

PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO

DENOSUMABE PARA TRATAMENTO DE OSTEOPOROSE PÓS-MENOPAUSA

Clarice Lopes Araújo

Larissa Munari Paulino

Sonia Ioyama Venancio (coord.)

Mabel Fernandes Figueiró



CENTRO DE TECNOLOGIAS DE SAÚDE

NÚCLEO DE ANÁLISE E PROJETOS DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS DE SAÚDE

PARECER TÉCNICO CIENTÍFICO

DENOSUMABE PARA TRATAMENTO DE OSTEOPOROSE PÓS-MENOPAUSA

Local e data: São Paulo, março de 2015.

Órgão financiador: Instituto de Saúde da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo

Autores: Clarice Lopes Araújo, psicóloga, aprimoranda do Programa de Aprimoramento Profissional em Avaliação de Tecnologias de Saúde do Instituto de Saúde, participou de todas as etapas do trabalho; Larissa Munari Paulino, nutricionista, aprimoranda do Programa de Aprimoramento Profissional em Avaliação de Tecnologias de Saúde do Instituto de Saúde, participou de todas as etapas do trabalho; Mabel Fernandes Figueiró, bibliotecária do Hospital do Coração, participou da etapa de busca nas bases de dados de literatura científica; Sonia Isoyama Venancio, médica, pesquisadora e líder do Grupo de Pesquisa Políticas e Práticas de Saúde, coordenou o trabalho e participou de todas as suas etapas.

Revisora: Tereza Setsuko Toma, médica, diretora do Centro de Tecnologias de Saúde para o SUS-SP do Instituto de Saúde. PTC apresentado em reunião final do Programa de Aprimoramento Profissional, com a presença dos debatedores Sergio Swain Müller (coordenador da CCTIES) e Tiago da Veiga Pereira (coordenador da Unidade de ATS do Hospital Alemão Osvaldo Cruz).

Apoio: Ricardo Paranhos Pires Moreira, farmacêutico da CCTIES, forneceu informações sobre dispensa do denosumabe por meio de ações judiciais e administrativas; Hospital Alemão Osvaldo Cruz (acesso à EMBASE); Biblioteca da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (acesso a artigos na íntegra).

Potenciais conflitos de interesse: Os autores declaram não haver conflitos de interesse que possam influir na realização deste parecer.

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação – CIP

Biblioteca. Centro de Apoio Técnico–Científico. Instituto de Saúde

Denosumabe para tratamento de osteoporose pós-menopausa: parecer técnico científico/coordenação de Sonia Isoyama Venancio.

São Paulo: Instituto de Saúde, 2015.

38p

1.Osteoporose Pós-Menopausa/terap 2. Anticorpos Monoclonais/uso terap 3. Avaliação de Medicamentos I. Venancio, Sonia Isoyama, coord.

RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Denosumabe

Indicação: Tratamento de osteoporose em mulheres pós-menopausa, aumentando a densidade mineral óssea (DMO) e reduzindo a incidência de fraturas de quadril, de fraturas vertebrais e não vertebrais.

Caracterização da tecnologia: O denosumabe é um anticorpo monoclonal destinado a inibir a RANKL (ligante RANK), uma proteína que atua como o sinal principal para a remoção de osso; é administrado por via subcutânea a cada seis meses, com dose única de 60 mg. Foi aprovado pelo Food and Drug Administration (FDA) em junho de 2010 e pela ANVISA em outubro de 2011.

Pergunta: A pergunta de investigação, por meio do método que utiliza o acrônimo PICO foi assim definida: P= população de interesse (mulheres com osteoporose na fase pós-menopausa); I= intervenção ou tecnologia (denosumabe); C= comparador (bisfosfonatos); O= *outcome* ou desfecho (manutenção e aumento da densidade mineral óssea, redução da incidência de fraturas e de outras complicações).

Busca e análise de evidências científicas: A estratégia de busca limitou-se a revisões sistemáticas publicadas em português, inglês e espanhol, até outubro de 2014. As buscas foram realizadas nas bases de dados PubMed, LILACS, *The Cochrane Library*, EMBASE e *Centre for Reviews and Dissemination*. De 90 estudos identificados, 2 revisões sistemáticas foram selecionadas para análise. A maioria dos estudos foi realizada com mulheres na pós-menopausa. As revisões sistemáticas foram avaliadas com relação à qualidade e rigor metodológico por meio do instrumento AMSTAR.

Resumo dos resultados dos estudos selecionados: A duas revisões sistemáticas incluídas apresentaram AMSTAR de qualidades alta e moderada, respectivamente. Esses estudos apontaram resultados controversos. Os bisfosfonatos foram mais eficazes em reduzir os riscos de fraturas e o denosumabe foi mais eficaz em aumentar a massa óssea. Os estudos não apresentaram diferenças entre o tratamento com os bisfosfonatos e o denosumabe, quando analisados os eventos adversos.

Recomendações:

- Recomendação forte a favor da tecnologia
- Recomendação fraca a favor da tecnologia
- Recomendação fraca contra a tecnologia
- Recomendação forte contra a tecnologia

PARECER TÉCNICO CIENTÍFICO

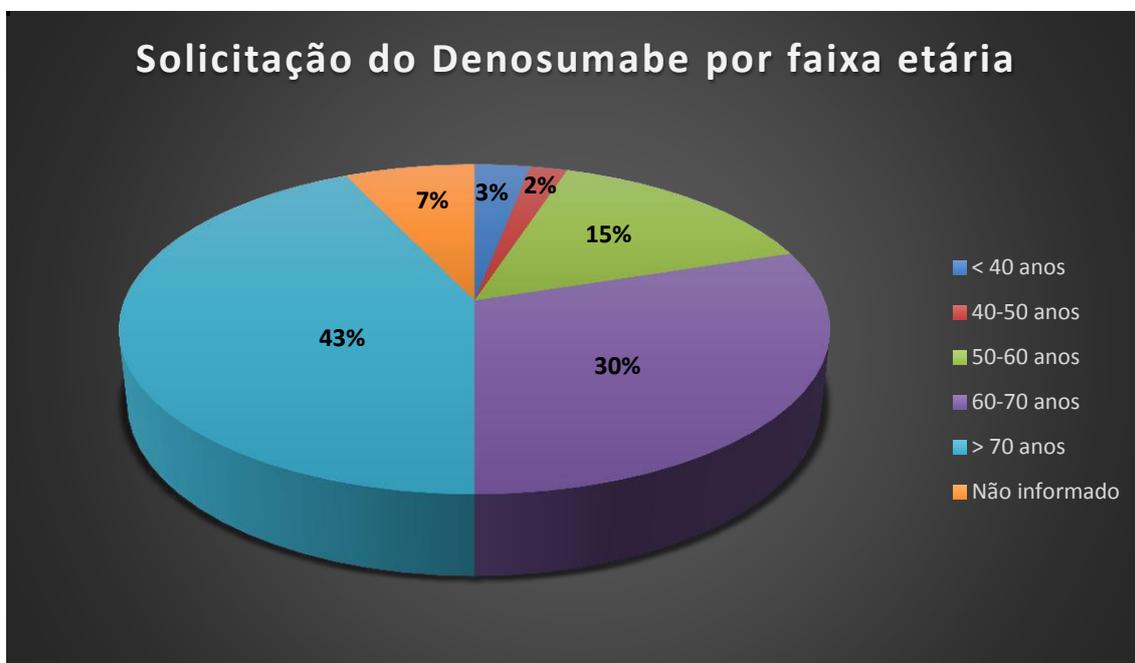
CONTEXTO

Este parecer técnico-científico (PTC) teve como objetivo responder a uma demanda da Coordenadoria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo (CCTIES/SES-SP).

De acordo com informações do relatório de demandas cadastradas da Comissão de Farmacologia da Secretaria Estadual de Saúde de São Paulo²², de 2010 a outubro de 2014 houve demandas administrativas e judiciais pelo medicamento denosumabe, totalizando 347 pacientes cadastrados.

Em relação ao gênero, 96% eram mulheres. A média de idade dos pacientes cadastrados foi de 68 anos, sendo que a maioria encontrava-se nas faixas etárias dos 60 a 70 e 70 anos ou mais como ilustrado na Figura 1 abaixo.

Figura 1 – Solicitações do denosumabe por faixa etária, no período de 2010 a outubro de 2014.



Fonte: Sistema SCODES²²

O gasto total para o ano de 2014 com a dispensa do denosumabe foi de R\$ 81.167,62, sendo R\$ 43.277,02 para atender demandas administrativas e 37.890,60 para demandas judiciais²².

INTRODUÇÃO

A osteoporose é considerada pela Organização Mundial de Saúde²⁷ como a “Epidemia Silenciosa do Século”, e atualmente um problema de saúde pública no mundo inteiro devido ao aumento na expectativa de vida das populações. É uma doença de grande impacto devido à sua alta prevalência e morbimortalidade.

Definida pela baixa massa óssea e pela deterioração da microarquitetura do tecido ósseo, levando à fragilidade do osso e, conseqüentemente, ao incremento do risco de fraturas^{25,26}, a osteoporose é uma doença silenciosa, predominante em mulheres, principalmente após a menopausa²⁷.

A fratura recente em qualquer grande sítio esquelético em um adulto com mais de 50 anos de idade deve ser considerada como um evento significativo para o diagnóstico da osteoporose²⁰.

Os principais tipos de osteoporose são:

- osteoporose pós-menopausa: atinge mulheres após a menopausa;
- osteoporose senil: atinge pessoas com mais de 70 anos;
- osteoporose secundária: atinge pessoas com doença renal hepática, endócrina, hematológica ou que usam alguns medicamentos, por exemplo, corticóides¹⁰.

O exame mais adequado para o diagnóstico da osteoporose é a densitometria óssea, que permite avaliar o estágio da doença e serve como método de acompanhamento do tratamento. É um exame indolor que mede a massa óssea na coluna e no fêmur¹⁰.

No Brasil, uma a cada três pessoas com osteoporose é diagnosticada; dessas, uma em cada cinco recebe algum tipo de tratamento. Estima-se, uma taxa anual de 100 mil fraturas de quadril. Cerca de 10 milhões de brasileiros sofrem com osteoporose e 24 milhões de pessoas terão fraturas a cada ano, sendo que 200 mil indivíduos morrerão como consequência direta de suas fraturas¹⁷.

A osteoporose é uma das principais causas de morbidade e mortalidade em idosos. A dificuldade e o alto custo do tratamento para o sistema de saúde tornam pertinente o

desenvolvimento de métodos capazes de identificar o grupo de maior risco para que sejam implantadas medidas preventivas de fraturas osteoporóticas⁹.

Tratamento da osteoporose

A prevenção e o tratamento da osteoporose são feitos por meio de medicamentos e ações não medicamentosas, tais como:

- Exercício físico (caminhada, corrida, *tai chi chuan*, etc.), que pode aumentar a densidade muscular, a resistência, a força muscular e o equilíbrio, além de reduzir o número de quedas;
- Prevenção de quedas: revisão de medicamentos psicoativos e outros associados ao risco de quedas, avaliação de problemas neurológicos, correção de distúrbios visuais e auditivos e medidas de segurança ambiental;
- Redução ou interrupção do uso de cigarro e álcool⁹.

Além disso, é necessário que os níveis de cálcio e vitamina D estejam dentro do padrão necessário, pois estão diretamente relacionados com a formação e manutenção de massa óssea. O cálcio é absorvido pelos ossos e a vitamina D auxilia essa absorção e também ajuda a melhorar o desempenho muscular, o equilíbrio e a diminuir o risco de queda⁹.

De acordo com as Recomendações de Ingestão Dietética a ingestão adequada de cálcio deve ser de 1200 mg por dia a partir dos 51 anos, para ambos os sexos, e o limite máximo tolerável para ingestão de cálcio são 2500 mg diários¹³.

A vitamina D é recomendada pelo Instituto de Medicina dos Estados Unidos apresentando-se em Ingestões Adequadas de 800-1.000 UI por dia. Caso o paciente não consiga alcançar os níveis indicados naturalmente, é possível utilizar suplementos de cálcio e colecalciferol².

O tratamento medicamentoso padrão é feito com bisfosfonatos, segundo o Protocolo Clínico do Ministério da Saúde sendo que os mais utilizados e disponíveis no Sistema Único de Saúde – SUS são alendronato de sódio, risedronato de sódio e o pamidronato dissódico (Quadro 1). Os dois primeiros são utilizados por via oral, em dose diária ou

semanal. O terceiro é administrado por via intravenosa, uma vez a cada três meses e pode ser utilizado por pacientes com intolerância à administração oral. É possível que os bisfosfonatos gerem eventos adversos: fraturas atípicas (com o uso prolongado) e problemas gastrointestinais (administração oral)⁹.

Segundo a bula, o alendronato de sódio é um bisfosfonato que atua como um potente inibidor específico da reabsorção óssea mediada pelos osteoclastos. Os bisfosfonatos são análogos sintéticos do pirofosfato, que se liga à hidroxiapatita encontrada no osso¹.

Quadro 1 – Bisfosfonatos disponíveis no Brasil e bisfosfonatos disponibilizados pelo Sistema Único de Saúde (SUS).

BRASIL	SUS
Alendronato Sódico	Alendronato Sódico
Risedronato Sódico	Risedronato Sódico
Pamidronato Dissódico	Pamidronato Dissódico
Ibandronato de Sódio	-
Ácido Zoledrônico	-

Fonte: Ministério da Saúde⁹; Comissão de Doenças Osteometabólicas e Osteoporose¹⁰

Atualmente existe outro medicamento que pode ser utilizado para o tratamento da osteoporose e que demonstrou ser seguro e eficaz quando comparado em estudos com placebo – denosumabe - administrado por via subcutânea a cada seis meses com dose única de 60 mg^{21,8,24}.

Denosumabe

Denosumabe foi desenvolvido pela empresa Amgen Biotecnologia e é um anticorpo monoclonal totalmente humano para o tratamento da osteoporose, da perda óssea induzida por tratamento, metástases ósseas, mieloma múltiplo e tumor de células gigantes de osso. Ele destina-se a inibir a RANKL (ligante RANK), uma proteína que atua como o sinal principal para a remoção de osso¹².

Em junho de 2010, foi aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA) para uso em mulheres pós-menopáusicas com risco de osteoporose, sob o nome comercial Prolia e

em novembro de 2010, também como Xgeva, indicado para pacientes com metástases ósseas de tumores sólidos¹².

O denosumabe foi registrado na ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) em outubro de 2011, pela empresa GlaxoSmithKline Brasil LTDA, esse registro expira em outubro de 2016⁴.

No Quadro 2, observa-se que as características dos registros no FDA e ANVISA são similares.

Quadro 2 – Comparação entre os registros do denosumabe na ANVISA e no FDA.

	Posologia	Reações adversas ao medicamento	Recomendação	Contraindicação
ANVISA	Solução injetável 60mg a cada 6 meses	Catarata Dor nas extremidades Osteonecrose da mandíbula Hipocalcemia Fratura femoral atípica	Os pacientes devem receber suplementos de cálcio e de vitamina D durante o tratamento	Pacientes que apresentem hipocalcemia
FDA	Solução injetável 60mg a cada 6 meses	Catarata Dor nas extremidades Osteonecrose da mandíbula Hipocalcemia Fratura femoral atípica	O paciente deve tomar cálcio 1000 mg por dia e pelo menos 400 UI vitamina D por dia	Pacientes que apresentem hipocalcemia

Fonte: ANVISA³ e FDA¹²

Custos

Considerando as duas classes de medicamentos citados para o tratamento da osteoporose (bisfosfonatos e denosumabe), disponíveis no Brasil, compararam-se a posologia e o custo semestral dos tratamentos por paciente. Os diferentes tipos de bisfosfonatos apresentam doses e administrações diferentes, enquanto que o denosumabe é administrado a cada 6 meses, por via subcutânea na dosagem de 60mg.

Os preços dos medicamentos para o tratamento da osteoporose variam bastante, como indicado no quadro abaixo, o que implica em custos de tratamentos semestrais diferentes. Os dados demonstram grande variação nos preços dos bisfosfonatos, sendo que somente o pamidronato, único bisfosfonato de uso subcutâneo, tem valores mais altos que o denosumabe; os outros dois apresentam, na maior parte, valores inferiores ao denosumabe.

Alguns estudos citam que o denosumabe teve melhor aceitação por ser administrado via subcutânea, e por isso poderia ser um novo tratamento eficaz para a osteoporose, mas devido ao seu alto custo não poderia substituir completamente os bisfosfonatos para o tratamento de osteoporose em mulheres na pós-menopausa^{16,28}.

Quadro 3 – Custos semestrais dos diferentes tratamentos para a osteoporose no Brasil.

Medicamento	Alendronato de Sódio	Pamidronato dissódico	Risedronato Sódico	Denosumabe*
Posologia	70mg	30, 60 e 90mg	35/150mg	60mg
Administração	Oral, 1 vez por semana	Subcutânea, 1 vez a cada 3 meses	Oral, 1 vez por semana/mês	Subcutânea, 1 vez a cada 6 meses
Menor PF	R\$ 203,82	R\$ 1.124,42	R\$ 183,62	R\$ 562,1
Maior PF	R\$ 483,18	R\$ 3.943,79	R\$ 605,64	R\$ 562,1
Média PF	R\$ 390,56	R\$ 1.353,57	R\$ 500,324	R\$ 562,1
Menor PMVG	R\$ 159,12	R\$ 877,94	R\$ 143,38	R\$ 562,1
Maior PMVG	R\$ 377,28	R\$ 3.943,79	R\$ 472,92	R\$ 562,1
Média PMVG	R\$ 304,95	R\$ 1.056,87	R\$ 390,664	R\$ 562,1
Menor PMC	R\$ 281,76	R\$ 1.371,24	R\$ 253,82	R\$ 777,03
Maior PMC	R\$ 667,92	R\$ 4.809,5	R\$ 837,12	R\$ 777,03
Média PMC	R\$ 535,42	R\$ 1.650,69	R\$ 691,41	R\$ 777,03

Fonte: Portal da ANVISA – Câmara de regulação do mercado de medicamentos^{5,6}

PF – preço de fábrica; **PMVG** – preço máximo de venda ao governo; **PMC** – preço máximo ao consumidor

* O denosumabe é fabricado somente por uma empresa e, portanto os valores são únicos.

OBJETIVO

O objetivo deste PTC foi analisar a evidência científica disponível sobre eficácia e segurança da utilização do denosumabe para o tratamento da osteoporose em mulheres na pós-menopausa.

MÉTODO

A realização deste PTC seguiu recomendações das Diretrizes para elaboração de pareceres técnico-científicos do Ministério de Saúde¹⁸.

Pergunta de investigação

A seguinte pergunta de investigação foi elaborada por meio do acrônimo PICO: O denosumabe é seguro e eficaz no tratamento da osteoporose em mulheres na pós-menopausa em comparação com os bisfosfonatos (tratamento padrão utilizado no SUS)?

População de interesse – mulheres com osteoporose na fase pós-menopausa.

Intervenção – denosumabe.

Comparador – bisfosfonatos (risedronato de sódio, pamidronato dissódico e alendronato de sódio).

Outcome (desfecho) – redução da perda de densidade mineral óssea, redução da incidência de fraturas e outras complicações.

Bases de dados e estratégia de busca:

As buscas foram realizadas nas bases de dados PubMed, LILACS, *The Cochrane Library*, EMBASE e *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD), utilizando-se combinação dos termos MeSH “Osteoporosis, Postmenopausal” e “denosumab”. Para busca na base LILACS foram utilizados os termos “osteoporose pós-menopausa” e “denosumabe”, nos idiomas português, inglês e espanhol. A estratégia de busca limitou-se a revisões sistemáticas publicadas em português, inglês e espanhol, até outubro de 2014. O processo de busca foi realizado por 2 aprimorandas do Programa de Aprimoramento

Profissional em Avaliação de Tecnologias de Saúde em conjunto com uma bibliotecária.

Critérios de seleção e exclusão de artigos:

A seleção de artigos foi realizada por 2 aprimorandas individualmente e as divergências foram resolvidas pela pesquisadora e coordenadora do parecer. Inicialmente, a seleção foi feita por meio de leitura dos títulos e resumos, e em um segundo momento após a leitura dos artigos completos.

Os critérios de exclusão foram:

- artigos repetidos;
- aqueles que não eram revisão sistemática;
- que não atendiam ao PICO definido;
- revisões publicadas antes de 2010 e
- com escore AMSTAR igual ou inferior a 3.

Avaliação da qualidade do rigor metodológico:

Os artigos foram avaliados com relação à qualidade do rigor metodológico por meio do instrumento AMSTAR. Todo o processo foi feito em dupla e no caso de divergências um terceiro pesquisador auxiliou na discussão para chegar a um consenso²³.

RESULTADOS

O processo de busca nas bases de dados de literatura científica identificou 90 artigos, dos quais 83 foram excluídos pelos seguintes motivos: 27 repetidos, 21 não eram revisão sistemática, 13 eram avaliação econômica, 11 foram publicados antes de 2010, 9 não atendiam ao PICO, 1 em alemão e 1 em chinês (Anexos 1, 2 e 3).

A qualidade de 7 revisões sistemáticas, avaliadas pelo instrumento AMSTAR, resultou em cinco revisões de baixa qualidade (escore 0-3), uma de qualidade moderada (escore 4-7) e uma de alta qualidade (escore 8-11). Os detalhes da avaliação de

qualidade podem ser observados no Anexo 4. Na análise foram excluídos os 5 estudos de baixa qualidade.

As 2 revisões sistemáticas analisadas^{16,28} são apresentadas a seguir de forma resumida. Mais detalhes são apresentados no Anexo 5.

Lin et al., 2011¹⁶

Revisão Sistemática e meta-análise (AMSTAR= 8) que teve como objetivo avaliar se o denosumabe seria mais eficaz na redução do risco de fratura e aumento da massa óssea, sem aumentar o risco de neoplasia e infecções em mulheres pós-menopáusicas em comparação com o alendronato. Dois revisores independentemente avaliaram a qualidade dos ensaios clínicos com a ferramenta da Cochrane. Apenas 4 estudos contribuíram para a formulação dos resultados. As intervenções ocorreram num período de 1 ano de seguimento e incluíam 60mg de denosumabe aplicada por via subcutânea a cada 6 meses e 70mg de alendronato por via oral, e foram excluídos os estudos que continham pacientes com antecedentes da doença óssea metastática e relatos de estudos em fase I observacional. Todos os estudos foram duplo cego, sendo que dois eram de fase II e um de fase III. A população alvo do estudo foram mulheres na pós-menopausa, com a média de idade de 60 a 68 anos. O grupo de pacientes que recebeu o denosumabe teve maior risco de fraturas quando comparado ao grupo do alendronato, mas a diferença não foi significativa (RR = 1,42; IC 95 0,84-2,40). O tratamento com denosumabe foi mais eficaz no aumento da massa óssea, mas não conseguiu reduzir o risco de fraturas em extensão maior do que o alendronato. Os autores concluem que o alendronato foi mais eficaz em reduzir os riscos de fraturas, já o tratamento com denosumabe é mais eficaz no aumento da massa óssea. Este estudo foi financiado pelos subsídios da Fundação Nacional de Ciência Natural da China.

Zhou et al. 2014²⁸

Revisão sistemática e meta-análise, de qualidade moderada (escala AMSTAR = 7), com inclusão de 11 ensaios clínicos randomizados; visou estabelecer a segurança do tratamento com denosumabe em mulheres com osteoporose ou com baixa densidade

mineral óssea, comparando-o a placebo, alendronato, ibandronato e risedronato. Dois dos estudos compararam tanto denosumabe e placebo, quanto denosumabe e alendronato. A população alvo estudada foram mulheres na pós-menopausa, com uma variação de idade entre 40 a 72 anos. O tempo do seguimento apresentou diferenças entre os estudos, variando de 9 meses a 3 anos. Na comparação geral o denosumabe mostrou uma diferença significativa na redução de fraturas não vertebrais (RR = 0,86; IC95% 0,74 – 1,00), mas também mostrou significativo aumento nos eventos adversos sérios relacionados à infecção (RR = 1,23; IC95% 1,00 – 1,52); os outros desfechos não demonstraram diferenças estatisticamente significantes. Quando os resultados foram comparados apenas entre os pacientes que receberam denosumabe e bisfosfonatos não houve evidências que comprovem que há diferenças entre os dois tratamentos em qualquer dos desfechos. A conclusão é que o denosumabe é uma boa opção para o tratamento da osteoporose, mas apresenta alguns eventos adversos quando comparado a placebo; não demonstra diferenças em relação ao tratamento com os bisfosfonatos e por isso é necessário que sejam feitos mais estudos para estabelecer a segurança e eficácia do medicamento. Os autores declararam não haver conflito de interesse.

DISCUSSÃO

Dos 90 artigos encontrados, 7 foram avaliados com relação à qualidade de rigor metodológico por meio do instrumento AMSTAR, mas 5 desses estudos eram de qualidade baixa e por isso foram excluídos. As 2 revisões sistemáticas incluídas Lin et al. e Zhou et al.^{16,28} apresentaram AMSTAR de qualidades alta e moderada, respectivamente.

Essas revisões sistemáticas apontaram resultados controversos: Lin et al.¹⁶ alegaram que o alendronato foi mais eficaz em reduzir os riscos de fraturas e o denosumabe mais eficaz no aumento da massa óssea, enquanto que Zhou et al.²⁸ indicaram que o denosumabe apresenta mais eventos adversos quando comparado ao placebo e não há diferença na eficácia em comparação com os bisfosfonatos.

O estudo de Zhou et al. demonstrou uma diferença na redução de fraturas não vertebrais, entretanto no estudo de Lin et al. não houve nenhuma diferença^{16,28}.

De acordo com Lin et al.¹⁶ o denosumabe foi mais eficaz no aumento de massa óssea, porém Zhou et al.²⁸ relataram que não houve alteração estatisticamente significativa.

Na análise realizada por Lin et al.¹⁶ a ferramenta GRADE foi aplicada para avaliar a qualidade em relação aos desfechos utilizados na revisão. Dos 9 desfechos avaliados, 1 foi de qualidade muito baixa (risco de eventos adversos sérios), 4 foram de baixa qualidade (risco de fraturas, risco de eventos adversos totais, risco de neoplasma e risco de infecção), 3 de qualidade moderada (porcentagem de mudanças na densidade mineral do rádio distal, porcentagem de mudanças na densidade mineral da coluna vertebral e porcentagem de mudanças na densidade mineral do colo femoral) e 1 de alta qualidade (porcentagem de mudanças na densidade mineral do quadril).

Apesar da revisão de Lin et al. ser de alta qualidade no rigor metodológico, os resultados da avaliação dos desfechos, feita pelos autores com a ferramenta GRADE, são na maioria baixos e isso demonstra algumas limitações do estudo, sendo necessário analisar com cuidado os resultados obtidos¹⁶.

Uma das alternativas terapêuticas mais utilizadas na prática clínica é o tratamento farmacológico da osteoporose com bisfosfonatos. No Brasil são distribuídos pelo SUS o alendronato sódico, risedronato sódico e o pamidronato dissódico⁹. Os estudos analisados mostraram que os bisfosfonatos são o tratamento padrão para a osteoporose em mulheres na pós-menopausa e que ainda é questionável a segurança e eficácia do denosumabe.

O denosumabe foi aprovado em outros países em 2010, dentre eles os Estados Unidos, Canadá, Reino Unido e Austrália. No Brasil ele foi aprovado pela ANVISA em 2011. Os estudos realizados para estas aprovações foram variáveis em relação ao tamanho da amostra, tempo de duração do estudo e idade média dos pacientes. A indicação do denosumabe pelos departamentos de saúde desses países foi basicamente o mesmo: tratamento mulheres pós-menopáusicas com osteoporose, que são suscetíveis a fraturas, que sejam intolerantes a outras terapias disponíveis ou como outra opção de tratamento. De modo geral, os resultados desses estudos apontaram que o

denosumabe reduziu a incidência de fraturas vertebrais e não vertebrais e tiveram uma pequena redução da incidência de novas fraturas, quando comparado ao placebo^{7,11,12,14}.

Estudo feito por Jönsson *et al*¹⁵, na Suécia, fez uma análise de custo-efetividade, comparando o uso de denosumabe a outras intervenções no tratamento da osteoporose (alendronato genérico, risedronato, ranelato de estrôncio e o não tratamento) em mulheres na pós-menopausa. A partir dos dados foi possível perceber que todos os medicamentos mostraram-se eficazes, quando comparados a placebo. Das quatro drogas estudadas o denosumabe apresentou o maior custo (425,00 euros), seguido pelo ranelato de estrôncio, risedronato e alendronato genérico (415,00; 338,00 e 20,00 euros respectivamente). A relação custo-efetividade foi alta quando comparado ao alendronato, pois a diferença entre os custos é grande, mas em relação à eficácia há pouca diferença. Quando o denosumabe foi comparado a risedronato e ranelato de estrôncio a relação custo-efetividade foi baixa, já que existe pouca diferença entre custos e eficácia. Mesmo com o maior custo, o denosumabe permaneceu dentro dos limites financeiros para intervenções de saúde na Suécia, portanto os autores afirmam que ele seria uma boa opção nos casos de pacientes com risco de descontinuidade do tratamento, pois sua administração é mais fácil¹⁵.

No Reino Unido, foi feita uma avaliação para a incorporação do denosumabe, baseada na avaliação econômica feita pelo fabricante, que usou como comparadores primários o ranelato de estrôncio, o raloxifene e o não tratamento. E como comparadores secundários zolendronato, ibandronato e teriparatida. Os resultados do fabricante foram favoráveis ao denosumabe (50% de chance de ser considerado custo-efetivo em relação aos comparadores primários, e 60% de chance em relação aos comparadores secundários, e 70% se utilizado em mulheres com fraturas anteriores). O estudo foi feito com mulheres de 70 anos com osteoporose, sem fraturas anteriores, considerando um limiar de 30.000 libras por QALY (quality-adjusted life years)¹⁹.

Apesar desses resultados o grupo de revisão da evidência (ERG) do NICE (National Institute for Health and Care Excellence), que fez uma avaliação do estudo, levantou algumas questões que precisam ser observadas, como a escolha de comparadores primários, que deveriam ter sido o zolendronato (bisfosfonato de administração

subcutânea, como o denosumabe) e a teriparatida, que foram utilizados apenas como comparadores secundários. Além disso, os custos para o tratamento com o denosumabe foram estimados, não foram utilizados os valores reais da aplicação do remédio, do acompanhamento do paciente e por essas e outras razões não houve concordância com a avaliação¹⁹.

A conclusão do ERG é que esse estudo não comprova a custo-efetividade do denosumabe e por isso foi estabelecido, pelo NICE, que o denosumabe é indicado somente para o tratamento primário da osteoporose, em mulheres na pós-menopausa com alto risco de fratura, que não consigam seguir as instruções de uso ou tenham intolerância aos bisfosfonatos orais e/ou que tenham a combinação do T-score, idade e número independente de fatores clínicos de risco de fraturas, segundo os limiares estabelecidos por eles¹⁹.

É preciso observar com cautela esses resultados, pois são estudos feitos em outros países com populações e situações diferentes do Brasil. A partir do Quadro 7 pode-se perceber a grande variação entre os preços dos medicamentos (os três oferecidos pelo SUS e o denosumabe). Os dados mostram que os medicamentos já incorporados têm preços diversificados e dependendo da comparação feita o denosumabe pode ser mais caro ou mais barato. Em relação aos bisfosfonatos de uso oral é possível encontrar valores bem inferiores ao denosumabe, mas o menor preço do pamidronato (bisfosfonato de uso subcutâneo) é maior que o preço do denosumabe, quando comprado pelo governo e quase o dobro quando comercializado em farmácias^{5,6}.

No Reino Unido, o NICE¹⁹ indica o denosumabe como tratamento alternativo para pessoas que não possam utilizar os bisfosfonatos orais, assim como outros países, como citado anteriormente. No Brasil, o pamidronato dissódico, um bisfosfonato de uso intravenoso é, de acordo com o Protocolo Clínico do Ministério da Saúde (2014), o medicamento indicado nesses casos. No entanto, o custo do pamidronato é 35% maior que o do denosumabe quando comprado pelo governo^{5,6}.

Segundo os estudos analisados não há diferenças em relação à eficácia do denosumabe e os bisfosfonatos. Pode-se observar também que o Brasil incluiu como opção terapêutica, na impossibilidade do uso dos bisfosfonatos, um medicamento intravenoso utilizado a cada 3 meses, com preço superior ao do denosumabe. Sugere-

se, portanto, a necessidade de realizar estudos que comparem a eficácia do denosumabe em relação ao pamidronato, por ser uma opção mais barata, utilizada a cada seis meses, o que pode trazer menos desconforto para o paciente e menor custo.

RECOMENDAÇÃO

As evidências científicas sobre o uso do denosumabe no tratamento da osteoporose em mulheres na pós-menopausa são escassas e com resultados contraditórios quanto à sua eficácia. De outro lado, há eventos adversos a serem considerados. Alguns estudos sugerem que o denosumabe poderia ser utilizado em casos de intolerância aos bisfosfonatos.

Desta forma, conclui-se pela recomendação fraca contra a incorporação do denosumabe pelo SUS e a necessidade de realização de estudos que comparem sua eficácia em relação ao pamidronato.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Alendronato de sódio. Técnico responsável Andreia Cavalcante Silva. Goiás: Laboratório Teuto Brasileiro S/A. 2014. Bula de remédio. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=1718712014&pIdAnexo=1979030. Acesso em: Outubro de 2014.
2. ANDERSON, J.J.B. Nutrição e Saúde Óssea. In: Mahan LK, Escott-Stump S. Krause: **Alimentos, Nutrição & Dietoterapia**. 11 ed. São Paulo: Roca, 2005.
3. ANVISA – AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA [base de dados da internet]. Brasília. **Bulário Eletrônico**. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=9081892013&pIdAnexo=1842562. Acesso em: Outubro de 2014.
4. ANVISA – AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA [base de dados da internet]. Brasília. **Consulta de produtos**. Disponível em: http://www7.anvisa.gov.br/datavisa/consulta_produto/rconsulta_produto_detalhe.asp. Acesso em: Março de 2015.
5. ANVISA – AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA [base de dados da internet]. Brasília. Câmara de regulação do mercado de medicamentos (CMED):

Preços máximos de medicamentos por princípio ativo, para compras públicas, preço de fábrica (PF) e preço máximo ao consumidor (PMC). Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/0764e30045e7354795dbb57ffa9843d8/LISTA+CONFORMIDADE_2014-10-20.pdf?MOD=AJPERES. Acesso em: Novembro de 2014.

6. ANVISA – AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA [base de dados da internet]. Brasília. Câmara de regulação do mercado de medicamentos (CMED): **Preços máximos de medicamentos por princípio ativo, para compras públicas, preço de fábrica (PF) e preço máximo de venda ao governo (PMVG).** Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/5a21b78045e735a695f1b57ffa9843d8/LISTA_CONFORMIDADE_GOV_2014-10-20.pdf?MOD=AJPERES. Acesso em: Novembro de 2014.

7. AUSTRALIAN GOVERNMENT DEPARTMENT OF HEALTH AND AGEING. **Denosumab (Prolia) for postmenopausal osteoporosis.** Disponível em: http://www.nps.org.au/__data/assets/pdf_file/0017/114227/Medicine_Update_denosumab.pdf. Acesso em: Novembro de 2014.

8. BOLLAND, M.J.; GREY, A.B.; GAMBLE, G.B.; REID, I.R. Effect of osteoporosis treatment on mortality: a meta-analysis. **Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, Estados Unidos, v. 95, n. 3, p. 1174-1181, dez 2009. Disponível em: <http://press.endocrine.org/doi/full/10.1210/jc.2009-0852>. Acesso em: Outubro de 2014.

9. BRASIL. Portaria de nº 451, de 9 de junho de 2014. Aprova o Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas da osteoporose. Diário Oficial da União. nº 109. 10 de junho de 2014, Seção 1. Disponível em: <http://u.saude.gov.br/images/pdf/2014/junho/10/Republica---o-Portaria-n---451-de-09-de-junho-de-2014-atual.pdf>. Acesso em: Outubro de 2014.

10. COMISSÃO DE DOENÇAS OSTEOMETABÓLICAS E OSTEOPOROSE. Osteoporose: Cartilha para pacientes, 2011. Disponível em: <http://www.reumatologia.com.br/PDFs/Cartilha%20osteoporose.pdf>. Acessado em Outubro de 2014.

11. EUROPEAN MEDICINES AGENCY. **Prolia-desonumab.** Disponível em: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001120/human_med_001324.jsp&mid=WC0b01ac058001d124. Acesso em: Novembro de 2014.

12. FDA – FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. **FDA Approves New Injectable Osteoporosis Treatment for Postmenopausal Women.** Estados Unidos, 2010. Disponível em: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm214150.htm>. Acesso em: Novembro de 2014

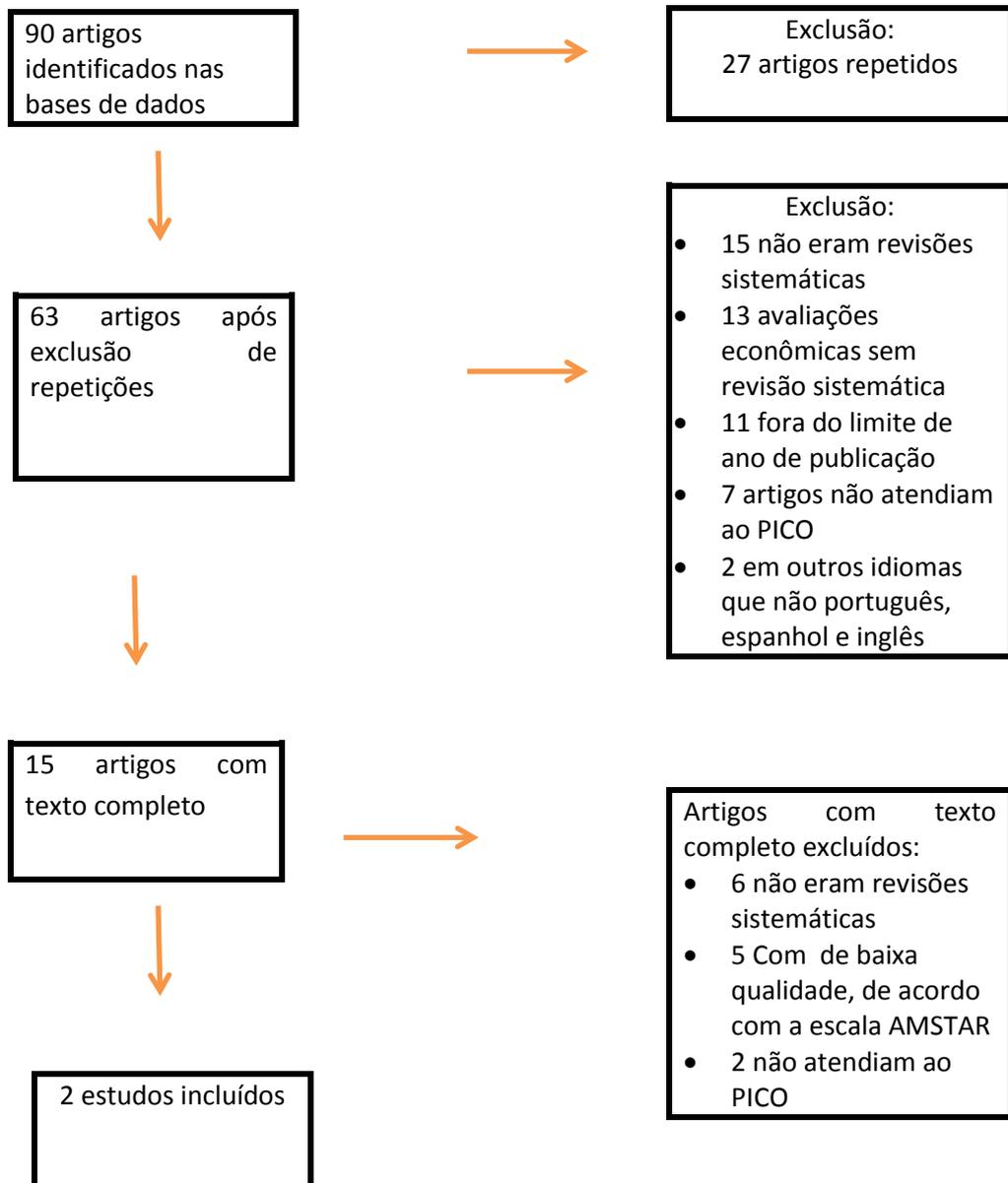
13. FOOD AND NUTRITION BOARD, Institute of Medicine. **National Academy of Sciences: dietary reference intakes**. Washington, DC: National Academy Press, 1997. Disponível em: <http://fnic.nal.usda.gov/dietary-guidance/dietary-reference-intakes/dri-tables>. Acesso em: Novembro de 2014.
14. HEALTH CANADA. **Summary Basis of Decision-PROLIA**. Disponível em: <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/pdf/prodpharma/sbd-smd/phase1-decision/drug-med/sbd_smd_2011_prolia_121139-eng.pdf>. Acesso em: Novembro de 2014.
15. JÖNSSON, B.; STRÖM, O.; EISMAN, J.A.; PAPAIOANNOU, A.; SIRIS, E.S.; TOSTESON, A. & KANIS, J.A. **Cost-effectiveness of Denosumab for the treatment of postmenopausal osteoporosis**. Suécia: International Osteoporosis Foundation and National Osteoporosis Foundation, 2010. Disponível em: http://www.esceo.org/publications/economics/Jonsson_demab_ce_OI_2010.pdf. Acesso em: Novembro de 2014.
16. LIN, T.; WANG, C.; CAI, X.Z.; ZHAO, X.; SHI, M.M.; YING, Z.M.; YUAN, F.Z.; GUO, C. & YAN, S.G. Comparison of clinical efficacy and safety between denosumab and alendronate in postmenopausal women with osteoporosis: a meta-analysis. **International Journal of Clinical Practice**. Reino Unido, v. 66, n. 4, p. 399-408, Abril. 2012. Disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.17421241.2011.02806.x/abstract?systemMessage=Wiley+Online+Library+will+be+disrupted+on+the+18th+October+from+10%3A00+BST+%2805%3A00+EDT%29+for+essential+maintenance+for+approximately+two+hours+as+we+make+upgrades+to+improve+our+services+to+you>. Acesso em: Outubro de 2014.
17. MINISTÉRIO DA SAÚDE – SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE, DEPARTAMENTO DE ATENÇÃO BÁSICA. **Envelhecimento e Saúde da Pessoa Idosa**. Brasília, 2007. Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/abcd19.pdf>. Acesso em Novembro de 2014
18. MINISTÉRIO DA SAÚDE – SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS, DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA. **Diretrizes Metodológicas: Elaboração de Pareceres Técnico-Científico**. Brasília (DF); 2011.
19. NICE – NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE. **Denosumab for the prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women**. Reino Unido, 2010. Disponível em: <http://www.nice.org.uk/guidance/ta204/chapter/3-the-manufacturers-submission>. Acesso em: Novembro de 2014.
20. NATIONAL OSTEOPOROSIS FOUNDATION. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. Estados Unidos, 2014. Disponível em: <http://nof.org/files/nof/public/content/file/2791/upload/919.pdf>. Acesso em Novembro de 2014.

21. PROLYA. Responsável técnico Ednilson da Silva Oliveira. Rio de Janeiro: GlaxoSmithKline Brasil Ltda. 2014. Bula de remédio. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=9081892013&pIdAnexo=1842562. Acesso em: Outubro de 2014.
22. SECRETARIA DO ESTADO DE SAÚDE DE SÃO PAULO – COMISSÃO DE FARMACOLOGIA. **Relatório de demandas Cadastrais**. São Paulo – (SP); 2014. Sistema SCODES.
23. SHARIF, M.O.; SHARIF, F.N.J; ALI, H.; AHMED, F. **Systematic Reviews Explained: AMSTAR – How to Tell the Good From the Bad and the Ugly**. OHDM. 2013;12(1): 9-16.
24. VON KEYSERLING, C.; HOPKINS, R.; ANASTASILAKIS, A.; TOULIS K.; GOEREE, R.; TARRIDE, J.E.; XIE, F. Clinical efficacy and safety of denosumab in postmenopausal women with low bone mineral density and osteoporosis: a meta-analysis. **Seminars in Arthritis and Rheumatis**. Canada, v. 41, p. 178-168, 2011.
25. WHO- WORLD HEALTH ORGANIZATION. Assessment of fracture risk and application to screening for postmenopausal osteoporosis. Technical report Series, 894. Washington; 1994.
26. WHO- WORLD HEALTH ORGANIZATION. Envelhecimento ativo: uma política de saúde / World Health Organization; tradução Suzana Gontijo. – Brasília: Organização Pan-Americana da Saúde, 2005. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/envelhecimento_ativo.pdf. Acesso em: Novembro de 2014.
27. WHO- WORLD HEALTH ORGANIZATION. Scientific group on the assessment of osteoporosis at primary health care level. Summary meeting report. Belgium, 2004. Disponível em: <http://www.who.int/chp/topics/Osteoporosis.pdf>. Acesso em Novembro de 2014
28. ZHOU, Z.; CHEN, C.; ZHANG, J.; JI, X.; LIU, L.; ZHANG, G.; CAO, X. & WANG, P. Safety of denosumab in postmenopausal women with osteoporosis or low bone mineral density: a meta-analysis. **International Journal of Clinical and Experimental Pathology**. Estados Unidos, v. 7, n. 5, p. 2113-2122, Maio. 2014. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4069896/pdf/ijcep0007-2113.pdf>. Acesso em: Outubro de 2014.

ANEXO 1 – Apresentação da estratégia de busca.

Base de dados	Data de busca	Termos utilizados	Nº de estudos identificados
Cochrane	08/10/2014	MeSH descriptor: [Osteoporosis, Postmenopausal] explode all trees and denosumab:ti,ab,kw or Prolia:ti,ab,kw or Xgeva:ti,ab,kw or AMG 162:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	3
Cochrane	08/10/2014	MeSH descriptor: [Osteoporosis, Postmenopausal] explode all trees or MeSH descriptor: [Osteoporosis] explode all trees or Osteoporosis:ti,ab,kw (Word variations have been searched) and denosumab:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	5
CRD	08/10/2014	MeSH DESCRIPTOR Osteoporosis, Postmenopausal EXPLODE ALL TREES and (denosumab) OR (Prolia) OR (Xgeva or AMG 162)	21
Embase	08/10/2014	postmenopause osteoporosis' AND denosumab AND 'systematic review'/de	28
Lilacs	08/10/2014	(Osteoporose Pós-Menopausa or Osteoporosis Posmenopáusica or Osteoporosis, Postmenopausal or Perda Óssea Perimenopausa or Perda Óssea Pós-Menopausa) (Denosumabe or denosumab)	1
Lilacs	08/10/2014	Osteoporose Pós-Menopausa or Osteoporosis Posmenopáusica or Osteoporosis, Postmenopausal or Perda Óssea Perimenopausa or Perda Óssea Pós-Menopausa) (Denosumabe or denosumab or prolia or Xgeva or AMG 162)	2
Pubmed	08/10/2014	((("Osteoporosis, Postmenopausal"[Mesh] or (Bone Loss, Postmenopausal or Bone Losses, Postmenopausal or Postmenopausal Bone Losses or Postmenopausal Osteoporosis or Osteoporoses, Postmenopausal or Postmenopausal Osteoporoses or Perimenopausal Bone Loss or Postmenopausal Bone Loss or Bone Loss, Perimenopausal or Bone Losses, Perimenopausal or Perimenopausal Bone Losses or Osteoporosis, Post-Menopausal or Osteoporoses, Post-Menopausal or Osteoporosis, Post Menopausal or Post-Menopausal Osteoporoses or Post-Menopausal Osteoporosis or))) AND ("denosumab" [Supplementary Concept] or (Prolia or Xgeva or AMG 162)) Filters: Systematic Reviews	28

ANEXO 2 – Fluxograma da seleção dos estudos.



ANEXO 3 – Artigos excluídos

Nº	Artigo	Autores	Ano/base	Excluídos	Observações
1	Adjuvant bisphosphonate therapy in postmenopausal breast cancer patients	Gnant M.	2010/Embase	Sim	Não atende o PICO
2	AHRQ Comparative Effectiveness Reviews Treatment To Prevent Fractures in Men and Women With Low Bone Density or Osteoporosis: Update of a 2007 Report	Crandall, C.J.; Newberr, S.J.; Diamant, A.; Lim, Y.W.; Gellad, W. F.; Suttorp, M. J.; Motala, A.; Ewing, B.; Roth, B.; Shanman, R.; Timmer, M.; Shekelle, P. G.	2012/Pubmed	Sim	Não é revisão sistemática
3	[Austrian guidance for the pharmacologic treatment of osteoporosis in postmenopausal women: Addendum 2010]	Dimaj, H. P.; Pietschmann, P.; Resch, H.; Preisinger, E.; Fahrleitner-Pammer, A.; Dobnig, H.; Klaushofer, K.	2010/Pubmed	Sim	Não é revisão sistemática
4	Budgetary impact analysis of denosumab in a US health plan	Parthan, A.; Emptage, N.P.; Taylor, D. C. Viswanathan, H. N.; Yurgin, N.; Stolshek, B.; Clements, K.M.; Tao, C. Y.; Weinstein, M. C.	2013/CRD	Sim	Avaliação econômica
5	CADTH Rapid Response Reports Denosumab, Raloxifene, and Zoledronic Acid for the Treatment of Postmenopausal Osteoporosis: Clinical Effectiveness and Harms	Gauthier, K.; Bai, A.; Perras, C.; Cunningham, J.; Ahuja, T.; Richter, T.; Kovacs, C.	2012/Pubmed	Sim	Não é revisão sistemática
6	Clinical efficacy and safety of denosumab in postmenopausal women with low bone mineral density and osteoporosis: a meta-analysis	von Keyserlingk, C.; Hopkins, R.; Anastasilakis, A.; Toulis, K.; Goeree, R.; Tarride, J. E.; Xie, F.	2011/CRD	Não	Não atende o PICO

7	Clinical potential of RANKL inhibition for the management of postmenopausal osteoporosis and other metabolic bone diseases	Delmas, P. D.	2008/Pubmed	Sim	Fora do limite de ano de publicação
8	Comparative cost-effectiveness of bazedoxifene and raloxifene in the treatment of postmenopausal osteoporosis in Europe, using the FRAX algorithm	Kim, K.; Svedbom, A.; Luo, X.; Sutradhar, S.; Kanis, J. A.	2014/CRD	Sim	Avaliação econômica
9	Cost effectiveness of denosumab compared with oral bisphosphonates in the treatment of post-menopausal osteoporotic women in Belgium	Hiligsmann, M.; Reginster, J. Y.	2011/CRD	Sim	Avaliação econômica
10	Cost effectiveness of denosumab versus oral bisphosphonates for postmenopausal osteoporosis in the US	Parthan, A.; Kruse, M.; Yurgin, N.; Huang, J.; Viswanathan, H. N.; Taylor, D.	2013/CRD	Sim	Avaliação econômica
11	Cost-effectiveness of bazedoxifene compared with raloxifene in the treatment of postmenopausal osteoporotic women	Hiligsmann, M.; Sedrine, W. B.; Reginster, J. Y.	2013/CRD	Sim	Avaliação econômica
12	Cost-effectiveness of bazedoxifene versus raloxifene in the treatment of postmenopausal women in Spain	Darba, J.; Perez-Alvarez, N.; Kaskens, L. Holgado-Perez, S.; Racketa, J.; Rejas, J.	2013/CRD	Sim	Avaliação econômica
13	Cost-effectiveness of Denosumab for the treatment of postmenopausal osteoporosis	Jonsson, B.; Strom, O.; Eisman, J. A.; Papaioannou, A.; Siris, E. S.; Tosteson, A.; Kanis, J. A.	2011/CRD	Sim	Avaliação econômica
14	Cost-effectiveness of denosumab in the treatment of postmenopausal osteoporosis in Canada	Chau, D.; Becker, D. L.; Coombes, M. E.; Ioannidis, G.; Adachi, J. D.; Goeree, R.	2012/CRD	Sim	Avaliação econômica

15	Cost-effectiveness of denosumab in the treatment of postmenopausal osteoporotic women	Hiligsmann, M.; Boonen, A.; Dirksen, C. D.; Ben Sedrine, W.; Reginster, J. Y.	2013/Pubmed	Sim	Avaliação econômica
16	Denosumab and zoledronic acid for patients with postmenopausal osteoporosis: a review of the clinical effectiveness, safety, cost effectiveness, and guidelines	Cadth,	2012/CRD	Sim	Não é revisão sistemática
17	Denosumab: A new injectable treatment for postmenopausal osteoporosis	Whelan A.M.; Raman-Wilms L.	2011/Embase	Não	Não é revisão sistemática
18	Denosumab: A novel biological therapy for osteoporosis	Guay D.R.	2011/Embase	Sim	Não é revisão sistemática
19	Denosumab for the prevention and treatment of osteoporosis	National Horizon Scanning, Centre	2008/CRD	Sim	Fora do limite de ano de publicação
20	Denosumab for the prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women	National Institute for Health and Clinical, Excellence	2010/CRD	Sim	Não é revisão sistemática
21	[Denosumab for treatment of postmenopausal osteoporosis]	Syversen, U.; Halse, J. I.; Geisler, J.; Eriksen, E. F.	2011/Pubmed	Sim	Artigo em alemão
22	Denosumab for the treatment and prevention of postmenopausal osteoporosis	Bennett, Timothy G; Le, Marshall Kim; Khan, Fary; Wark, John D; Brand, Caroline	2012/Cochrane	Sim	Não é revisão sistemática
23	Denosumab in osteoporosis and oncology	Burkiewicz, J. S.; Scarpace, S. L.; Bruce, S. P.	2009/Pubmed	Sim	Fora do limite de ano de publicação
24	Denosumab, a RANK ligand inhibitor, for postmenopausal women with osteoporosis	Sutton, E. E.; Riche, D. M.	2012/Pubmed	Não	Não é revisão sistemática
25	Denosumab: Mechanism of action and clinical outcomes	Hanley D.A.; Adachi J.D.; Bell A.; Brown V.	2012/Embase	Não	Não é revisão sistemática
26	[Denosumab versus bisphosphonates for the treatment of osteoporosis in postmenopausal women]	Pichon Riviere, A.; Augustovski, F.; Garcia Marti, S.; Alcaraz, A.; Glujovsky, D.; Lopez, A.; Rey-Ares, L.;	2013/CRD	Sim	Não é revisão sistemática

		Bardach, A.; Ciapponi, A.; Secco, A.			
27	Effect of osteoporosis treatment on mortality: A meta-analysis	Bolland M.J.; Grey A.B.; Gamble G.D.; Reid I.R.	2010/Embase	Não	Não atende o PICO
28	Effects of antifracture drugs in postmenopausal, male and glucocorticoid-induced osteoporosis--usefulness of alendronate and risedronate	Iwamoto, J.; Takeda, T.; Sato, Y.	2007/Pubmed	Sim	Fora do limite de ano de publicação
29	Effects of antiresorptive treatment on nonvertebral fracture outcomes	Mackey, D. C.; Black, D. M.; Bauer, D. C.; McCloskey, E. V.; Eastell, R.; Mesenbrink, P.; Thompson, J. R.; Cummings, S. R.	2011/Pubmed	Não	Revisão sistemática de baixa qualidade, segundo a escala AMSTAR
30	Efficacy and safety of denosumab in postmenopausal women with osteopenia or osteoporosis: a systematic review and a meta-analysis	Anastasilakis, A. D.; Toulis, K. A. Goulis, D. G. Polyzos, S. A.; Delaroudis, S.; Giomisi, A. Terpos, E.	2009/CRD	Sim	Fora do limite de ano de publicação
31	Efficacy of denosumab relative to other osteoporosis therapies for prevention of fractures in postmenopausal osteoporosis: Results of an adjusted indirect and mixed treatment comparison	Freemantle N.; Diez-Perez A.; Cooper C.; Man H.; Shepherd S.; Badamgarav E.; Gitlin M.; Roux C.	2010/Embase	Sim	Não é revisão sistemática
32	Fracture prevention in postmenopausal women	Vestergaard, P.; Mosekilde, L.; Langdahl, B.	2011/Pubmed	Sim	Não é revisão sistemática
33	Guidance for the prevention of bone loss and fractures in postmenopausal women treated with aromatase inhibitors for breast cancer: an ESCEO position paper	Rizzoli, R.; Body, J. J.; DeCensi, A.; Reginster, J. Y.; Piscitelli, P.; Brandi, M. L.	2012/Pubmed	Sim	Não é revisão sistemática

34	[Guidelines for the diagnosis, prevention and treatment of osteoporosis. Italian Osteoporosis, Mineral Metabolism, and Skeletal Diseases Society]		2013/Pubmed	Sim	Não é revisão sistemática
35	Impact of treatments for postmenopausal osteoporosis (bisphosphonates, parathyroid hormone, strontium ranelate, and denosumab) on bone quality: a systematic review	Gallacher, S. J.; Dixon, T.	2010/Pubmed	Não	Não é revisão sistemática
36	Influences of bone and mineral metabolism in epilepsy	Hamed S.A.	2011/Embase	Sim	Não atende o PICO
37	Intervention thresholds for denosumab in the UK using a FRAX-based cost-effectiveness analysis	Strom, O.; Jonsson, B.; Kanis, J. A.	2013/CRD	Sim	Avaliação econômica
38	Interventions to improve osteoporosis medication adherence and persistence: A systematic review and literature appraisal by the ISPOR Medication Adherence & Persistence Special Interest Group	Hiligsmann M.; Salas M.; Hughes D.A.; Manias E.; Gwadyry-Sridhar F.H.; Linck P.; Cowell W.	2013/Embase	Sim	Não atende o PICO
39	Managing bone health with zoledronic acid: A review of randomized clinical study results	Hadji P.	2011/Embase	Sim	Não atende o PICO
40	Markers of bone turnover for the prediction of fracture risk and monitoring of osteoporosis treatment: A need for international reference standards	Vasikaran S.; Eastell R.; Bruyere O.; Foldes A.J.; Garnero P.; Griesmacher A.; McClung M.; Morris H.A.; Silverman S.; Trenti T.; Wahl D.A.; Cooper C.; Kanis J.A.	2011/Embase	Sim	Não atende o PICO

41	Osteoporosis in menopause	Khan, A.; Fortier, M.; Reid, R.; Abramson, B. L.; Blake, J.; Desindes, S.; Dodin, S.; Graves, L.; Guthrie, B.; Johnston, S.; Rowe, T.; Sodhi, N.; Wilks, P.; Wolfman, W.	2014/Pubmed	Sim	Não é revisão sistemática
42	Osteoporosis in chronic liver disease	Yadav A., Carey E.J.	2013/Embase	Sim	Não atende o PICO
43	Osteoporosis in older women	Pham A.N.; Colon-Emeric C.S.; Weber T.J.	2009/Embase	Sim	Fora do limite de ano de publicação
44	Osteoporosis: New-generation drugs	Resch H.	2010/Embase	Não	Não é revisão sistemática
45	Osteoporosis treatment and the older patient	Jay R.H.; Marrinan S.L.	2011/Embase	Sim	Não é revisão sistemática
46	Osteoporosis update: Effective prevention and treatment	Hansen L.B.	2006/Embase	Sim	Fora do limite de ano de publicação
47	Pharmacoeconomic analysis of strategies to treat postmenopausal osteoporosis: a systematic review	Brandao, C. M.; Machado, G. P.; Acurcio Fde, A.	2012/Pubmed	Sim	Avaliação econômica
48	Pharmacoeconomic analysis of treatment strategies for osteoporosis in postmenopausal women: A systematic review	Machado G.P.M.; Acurcio F.A.	2012/Embase	Sim	Avaliação econômica
49	Population pharmacokinetic meta-analysis of denosumab in healthy subjects and postmenopausal women with osteopenia or osteoporosis	Sutjandra, L.; Rodriguez, R. D.; Doshi, S.; Ma, M.; Peterson, M. C.; Jang, G. R.; Chow, A. T.; Perez-Ruixo, J. J.	2011/Pubmed	Não	Não é revisão sistemática
50	Potential cost-effectiveness of denosumab for the treatment of postmenopausal osteoporotic women	Hiligsmann, M.; Reginster, J. Y.	2010/CRD	Sim	Avaliação econômica

51	Ranking antireabsorptive agents to prevent vertebral fractures in postmenopausal osteoporosis by mixed treatment comparison meta-analysis	Migliore, A.; Broccoli, S.; Massafra, U.; Cassol, M.; Frediani, B.	2013/Pubmed	Não	Revisão sistemática de baixa qualidade, segundo a escala AMSTAR
52	Recommendations on the management of fragility fracture risk in women younger than 70 years	Palacios, S.; Christiansen, C.; Sanchez Borrego, R.; Gambacciani, M.; Hadji, P.; Karsdal, M.; Lambrinoudaki, I.; Lello, S.; O'Beirne, B.; Romao, F.; Rozenberg, S.; Stevenson, J. C.; Ben-Rafael, Z.	2012/Pubmed	Sim	Não é revisão sistemática
53	Results of indirect and mixed treatment comparison of fracture efficacy for osteoporosis treatments: a meta-analysis	Freemantle, N.; Cooper, C.; Diez-Perez, A.; Gitlin, M.; Radcliffe, H.; Shepherd, S.; Roux, C.	2013/CRD	Não	Revisão sistemática de baixa qualidade, segundo a escala AMSTAR
54	Risedronate's role in reducing hip fracture in postmenopausal women with established osteoporosis	Gates B.J.; Das S.	2012/Embase	Sim	Não atende o PICO
55	The balance between risks and benefits: Long-term use of aromatase inhibitors	Perez E.A.	2006/Embase	Sim	Fora do limite de ano de publicação
56	The influence and safety of denosumab on bone mineral density of lumbar spine in women with low bone mass: a meta-analysis (Provisional abstract)	Zhu, Xw; Chen, Jt	2013/Cochrane	Sim	Artigo em chinês
57	The relative efficacy of nine osteoporosis medications for reducing the rate of fractures in post-menopausal women	Hopkins, R. B.; Goeree, R.; Pullenayegum, E.; Adachi, J. D.; Papaioannou, A.; Xie, F.; Thabane, L.	2011/CRD	Não	Revisão sistemática de baixa qualidade, segundo a escala AMSTAR

58	Time course of bone mineral density changes with denosumab compared with other drugs in postmenopausal osteoporosis: a dose-response based meta-analysis	Mandema, J. W.; Zheng, J.; Libanati, C.; Perez Ruixo, J. J.	2014/CRD	Não	Revisão sistemática de baixa qualidade, segundo a escala AMSTAR
59	Therapeutic advances in the treatment of osteoporosis	Mathoo J.M.R.; Becker L.; Kumbhare D.; Adachi J.D.	2007/Embase	Sim	Fora do limite de ano de publicação
60	Treatment of postmenopausal osteoporosis	Gupta G.; Aronow W.S.	2007/Embase	Sim	Fora do limite de ano de publicação
61	Update: Update in osteoporosis and metabolic bone disorders	Shoback D.	2007/Embase	Sim	Fora do limite de ano de publicação

ANEXO 4 – Qualidade da evidência de revisões sistemáticas (AMSTAR).

Questão	Mackey et al., 2011	Hopkins et al., 2011	Lin et al., 2012	Migliore et al., 2013	Freemantle et al., 2013	Zhou et al., 2014	Manddema et al., 2014
1. Foi fornecido um projeto <i>a priori</i> ?	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
2. Seleção de estudos e extração de dados foi realizada duplamente?	Não	Não	Sim	Não	Sim	Sim	Não
3. Foi realizada uma pesquisa/busca bibliográfica abrangente?	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não
4. A situação da publicação (por exemplo, literatura cinzenta) foi utilizada como um critério de inclusão?	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
5. Foi fornecida uma lista de estudos (incluídos e excluídos)?	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
6. Foram fornecidas as características dos estudos incluídos?	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim
7. A qualidade científica dos estudos incluídos foi avaliada e documentada?	Não	Não	Sim	Não	Não	Sim	Não
8. A qualidade científica dos estudos incluídos foi utilizada de forma adequada na formulação das conclusões?	Não	Não	Sim	Não	Não	Sim	Não

9. Os métodos foram usados para combinar os resultados de estudos adequados?	Sim						
10. A probabilidade de viés de publicação foi avaliada?	Não	Não	Sim	Não	Não	Sim	Não
11. O conflito de interesses foi informado?	Não	Não	Sim	Não	Não	Não	Não
TOTAL	2/11	3/11	8/11	3/11	3/11	7/11	2/11

ANEXO 5 – Resultados de revisões sistemáticas.

Estudos	Tipo de estudo	População	Desfechos	Resultados (IC 95%)	Limitações
Lin et al., 2012	Revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados que comparou a eficácia e segurança entre denosumabe e alendronato em mulheres na pós-menopausa com osteoporose. Buscou artigos publicados até julho de 2011.	Mulheres na pós-menopausa com média de idade de 63,8 anos.	A revisão analisou 4 estudos: <ul style="list-style-type: none"> • 3 analisaram o risco de fraturas; • 2 analisaram a variação da densidade mineral óssea do distal do rádio e do colo 	Denosumabe 60mg Comparador: alendronato 70mg. RISCO DE FRATURA Mais pacientes apresentaram o risco de fraturas no grupo tratado com denosumabe, mas a diferença não foi estatisticamente significante: <ul style="list-style-type: none"> ➤ Denosumabe - 44 de 1160 pacientes ➤ Comparador - 24 de 881 pacientes ➤ <i>Odds Ratio</i> - 1.42 (0.84, 2,40) VARIAÇÃO DA DENSIDADE MINERAL ÓSSEA Foi medida a diferença entre as intervenções, através do WMD (weighted mean differences), dos quatro desfechos medidos, o único que apresentou diferença estatisticamente significante foi o “distal do rádio” em favor do denosumabe: <ul style="list-style-type: none"> ➤ Distal do rádio 0.53 (0.18, 0.89); 	Revisão de alta qualidade segundo a escala AMSTAR. Poucos estudos analisados. Duração dos estudos de apenas 1 ano.

			<p>femoral;</p> <ul style="list-style-type: none"> • 3 mediram a densidade mineral óssea do quadril e da coluna vertebral; • Os 4 estudos avaliaram eventos adversos, eventos adversos sérios e infecções; • 3 estudos analisaram o risco de 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Quadril 1.14 (0.93, 1.36); ➤ Coluna vertebral 0.80 (0.49, 1.11) e ➤ Colo femoral 0.78 (0.42, 1.15). <p>EVENTOS ADVERSOS</p> <p>Menos pacientes apresentaram eventos adversos no grupo tratado com o denosumabe, mas a diferença não foi estatisticamente significativa:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Denosumabe - 792 de 974 pacientes ➤ Comparador - 797 de 964 pacientes ➤ <i>Odds Ratio</i> - 0.91 (0.72, 1.15) <p>EVENTOS ADVERSOS SÉRIOS</p> <p>Menos pacientes apresentaram eventos adversos sérios no grupo tratado com o denosumabe, mas a diferença não foi estatisticamente significativa:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Denosumabe - 69 de 1241 pacientes ➤ Comparador - 59 de 964 pacientes ➤ <i>Odds Ratio</i> - 0.92 (0.63, 1.33) <p>NEOPLASMA</p>	
--	--	--	---	---	--

			neoplasma.	<p>Mais pacientes apresentaram neoplasma no grupo tratado com o denosumabe, mas a diferença não foi estatisticamente significativa:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Denosumabe - 30 de 927 pacientes ➤ Comparador - 27 de 918 pacientes ➤ <i>Odds Ratio</i> - 1.10 (0.65, 1.86) <p>INFECÇÃO</p> <p>Menos pacientes apresentaram infecção no grupo tratado com o denosumabe, mas a diferença não foi estatisticamente significativa:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Denosumabe - 353 de 974 pacientes ➤ Comparador - 360 de 964 pacientes ➤ <i>Odds Ratio</i> - 0.95 (0.79, 1.15) 	
Zhou et al., 2014	Revisão sistemática e metálice de ensaios clínicos randomizados, que buscou estabelecer a segurança do tratamento com	Mulheres, na pós-menopausa com osteoporose ou baixa densidade mineral óssea (DMO).	Os ensaios apresentaram variações no tratamento o denosumabe foi comparado a diferentes comparadores: placebo em 7	<p>Denosumabe 60mg</p> <p>Comparadores: placebo, alendronato 70mg, ibandronato 150mg e risedronato 150mg.</p> <p>EVENTOS ADVERSOS</p> <p>Mais pacientes apresentaram eventos adversos no grupo tratado com o denosumabe, mas a diferença não foi estatisticamente significativa:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Denosumabe - 5867 de 6743 pacientes 	Revisão de qualidade moderada segundo a escala AMSTAR. Os estudos incluídos tinham poucos

<p>denosumabe em mulheres com osteoporose ou com baixa densidade mineral óssea.</p> <p>Buscou ensaios clínicos até janeiro de 2014.</p>			<p>estudos, alendronato em 4, ibandronato em 1 e risedronato em 1.</p> <p>✓ 13 estudos analisaram os eventos adversos;</p> <p>✓ 12 analisaram eventos adversos sérios;</p> <p>✓ 9 analisaram o risco de neoplasma/câncer;</p>	<p>➤ Comparador - 5369 de 6155 pacientes</p> <p>➤ <i>Risk Ratio</i> - 0.99 (0.98, 1.01)</p> <p>EVENTOS ADVERSOS SÉRIOS</p> <p>Mais pacientes apresentaram eventos adversos sérios no grupo tratado com o denosumabe, mas a diferença não foi estatisticamente significativa:</p> <p>➤ Denosumabe - 1254 de 6729 pacientes</p> <p>➤ Comparador - 1126 de 6175 pacientes</p> <p>➤ <i>Risk Ratio</i> - 1.05 (0.98, 1.13)</p> <p>NEOPLASMA/CÂNCER</p> <p>Mais pacientes apresentaram neoplasma/câncer no grupo tratado com o denosumabe, mas a diferença não foi estatisticamente significativa:</p> <p>➤ Denosumabe - 251 de 6118 pacientes</p> <p>➤ Comparador - 204 de 5552 pacientes</p> <p>➤ <i>Risk Ratio</i> - 1.14 (0.95, 1.37)</p> <p>MORTES</p> <p>Menos pacientes morreram no grupo tratado com o denosumabe,</p>	<p>participantes.</p> <p>Não foi possível avaliar o aumento da densidade mineral óssea devido à falta de dados nos estudos.</p>
---	--	--	---	--	---

			<p>✓ 8 analisaram a mortalidade ;</p> <p>✓ 10 analisaram os eventos adversos sérios relacionado s à infecção e</p> <p>✓ 7 analisaram o risco de fraturas não vertebrais.</p>	<p>mas a diferença não foi estatisticamente significante:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Denosumabe - 75 de 6329 pacientes ➤ Comparador - 94 de 5762 pacientes ➤ <i>Risk Ratio</i> – 0.77 (0.57, 1.04) <p>EVENTOS ADVERSOS SÉRIOS RELACIONADOS À INFECÇÃO</p> <p>Mais pacientes apresentaram eventos adversos sérios relacionados à infecção no grupo tratado com o denosumabe, mas a diferença não foi estatisticamente significante:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Denosumabe – 204 de 6547 pacientes ➤ Comparador - 156 de 5981 pacientes ➤ <i>Risk Ratio</i> - 1.23 (1.00, 1.52) <p>RISCO DE FRATURA NÃO VERTEBRAL</p> <p>Menos pacientes apresentaram risco de fratura não vertebral no grupo tratado com o denosumabe, mas a diferença não foi estatisticamente significante:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Denosumabe - 298 de 5881 pacientes ➤ Comparador - 346 de 5865 pacientes ➤ <i>Risk Ratio</i> - 0.86 (0.74, 1.00) 	
--	--	--	---	--	--