two years of denosumab maintains fracture risk reduction: Analysis for the Japanese population of phase 3 FRAME extension | População; intervenção; controle |
| Miyauchi | Increased bone mineral density for 1 st year of romosozumab, vs placebo, followed by 2 nd years of denosumab in the Japanese subgroup of the pivotal FRAME trial and extension | População; intervenção; controle |
| Miyauchi | Romosozumab followed by denosumab in Japanese women with high fracture risk in the FRAME trial | População; intervenção; controle |
| Miyauchi | Effect of teriparatide on bone mineral density and biochemical markers in Japanese women with postmenopausal osteoporosis: a 6-month dose-response study | População |
| Miyauchi | Effects of teriparatide on bone mineral density and bone turnover markers in Japanese subjects with osteoporosis at high risk of fracture in a 24-month clinical study: 12-month, randomized, placebo-controlled, double-blind and 12-month open-label phases | População |
| Mok | Denosumab versus alendronate in long-term glucocorticoid users: A 12-month randomized controlled trial | População |
| Mok | Denosumab for long-term glucocorticoid users who have inadequate response to the bisphosphonates: A 12-month randomized control trial | População |
| Mok | Denosumab for patients receiving long-term glucocorticoids who do not have adequate response to bisphosphonate treatment: A randomized controlled trial | População |
| Mok | Denosumab versus Oral Bisphosphonate for Osteoporosis in Longterm Glucocorticoid Users: A 12-month Randomized Controlled Trial | População |
| Mok | Switching of oral bisphosphonates to denosumab in chronic glucocorticoid users: a 12-month randomized controlled trial | População |
| Monov | Denosumab in patients with chronic kidney diseases | População |
| Moon | Effects of Teriparatide on Treatment Outcomes in Osteoporotic Hip and Pelvic Bone Fractures: Meta-analysis and Systematic Review of Randomized Controlled Trials | População |
| Morales | Teriparatide use among postmenopausal women: A meta-analysis | População |
| Moreira | Effects of abaloparatide-SC (BA058) on bone histology and histomorphometry: The ACTIVE phase 3 trial | População; desfecho |
| Morita | Effect of switching administration of alendronate after teriparatide for the prevention of BMD loss around the implant after total hip arthroplasty, 2-year follow-up: a randomized controlled trial | População |
| Muhammad | Role of alendronate/teriparatide in steroid induced osteoporosis in developing country | População |
| Murad | Clinical review. Comparative effectiveness of drug treatments to prevent fragility fractures: a systematic review and network meta-analysis | População |
| Nakamura | Effects of denosumab on fracture risk in japanese patients with osteoporosis-results of 2-year data from the denosumab fracture intervention randomized placebo controlled trial (DIRECT) | População |
| Nakamura | Clinical Trials Express: fracture risk reduction with denosumab in Japanese postmenopausal women and men with osteoporosis: denosumab fracture intervention randomized placebo controlled trial (DIRECT) | População |
| Nakamura | Dose-response study of denosumab on bone mineral density and bone turnover markers in Japanese postmenopausal women with osteoporosis | População |
| Nakamura | Randomized Teriparatide [human parathyroid hormone (PTH) 1-34] Once-Weekly Efficacy Research (TOWER) trial for examining the reduction in new vertebral fractures in subjects with primary osteoporosis and high fracture risk | População |
| Nakamura | Consistency of fracture risk reduction in Japanese and Caucasian osteoporosis patients treated with teriparatide: a meta-analysis | População |
| Nakamura | Short-term efficacy and safety of zoledronate acid or denosumab in Japanese patients with postmenopausal osteoporosis | População |
| Nakano | Once-weekly teriparatide reduces the risk of vertebral fracture in patients with various fracture risks: subgroup analysis of the Teriparatide Once-Weekly Efficacy Research (TOWER) trial | População |

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

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

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

| | | |
|------------------------|--|--------------------------|
| Tanaka | Design of a randomized trial of teriparatide followed by alendronate: Japanese Osteoporosis Intervention Trial-05 (JOINT-05) | População |
| Tetsunaga | Denosumab and alendronate treatment in patients with back pain due to fresh osteoporotic vertebral fractures | População |
| Thongprayoon | Effects of denosumab on bone metabolism and bone mineral density in kidney transplant patients: a systematic review and meta-analysis | População |
| Tile | Teriparatide for the healing of incomplete Atypical Femur Fractures: The TAFF Trial | População; desfecho |
| Torring | Denosumab discontinuation and associated fracture incidence: Analysis from the freedom trial | População |
| Torring | Denosumab effects on radius BMD, estimated strength, and wrist fractures: 3-year results from the FREEDOM study | População |
| Travisani | Teriparatide (recombinant human parathyroid hormone 1-34) in postmenopausal women with osteoporosis: systematic review | População |
| Tsai | Effect of denosumab and high-dose teriparatide on peripheral bone mineral density and microarchitecture | População |
| Tsai | Teriparatide and denosumab, alone or combined, in women with postmenopausal osteoporosis: the DATA study randomised trial | População |
| Tsai | Comparative Resistance to Teriparatide-Induced Bone Resorption With Denosumab or Alendronate | População |
| Tsai | Teriparatide and bisphosphonate use in osteoporotic spinal fusion patients: a systematic review and meta-analysis | População; desfecho |
| Tsujimoto | PINP as an aid for monitoring patients treated with teriparatide | População |
| Tuna | Risk factors, fractures, and management of pregnancy-associated osteoporosis: a retrospective study of 14 Turkish patients | População |
| Uzawa | Comparative effect of alendronate and teriparatide on bone mineral density and bone turnover among Japanese postmenopausal women with history of fragility fractures: A clinical practice-based observational study | População |
| Varena | Safety profile of drugs used in the treatment of osteoporosis: a systematical review of the literature | População |
| Viswanathan | Screening to Prevent Osteoporotic Fractures: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force | População; desfecho |
| Viswanathan | U.S. Preventive Services Task Force Evidence Syntheses, formerly Systematic Evidence Reviews | População; desfecho |
| Vittinghoff | Hip BMD by DXA can reliably estimate reduction in hip risk in osteoporosis trials: A meta-regression | População; desfecho |
| von Keyserlingk | Clinical efficacy and safety of denosumab in postmenopausal women with low bone mineral density and osteoporosis: a meta-analysis | População; desfecho |
| Voskaridou | Denosumab in transfusion-dependent thalassemia osteoporosis: a randomized, placebo-controlled, double-blind phase 2b clinical trial | População |
| Voskaridou | Denosumab increases bone mineral density in patients with thalassemia major and osteoporosis: Results of a randomized, placebo-controlled, double blind, phase 2B clinical trial | População |
| Wagner | A randomized open clinical phase IIIB study of daily subcutaneous parathyroid hormone (1-34)/teriparatide injection on the consolidation of regenerated bone formed after distraction osteogenesis | População |
| Walker | Treatment of male osteoporosis: Risedronate, teriparatide or both | População |
| Wallace | Bone mineral density response rates with teriparatide, denosumab, or both: A responder analysis of the DATA study | População |
| Wang | The efficacy and safety of vertebral fracture prevention therapies in post-menopausal osteoporosis treatment: Which therapies work best? a network meta-analysis | População |
| Wang | Efficacy and safety of denosumab and teriparatide treatment for osteoporosis: A systematic review and meta-analysis | População; desfecho |
| Wang | Effects of teriparatide versus alendronate for treatment of postmenopausal osteoporosis: A meta-analysis of randomized controlled trials | População |
| Waqas | Updated guidance on the management of cancer treatment-induced bone loss (CTIBL) in pre- and postmenopausal women with early-stage breast cancer | População |
| Watts | Forearm bone mineral density and fracture incidence in postmenopausal women with osteoporosis: results from the ACTIVEExtend phase 3 trial | Intervenção; controle |
| Watts | Safety Observations With 3 Years of Denosumab Exposure: Comparison Between Subjects Who Received Denosumab During the Randomized FREEDOM Trial and Subjects Who Crossed Over to Denosumab During the FREEDOM Extension | População |
| Watts | Forearm bone mineral density and fracture incidence in postmenopausal women with osteoporosis | População |
| Watts | Forearm bone mineral density and fracture incidence in postmenopausal women with osteoporosis: Results from the ACTIVE xtend phase 3 trial | População |
| Watts | Forearm bone mineral density and fracture incidence in postmenopausal women with osteoporosis: Results from the abaloparatide-SC phase 3 trial (ACTIVE) | População |
| Watts | Invasive Oral Procedures and Events in Postmenopausal Women With Osteoporosis Treated With Denosumab for Up to 10 Years | População |
| Watts | Abaloparatide effect on forearm bone mineral density and wrist fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis | População; desfecho |
| Watts | Infections in postmenopausal women with osteoporosis treated with denosumab or placebo: coincidence or causal association? | População |
| Waugh | Denosumab for the prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women | População |

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

Análise de Custo-Efetividade

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

1. APRESENTAÇÃO

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

2. CONFLITOS DE INTERESSE

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

3. INTRODUÇÃO

3.1 Racional da avaliação econômica

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

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

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

O modelo C, apesar de plausível do ponto de vista clínico, apresentou problemas relacionados à validação cruzada com o modelo A, considerado padrão-ouro para a pergunta deste relatório. Nele foi considerado o algoritmo de predição de novas fraturas de quadril e fraturas maiores, FRAX[®], que prediz a incidência de fraturas para um horizonte de 10 anos (4). A validação cruzada e validação externa dos modelos econômicos mostrou que as predições de FRAX[®] para novas fraturas foram muito discrepantes dos dados de novas fraturas dos estudos de **teriparatida**, alendronato e risedronato (terapias que possuem estudos reportando tanto desfechos de fraturas, quanto de DMO). Essa discrepância pode ser justificada por, pelo menos, dois fatores: apesar de a DMO ser considerada padrão-ouro para predição de novas fraturas e mortalidade relacionadas às fraturas (5–8), o algoritmo FRAX[®] faz uma predição para 10 anos e pode não ser plausível biologicamente a suposição de que essa probabilidade de fratura tenha comportamento linear ao longo do tempo, de forma que possa ser convertida para 1 ano (ciclo do modelo de AE) por meio de fórmulas matemáticas; o segundo motivo é que mesmo sendo a ferramenta de predição mais amplamente difundida e recomendada pela Organização Mundial da

Saúde (OMS), a FRAX® é alvo de críticas por não considerar outros fatores de risco, fazendo com que especialistas recomendem a validação de um algoritmo sofisticado que integre não apenas os fatores de risco atuais, mas também resposta ao tratamento, parâmetros de imagem avançados, medidas de desempenho físico e dados genéticos podem ser desenvolvidos (9).

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

3.2 Apresentação do modelo de avaliação econômica

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

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

Quadro 18).

Quadro 18. Características da avaliação econômica (caso-base).

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



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

Fonte: Elaboração própria.

4. MÉTODOS

4.1 População-alvo

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

4.2 Perspectiva

Foi adotada a perspectiva do SUS.

4.3 Intervenção e comparadores

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

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

- **Alendronato de sódio:** Simulamos pacientes tratados com uma dose de **70 mg/semana (52 comprimidos ao ano)**, por via oral, ainda que o SUS disponha também da apresentação com administração diária (19), que por conveniência posológica é a apresentação menos utilizada. Uma vez que não há diferença de custo e efetividade esperada entre as apresentações, a escolha apenas da apresentação semanal não deve impactar nas conclusões. Não há duração de tratamento máxima estabelecida em bula, sendo que a maioria dos modelos propõe o uso por até 5 anos, considerando intolerância ao tratamento (1). Essa suposição de 5 anos foi considerada nesta avaliação;

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

4.4 Desfechos da avaliação econômica

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

4.5 Método analítico escolhido

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

O modelo de ACE e ACU considerou seis estados de saúde, a saber: i) fratura prevalente em vigência de tratamento; ii) nova fratura vertebral; iii) nova fratura não vertebral; iv) morte relacionada à fratura vertebral; v) morte relacionada à fratura não vertebral; e vi) morte por todas as causas (Figura 12).

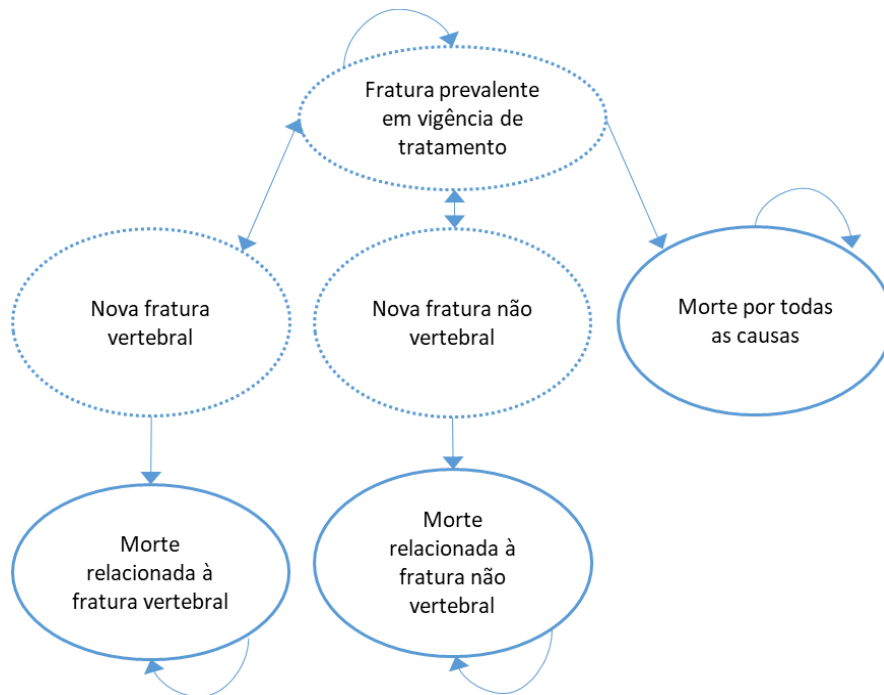


Figura 12. Modelo conceitual da avaliação de custo-efetividade e custo-utilidade.

4.6 Horizonte temporal, ciclo e taxa de desconto

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

4.7 Efetividade e utilidade

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

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

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

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

Valores de utilidade independentes das alternativas, mas relacionados aos estados de saúde do modelo foram utilizados para povoar o modelo de custo-utilidade. Dados de utilidade nacionais não foram encontrados, de forma que foram utilizados parâmetros de um estudo multinacional internacional (Austrália, Áustria, Estônia, França, Itália, Lituânia, México, Rússia, Espanha, Reino Unido e EUA) com população predominantemente feminina (79,7% a 82,8%), com idade média variando de 70 a 76 anos e a minoria com fratura nos últimos cinco anos (17,4% a 37,4%). Devido à incerteza os parâmetros foram variados nas análises de sensibilidade, como mostrado na Tabela 31 a seguir.

Tabela 31. Probabilidades de transição e valores de utilidade.

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

Fonte: Elaboração própria.



4.8 Identificação, mensuração e valoração de custos

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

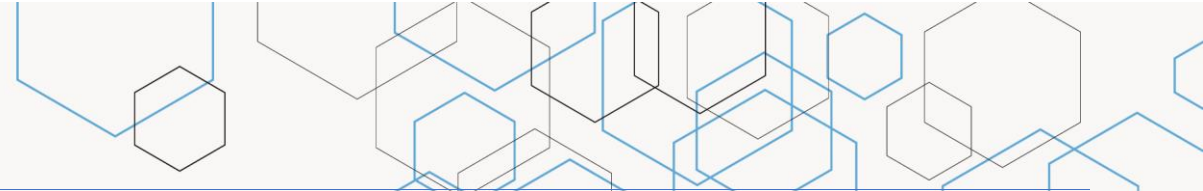
Preços de aquisição dos medicamentos foram obtidos do Banco de Preços em Saúde (preços mínimos – caso base e preços por média ponderada e máximos para análises de sensibilidade), considerando compras municipais e estaduais; e custos foram calculados considerando a posologia apresentada em bula. Demais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

Os resultados de custos são apresentados na S

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

Tabela 32. Custeio.

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



| | | | | | | | |
|---------------------------------------|--|------|---------------|---------------------|--|---------------------|--------------------------------|
| Atendimento médico de urgência | 03.01.06.009-6 - Atendimento médico em unidade de pronto atendimento | 100% | Beta | R\$ 11,00 | | Não incluído em PSA | SIGTAP (23) e suposição |
| Internação hospitalar | 5,3 dias em média | 100% | Beta | R\$ 1.298,34 | | Não incluído em PSA | TabNet (33) e Davis et al. (1) |
| Custo total ponderado | | | Não aplicável | R\$ 1.309,34 | | Não aplicável | |

Fonte: Elaboração própria.

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

4.9 Suposições do modelo

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

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

4.10 Análises de sensibilidade

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

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

dispersão representando os planos de custo-efetividade incrementais, bem como curvas de aceitabilidade de custo-efetividade (CEAC) são apresentados, acompanhados de análise narrativa. Para construção das CEAC foi considerada a fórmula de *net monetary benefit* (NMB, isto é benefício monetário líquido) com valores aleatórios de limiar de custo-efetividade.

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

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

4.11 Validação

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

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

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

5. RESULTADOS

5.1 Resultados determinísticos do caso-base

No caso-base foram consideradas probabilidades de transição e custos apresentados nas tabelas acima. Além disso, foi definido um horizonte temporal de 10 anos e um *offset time* de 10 anos. Nesta análise **teriparatida** apresentou custos incrementais da ordem de R\$ 46 mil, benefícios pequenos (0,068 fraturas evitadas) ou ausência e prejuízo de benefício (anos de vida ajustados pela qualidade e anos de vida). Dessa forma, as RCEI sugerem ineficácia da **teriparatida** (não custo-efetiva) ou que ela pode ser até mesmo dominada pelos comparadores (Tabela 33). Esse benefício pequeno ou insignificante de **teriparatida** provavelmente foi identificado, pois apesar de **teriparatida** ter um benefício pronunciado nos primeiros dois anos do modelo, a partir do terceiro ano o tratamento é interrompido, segundo definição em bula, e a eficácia decai ao longo dos próximos 10 anos (*offset time* escolhido); alendronato e risedronato, por outro lado, são utilizados por até cinco anos, de forma que o paciente se beneficia do efeito da terapia por mais tempo.

Tabela 33. Custos, desfechos e RCEI por paciente.

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

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

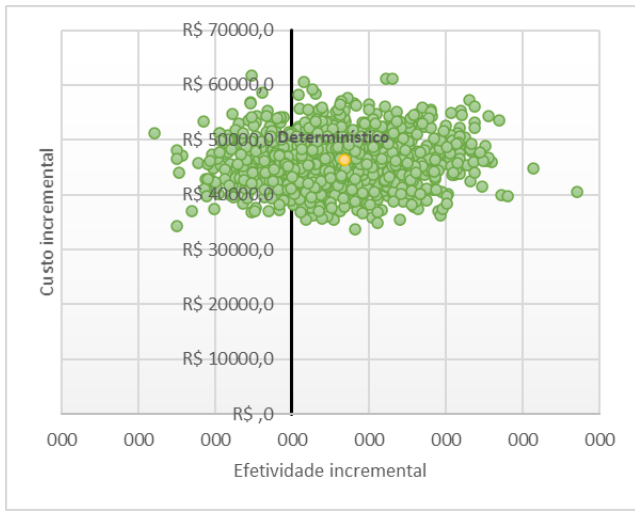
Preenchimento vermelho: resultados desfavoráveis; **preenchimento verde**: resultados favoráveis; **preenchimento amarelo**: resultados intermediários.

5.2 Resultados das análises de sensibilidade probabilística

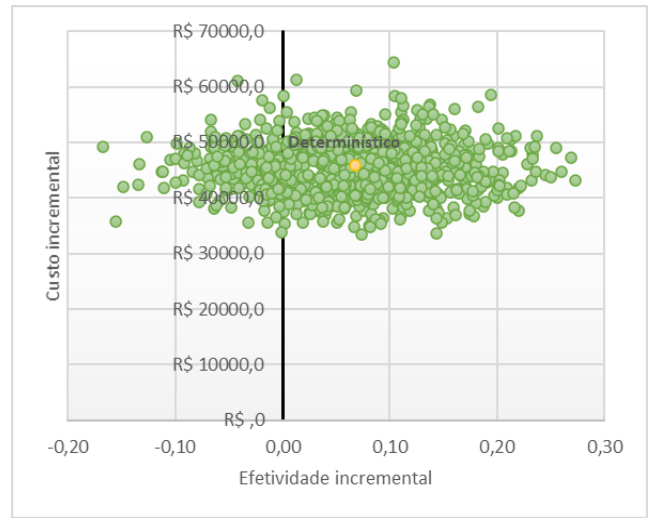
Levando em consideração as incertezas dos valores inseridos no modelo, realizou-se a PSA. Na Figura 13 é representado os planos de custo-efetividade incrementais, mostrando incerteza nos benefícios, uma vez que as simulações situadas nos quadrantes superiores ao 0 (eixo y) indicam que **teriparatida** é mais cara que os comparadores (100% das simulações), enquanto as simulações situadas nos quadrantes à direita do 0 (eixo x) indicam que **teriparatida** é mais eficaz que os comparadores para fratura evitada, QALY ganho e anos de vida ganho. Assim, **teriparatida** é melhor que o alendronato em 78%, 18% e 21% das simulações para fratura evitada, QALY ganho e anos de vida ganho, respectivamente; e a **teriparatida** é melhor que risedronato em 82%, 48% e 76% das simulações para fratura evitada, QALY ganho e anos de vida ganho, respectivamente (Figura 13). Apesar da incerteza, as análises de sensibilidade probabilísticas corroboram a DSA, sugerindo que há pouca probabilidade de **teriparatida** ser eficiente, já que nas curvas

de aceitabilidade de custo-efetividade observa-se que para limiares menores que R\$ 200 mil há 100% de probabilidade de alendronato ou risedronato serem as terapias mais custo-efetivas (Figura 14).

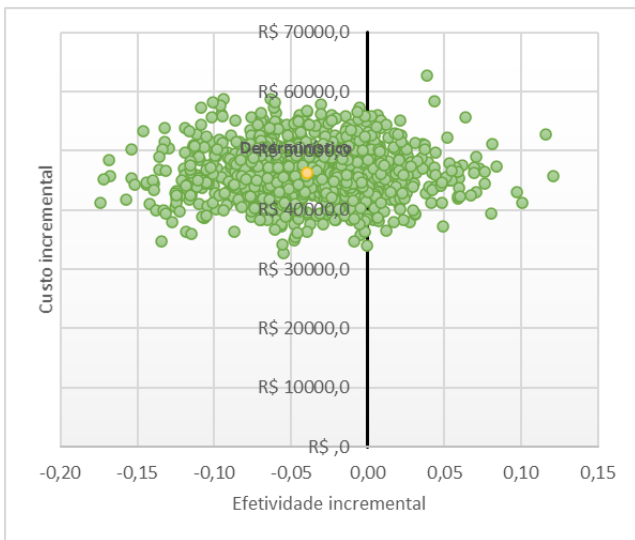
a) Fratura evitada (teriparatida vs alendronato)



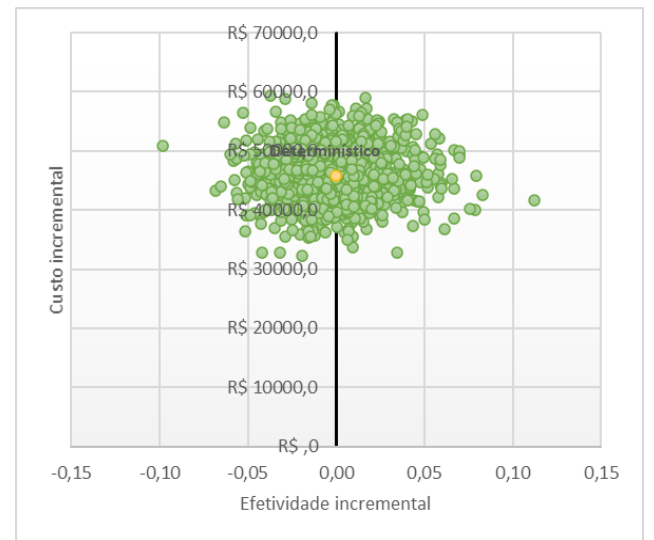
b) Fratura evitada (teriparatida vs risedronato)



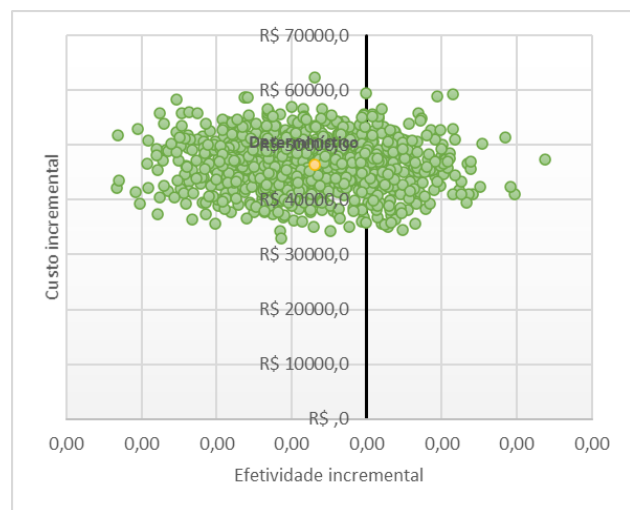
c) QALY ganho (teriparatida vs alendronato)



d) QALY ganho (teriparatida vs risedronato)



e) Anos de vida ganho (teriparatida vs alendronato)



f) Anos de vida ganho (teriparatida vs risedronato)

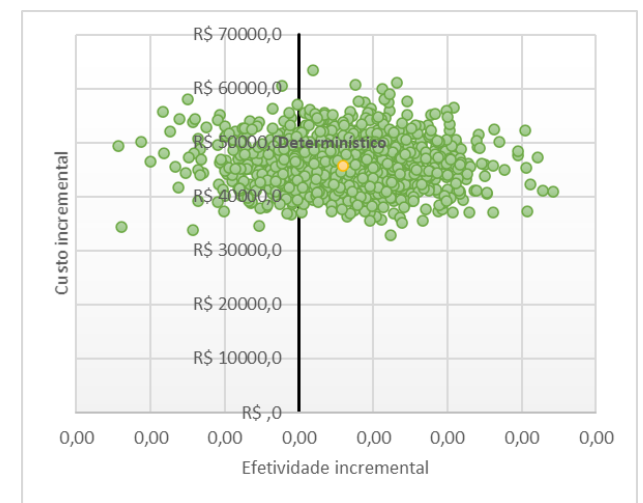
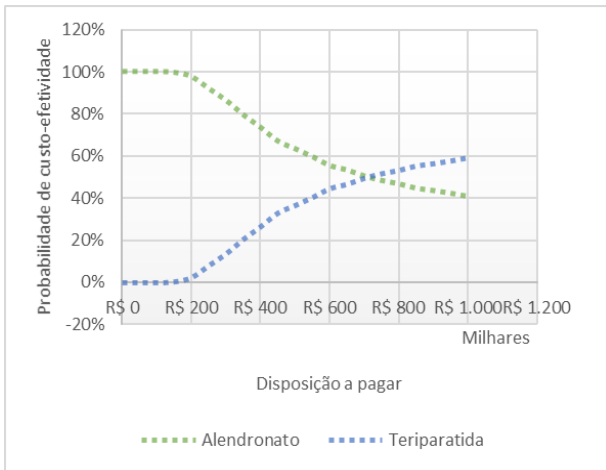
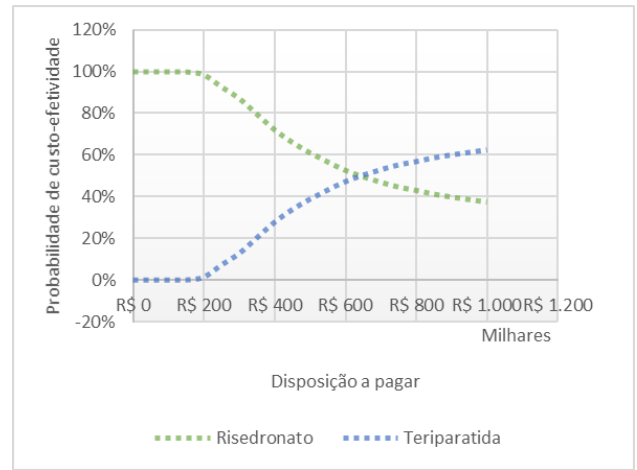


Figura 13. Plano de custo-efetividade incremental, considerando PSA.

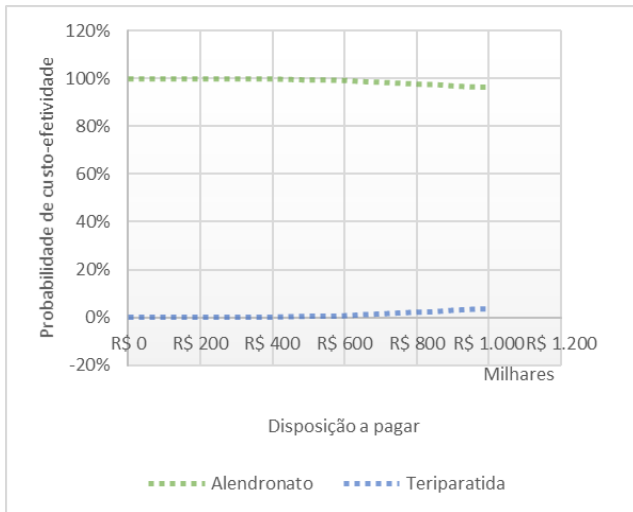
a) Fratura evitada (teriparatida vs alendronato)



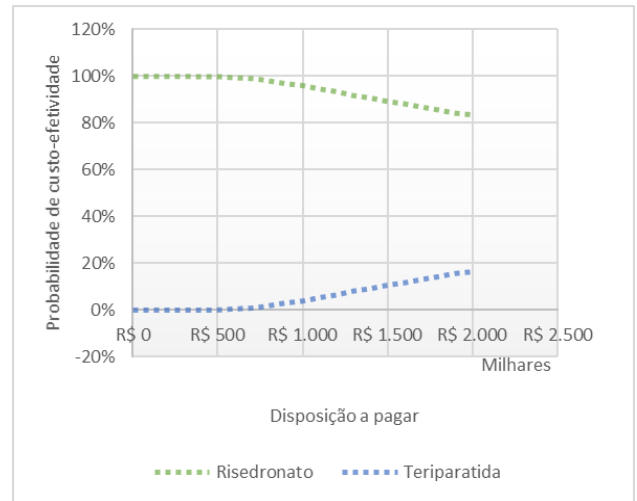
b) Fratura evitada (teriparatida vs risedronato)



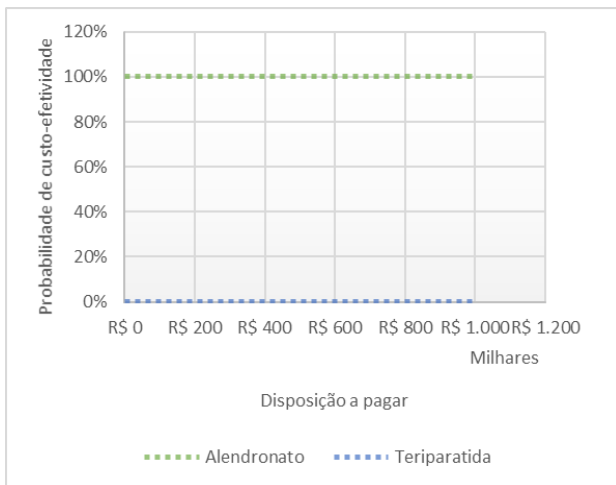
c) QALY ganho (teriparatida vs alendronato)



d) QALY ganho (teriparatida vs risedronato)



e) Anos de vida ganho (teriparatida vs alendronato)



f) Anos de vida ganho (teriparatida vs risedronato)

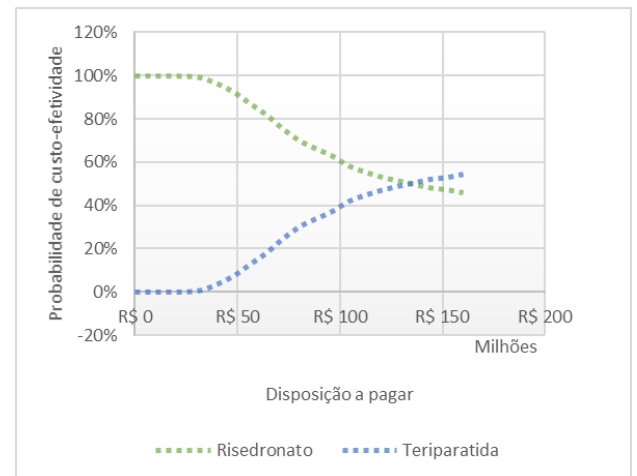


Figura 14. Curvas de aceitabilidade de custo-efetividade, considerando PSA.



5.3 Resultados das análises de sensibilidade determinística multidirecional

Levando em consideração as incertezas dos valores inseridos no modelo, os parâmetros que mais influenciaram nas RCEI estão representados na Figura 15. As variáveis que mais influenciaram na RCEI (topo do gráfico de tornado) foram a probabilidade de fratura vertebral de alendronato (Figura 15a), a probabilidade de fratura não vertebral de **teriparatida** (Figura 15b), valor de utilidade para fratura não vertebral (Figura 15c) e a probabilidade de fratura vertebral de risedronato (Figura 15d). Apesar da incerteza, em qualquer um dos extremos **teriparatida** não é mais custo-efetiva (eficiente) que os comparadores, independentemente do desfecho. Para manter a objetividade deste relatório, gráficos de Tornado para o desfecho anos de vida ganho não são apresentados, podendo ser consultados no modelo matemático ou solicitado aos pesquisadores.

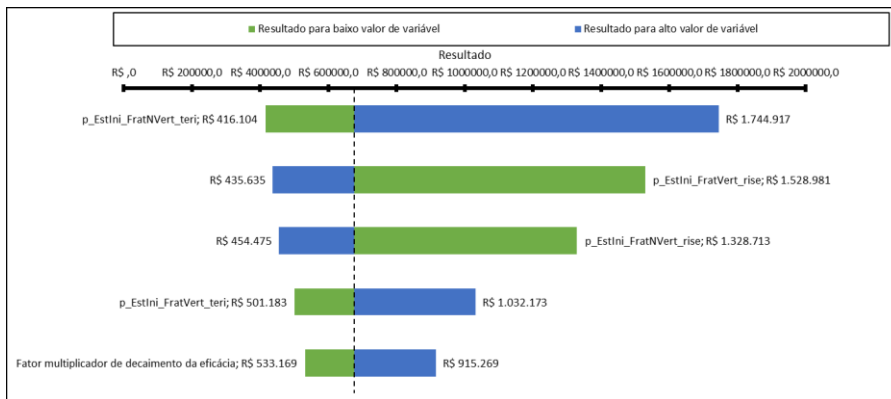
5.4 Resultados das análises de sensibilidade determinística unidirecional (cenários)

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

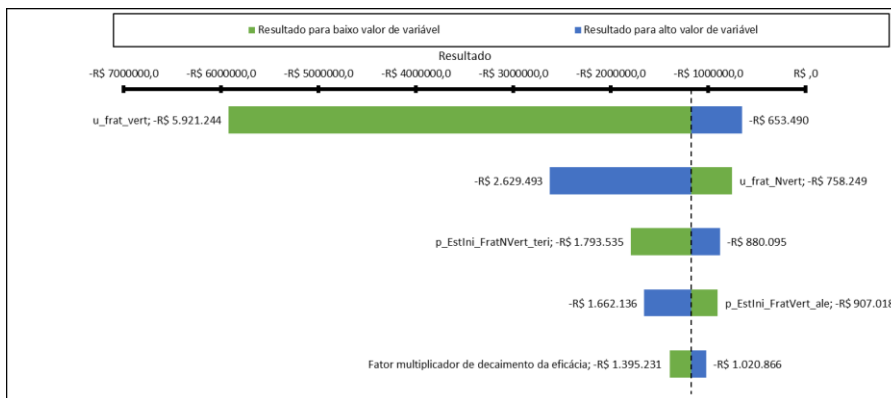
a) Fratura evitada (teriparatida vs alendronato)



b) Fratura evitada (teriparatida vs risedronato)



c) QALY ganho (teriparatida vs alendronato)



d) QALY ganho (teriparatida vs risedronato)

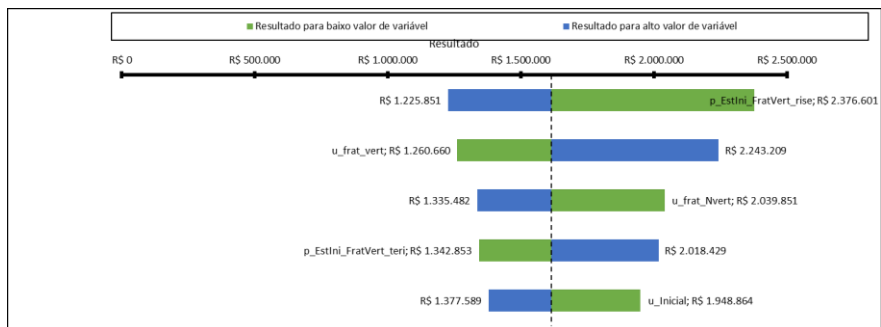


Figura 15. Análise de sensibilidade determinística multidirecional da RCEI, considerando $\pm 10\%$ para parâmetros.



5.5 Sumarização dos custos e consequências

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

A representação da tabela de custos e consequência tem como propósito sintetizar os resultados desta avaliação econômica, bem como complementar a lacuna de avaliação de **denosumabe** e ácido zoledrônico. Como apresentado na síntese da evidência clínica (Material suplementar 1) e discutido no racional da avaliação econômica, tanto para **denosumabe**, quanto para ácido zoledrônico não foram identificadas evidências quanto ao impacto das terapias em novas fraturas vertebrais e não vertebrais para pacientes com osteoporose grave e fratura prevalente em vigência de tratamento, i.e., os desfechos primários para a osteoporose. Dessa forma, todos os custos e consequências que dependem destes desfechos não são reportados para estas terapias (Tabela 34).

A análise da tabela de custos e consequências permite identificar que, nessa ordem, as terapias com menor custo são alendronato, risedronato, ácido zoledrônico, **denosumabe** e **teriparatida**. Com relação às consequências primárias, **teriparatida** é a opção mais favorável, seguida por alendronato e risedronato. Para consequências intermediárias, **teriparatida** continua sendo a opção mais favorável, seguida por **denosumabe**, alendronato, risedronato e ácido zoledrônico (Tabela 34).

Em resumo, **teriparatida** é a terapia mais cara e mais eficaz; **denosumabe** a segunda mais cara e com eficácia superior a todos os comparadores, exceto **teriparatida**; ácido zoledrônico, apesar de ser a terceira terapia mais cara, é a terapia menos eficaz para essa população e comparações incluídas nesta análise (Tabela 34).

Tabela 34. Tabela de custos e consequências, sem desconto, das alternativas farmacológicas para tratamento de osteoporose grave e fratura prevalente em vigência de tratamento.

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

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

Conclusões e limitações da avaliação econômica

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

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

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

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

REFERÊNCIAS

1. Davis S, Simpson E, Hamilton J, James MM-S, Rawdin A, Wong R, et al. Denosumab, raloxifene, romosozumab and teriparatide to prevent osteoporotic fragility fractures: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess (Rockv)* [Internet]. 2020 Jun;24(29):1–314. Available from: <https://www.journalslibrary.nih.ac.uk/hta/hta24290>
2. Lewiecki EM, Watts NB. Assessing response to osteoporosis therapy. *Osteoporos Int* [Internet]. 2008 Oct 11;19(10):1363–8. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00198-008-0661-8>
3. Diez-Perez A, Adachi JD, Agnusdei D, Bilezikian JP, Compston JE, Cummings SR, et al. Treatment failure in osteoporosis. *Osteoporos Int* [Internet]. 2012 Dec 27;23(12):2769–74. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00198-012-2093-8>
4. Sheffield U of, WHO WHO. FRAX® Instrumento de Avaliação do risco de fratura. 2008.

5. National Osteoporosis Guideline Group. Clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis. 2019.
6. Nevitt MC, Johnell O, Black DM, Ensrud K, Genant HK, Cummings SR, et al. Bone mineral density predicts non-spine fractures in very elderly women. *Osteoporos Int* [Internet]. 1994 Nov;4(6):325–31. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/BF01622192>
7. Blackburn TD, Howard DB, Leib ES. Utility of Spine Bone Mineral Density in Fracture Prediction Within FRAX. *J Clin Densitom* [Internet]. 2013 Jan;16(1):81–6. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1094695012001254>
8. Kanis JA, Borgstrom F, De Laet C, Johansson H, Johnell O, Jonsson B, et al. Assessment of fracture risk. *Osteoporos Int* [Internet]. 2005 Jun 23;16(6):581–9. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00198-004-1780-5>
9. El Miedany Y. FRAX: re-adjust or re-think. *Arch Osteoporos* [Internet]. 2020 Dec 28;15(1):150. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11657-020-00827-z>
10. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Diretrizes Metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. 2ª edição. Brasília; 2014.
11. Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS)—Explanation and Elaboration: A Report of the ISPOR Health Economic Evaluation Publication Guidelines Good Reporting Practices Task Force.
12. Kendler DL, Roux C, Benhamou CL, Brown JP, Lillstol M, Siddhanti S, et al. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women transitioning from alendronate therapy. *J Bone Miner Res* [Internet]. 2010 Jan;25(1):72–81. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1359/jbmr.090716>
13. Hadji P, Zanchetta JR, Russo L, Recknor CP, Saag KG, McKiernan FE, et al. The effect of teriparatide compared with risedronate on reduction of back pain in postmenopausal women with osteoporotic vertebral fractures. *Osteoporos Int* [Internet]. 2012 Aug 13;23(8):2141–50. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00198-011-1856-y>
14. Miller PD, Pannacciulli N, Brown JP, Czerwinski E, Nedergaard BS, Bolognese MA, et al. Denosumab or Zoledronic Acid in Postmenopausal Women With Osteoporosis Previously Treated With Oral Bisphosphonates. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2016 Aug;101(8):3163–70. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article-lookup/doi/10.1210/jc.2016-1801>
15. Kendler DL, Marin F, Zerbini CAF, Russo LA, Greenspan SL, Zikan V, et al. Effects of teriparatide and risedronate on new fractures in post-menopausal women with severe osteoporosis (VERO): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. *Lancet* [Internet]. 2018 Jan;391(10117):230–40. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673617321372>
16. Geusens P, Marin F, Kendler DL, Russo LA, Zerbini CA, Minisola S, et al. Effects of Teriparatide Compared with Risedronate on the Risk of Fractures in Subgroups of Postmenopausal Women with Severe Osteoporosis: The VERO Trial. *J Bone Miner Res* [Internet]. 2018 May;33(5):783–94. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jbmr.3384>
17. Eli Lilly do Brasil Ltda. FORTÉO® Colter Pen. São Paulo; 2021. p. 19.
18. Farmoquímica S/A. Alendil (alendronato). Rio de Janeiro - RJ: Farmoquímica S/A; 2020. p. 19.
19. Brasil. Portaria nº 224, de 26 de março de 2014 - Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Osteoporose. Brasília - DF: Ministério da Saúde; 2014. p. 22.
20. Farma Vision Imp. e Exp. de Medicamentos LTDA. Actonel chronos (risedronato sódico). Jandira - SP: Farma Vision Imp. e Exp. de Medicamentos LTDA; 2021. p. 38.
21. Kanis JA, Brazier JE, Stevenson M, Calvert NW, Lloyd Jones M. Treatment of established osteoporosis: a systematic review and cost-utility analysis. *Health Technol Assess (Rockv)* [Internet]. 2002;6(29). Available from: <https://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/hta/hta6290/>

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

Análise Impacto Orçamentário

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

Brasília- DF
Dezembro de 2021

1. APRESENTAÇÃO

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

2. CONFLITOS DE INTERESSE

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

3. INTRODUÇÃO

3.1 Racional do impacto orçamentário

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

3.2 Apresentação do modelo

Para a análise de impacto orçamentário (AIO) foi elaborado um modelo estático no Microsoft Office Excel® (Microsoft Corporation, Redmond, WA, EUA). O desenho do estudo seguiu as premissas das Diretrizes Metodológicas de Análise de Impacto Orçamentário do Ministério da Saúde (1). Além disso, com a finalidade de aumentar a clareza e transparência do estudo, os principais aspectos do modelo de AIO foram sumarizados conforme *checklist CHEERS Task Force Report* (2) (Quadro 19).

Quadro 19. Características da análise de impacto orçamentário (caso-base).

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

Fonte: Elaboração própria.

AIO: análise de impacto orçamentário.

4. MÉTODOS

4.1 População

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

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

O fluxograma de identificação da população elegível é apresentado resumidamente na Figura 16 a seguir. Apesar de a população com indicação aprovada pela Anvisa, bem como a pergunta norteadora desta demanda, não restringir para mulheres idosas, foi identificado que a grande maioria dos indivíduos com osteoporose grave e fratura em vigência de tratamento apresenta esse perfil.

| Estimativa da população elegível | | | | | | Fonte |
|---|-----------|-----------|-----------|------------|--|--|
| 2022 | 2023 | 2024 | 2025 | 2026 | | |
| Mulheres idosas no Brasil | | | | | | IBGE |
| 8.521.983 | 8.891.246 | 9.277.216 | 9.679.262 | 10.096.926 | | |
| População com osteoporose | | | | | | 2,4% da população IBGE (SABEIS + BNAFAR) |
| 205.990 | 214.915 | 224.245 | 233.963 | 244.058 | | |
| População com osteoporose grave em falha terapêutica | | | | | | 7,0% da população com osteoporose (SABEIS + BNFAR) |
| 14.419 | 15.044 | 15.697 | 16.377 | 17.087 | | |

Figura 16. Curvas de aceitabilidade de custo-efetividade, considerando PSA. Estimativa da população elegível para 2022-2026 (caso-base).

4.2 Market share

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

Tabela 35).

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

Tabela 35. Taxas de difusão adotadas na análise de impacto orçamentário para tecnologias em avaliação e disponíveis no SUS.

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

| | | | | | |
|--|-----|-----|-----|-----|-----|
| Alendronato | 55% | 55% | 55% | 55% | 55% |
| Risedronato | 15% | 15% | 15% | 15% | 15% |
| Raloxifeno | 10% | 10% | 10% | 10% | 10% |
| Pamidronato | 5% | 5% | 5% | 5% | 5% |
| CENÁRIO PROPOSTO (INCORPORAÇÃO DE DENOSUMABE) | | | | | |
| Denosumabe | 20% | 40% | 60% | 60% | 60% |
| Teriparatida | 0% | 0% | 0% | 0% | 0% |
| Ácido zoledrônico | 10% | 8% | 6% | 6% | 6% |
| Alendronato | 45% | 35% | 25% | 25% | 25% |
| Risedronato | 13% | 9% | 6% | 6% | 6% |
| Raloxifeno | 8% | 5% | 2% | 2% | 2% |
| Pamidronato | 4% | 3% | 1% | 1% | 1% |
| CENÁRIO PROPOSTO (INCORPORAÇÃO DE TERIPARATIDA) | | | | | |
| Denosumabe | 0% | 0% | 0% | 0% | 0% |
| Teriparatida | 20% | 40% | 60% | 60% | 60% |
| Ácido zoledrônico | 10% | 8% | 6% | 6% | 6% |
| Alendronato | 45% | 35% | 25% | 25% | 25% |
| Risedronato | 13% | 9% | 6% | 6% | 6% |
| Raloxifeno | 8% | 5% | 2% | 2% | 2% |
| Pamidronato | 4% | 3% | 1% | 1% | 1% |

Fonte: Elaboração própria.

4.3 Perspectiva

Foi adotada a perspectiva do SUS na AIO.

4.4 Horizonte temporal

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

4.5 Custos

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

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

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

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

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

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

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

Tabela 36. Custeio.

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

Fonte: Elaboração própria.

BPS: Banco de preços em saúde.

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

4.6 Suposições de modelo

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

- Considera-se que pacientes que iniciam um tratamento seguem com o mesmo tratamento até interrupção, não sendo possível a suposição de troca de tratamentos. Esta suposição é comum a maioria dos estudos de modelagem econômica (1);

- Adesão ou descontinuação de tratamentos não são consideradas no modelo. Exceto teriparatida, em que todos os pacientes utilizam por 2 anos.

4.7 Análise de sensibilidade

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

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

4.8 Validação

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

5. RESULTADOS

5.1 Resultados determinísticos do caso-base

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

Tabela 37. Impacto orçamentário anual, considerando somente custos de aquisição (caso-base).

| Cenário Atual | 2022 | 2023 | 2024 | 2025 | 2026 |
|------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| Teriparatida | R\$ 0,00 | R\$ 0,00 | R\$ 0,00 | R\$ 0,00 | R\$ 0,00 |
| Alendronato | R\$ 95.600 | R\$ 99.742 | R\$ 104.072 | R\$ 108.582 | R\$ 113.267 |
| Risedronato | R\$ 118.094 | R\$ 123.211 | R\$ 128.559 | R\$ 134.131 | R\$ 139.919 |
| TOTAL | R\$ 213.694 | R\$ 222.953 | R\$ 232.631 | R\$ 242.713 | R\$ 253.186 |
| Cenário Proposto | 2022 | 2023 | 2024 | 2025 | 2026 |

| | R\$ | R\$ | R\$ | R\$ | R\$ |
|---|-----------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
| Teriparatida | 73.514.376 | 153.399.601 | 240.088.043 | 250.492.720 | 261.301.581 |
| Alendronato | R\$ 75.355 | R\$ 58.672 | R\$ 40.404 | R\$ 42.155 | R\$ 43.974 |
| Risedronato | R\$ 102.348 | R\$ 82.141 | R\$ 59.994 | R\$ 62.594 | R\$ 65.295 |
| TOTAL | R\$ 73.692.079 | R\$ 153.540.414 | R\$ 240.188.442 | R\$ 250.597.470 | R\$ 261.410.851 |
| Diferença (Proposto-Atual) pela incorporação de teriparatida | R\$ 73.478.385 | R\$ 153.317.461 | R\$ 239.955.811 | R\$ 250.354.757 | R\$ 261.157.664 |

Fonte: Elaboração própria.

5.2 Resultados da análise de sensibilidade determinística multidirecional

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

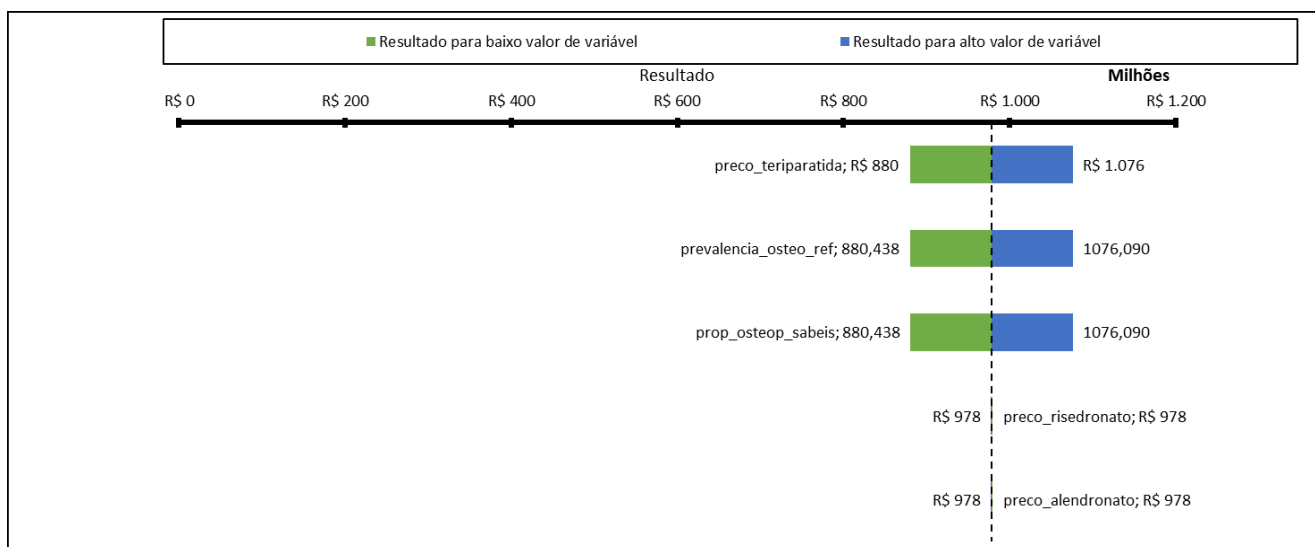


Figura 17. Análise de sensibilidade determinística multidirecional do impacto orçamentário em cinco anos da incorporação de teriparatida, considerando $\pm 10\%$ para parâmetros.

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

Tabela 38. Impacto orçamentário anual, considerando somente custos de aquisição (cenário complementar) da incorporação de teriparatida, considerando outros medicamentos no contexto atual.

| CENÁRIO ATUAL | 2022 | 2023 | 2024 | 2025 | 2026 |
|---------------|------|------|------|------|------|
|---------------|------|------|------|------|------|

| Teriparatida | R\$ 0 | R\$ 0 | R\$ 0 | R\$ 0 | R\$ 0 |
|---|-----------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
| Ácido zoledrônico | R\$ 1.380.529 | R\$ 1.440.349 | R\$ 1.502.874 | R\$ 1.568.004 | R\$ 1.635.664 |
| Alendronato | R\$ 61.859 | R\$ 64.539 | R\$ 67.341 | R\$ 70.259 | R\$ 73.291 |
| Risedronato | R\$ 118.094 | R\$ 123.211 | R\$ 128.559 | R\$ 134.131 | R\$ 139.919 |
| Raloxifeno | R\$ 1.184.182 | R\$ 1.235.494 | R\$ 1.289.126 | R\$ 1.344.993 | R\$ 1.403.030 |
| Pamidronato | R\$ 112.687 | R\$ 117.569 | R\$ 122.673 | R\$ 127.989 | R\$ 133.512 |
| TOTAL | R\$ 2.857.350 | R\$ 2.981.161 | R\$ 3.110.574 | R\$ 3.245.377 | R\$ 3.385.416 |
| CENÁRIO PROPOSTO COM TERIPARATIDA | 2022 | 2023 | 2024 | 2025 | 2026 |
| Teriparatida | R\$ 73.514.376 | R\$ 153.399.601 | R\$ 240.088.043 | R\$ 250.492.720 | R\$ 261.301.581 |
| Ácido zoledrônico | R\$ 920.353 | R\$ 768.186 | R\$ 601.150 | R\$ 627.202 | R\$ 654.266 |
| Alendronato | R\$ 50.612 | R\$ 41.070 | R\$ 30.609 | R\$ 31.936 | R\$ 33.314 |
| Risedronato | R\$ 102.348 | R\$ 73.927 | R\$ 51.424 | R\$ 53.652 | R\$ 55.967 |
| Raloxifeno | R\$ 947.346 | R\$ 617.747 | R\$ 257.825 | R\$ 268.999 | R\$ 280.606 |
| Pamidronato | R\$ 90.149 | R\$ 70.542 | R\$ 24.535 | R\$ 25.598 | R\$ 26.702 |
| TOTAL COM TERIPARATIDA | R\$ 75.625.183 | R\$ 154.971.072 | R\$ 241.053.586 | R\$ 251.500.107 | R\$ 262.352.436 |
| Diferença (Proposto-Atual) pela incorporação de teriparatida | R\$ 72.767.832 | R\$ 151.989.911 | R\$ 237.943.012 | R\$ 248.254.730 | R\$ 258.967.020 |

Tabela 39. Impacto orçamentário anual, considerando somente custos de aquisição (cenário complementar) da incorporação de denosumabe, considerando outros medicamentos no contexto atual.

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

Conclusões e limitações sobre análise de impacto orçamentário

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

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

Como toda análise baseada em modelos, limitações são esperadas. Nesta análise de impacto orçamentário, a principal limitação deve-se a definição da população elegível, que ainda que tenha considerado parâmetros de demanda aferida, apresenta incertezas, tais como a proporção de pacientes com osteoporose grave com falha terapêutica. Outra incerteza, se refere à taxa de difusão ou *market share*: ainda que para o cenário atual tenha sido considerada proporções estimadas a partir de demanda aferida, no cenário proposto são necessárias suposições. Apesar dessa limitação, é intuitivo supor que taxas de difusão para denosumabe e teriparatida menores do que a apresentada, fornecerão impactos orçamentários menores do que os estimados, ao passo que taxas de difusão maiores que as apresentadas, fornecerão impactos orçamentários maiores do que os estimados. Mediante solicitação, as suposições de *market share* para cenário proposto podem ser otimizadas. Outra limitação refere-se à necessidade de considerar que pacientes que iniciam um tratamento seguem com o mesmo tratamento até interrupção, não sendo possível a suposição de troca de tratamentos. Neste quesito, ainda que fosse considerado *switch* (troca) de tratamento, haveria incerteza para qual tratamento os pacientes trocariam. Finalmente, não foi possível realizar validação cruzada, pela ausência de modelos na literatura com pergunta semelhante.

REFERÊNCIAS

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

- 50.
10. Stout NK, Knudsen AB, Kong CY, McMahon PM, Gazelle GS. Calibration Methods Used in Cancer Simulation Models and Suggested Reporting Guidelines. *Pharmacoeconomics*. 2009 Jul;27(7):533–45.
 11. Amgen Biotecnologia do Brasil Ltda. Prolia® (denosumabe). Taboão da Serra; 2021. p. 16.
 12. BRASIL. Ministério da Saúde. Banco de Preços - BPS.
 13. Eli Lilly do Brasil Ltda. FORTÉO® Colter Pen. São Paulo; 2021. p. 19.
 14. Novartis Pharma Stein AG. Aclasta (ácido zoledrônico). São Paulo - SP; 2021. p. 26.
 15. Farmoquímica S/A. Alendil (alendronato). Rio de Janeiro - RJ: Farmoquímica S/A; 2020. p. 19.
 16. Farma Vision Imp. e Exp. de Medicamentos LTDA. Actonel chronos (risedronato sódico). Jandira - SP: Farma Vision Imp. e Exp. de Medicamentos LTDA; 2021. p. 38.
 17. Ministério da Saúde. SIGTAP - Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS [Internet]. Datasus. 2021. Available from: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>

