

Relatório de **recomendação**

M E D I C A M E N T O

2022

Denosumabe para o tratamento de osteoporose e doença renal crônica em estágio 4 e 5

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

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.

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

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

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

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

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Custos, desfechos e RCEI por paciente.21

Tabela 2. Impacto orçamentário anual, considerando somente custos de aquisição e administração.22

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica do denosumabe.15

Quadro 2. Valor unitário do denosumabe de acordo com o Banco de Preços em Saúde (BPS) e Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED).....17

1. APRESENTAÇÃO	7
2. CONFLITOS DE INTERESSE	7
3. RESUMO EXECUTIVO	8
4. INTRODUÇÃO.....	11
4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos.....	11
4.2 Diagnóstico da doença.....	13
4.3 Tratamento recomendado.....	14
5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA.....	15
5.1 Características gerais	15
5.2 Preços da tecnologia	17
6. RELEVÂNCIA DO PROBLEMA	17
7. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	18
7.1 Efeitos desejáveis da tecnologia	19
7.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia	20
7.3 Qualidade geral das evidências	20
7.4 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis.....	21
8. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS	21
8.1 Avaliação econômica	21
8.2 Impacto orçamentário	22
9. ACEITABILIDADE.....	23
10. IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE	24
11. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	24
12. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS	25
13. CONSIDERAÇÕES FINAIS	26
14. REFERÊNCIAS	29
MATERIAL SUPLEMENTAR 1	36
MATERIAL SUPLEMENTAR 2	94
MATERIAL SUPLEMENTAR 3	112

1. APRESENTAÇÃO

Este relatório se refere à avaliação de incorporação do denosumabe para o tratamento de pacientes com osteoporose e doença renal crônica (DRC) em estágios 4 e 5 no Sistema Único de Saúde (SUS), demandada pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, do Ministério da Saúde (SCTIE/MS). Os estudos que compõem este relatório foram elaborados pela equipe de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (HAOC), com o objetivo de avaliar a eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do denosumabe para o tratamento de pacientes com osteoporose e DRC em estágios 4 e 5, na perspectiva do SUS.

2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram que não possuem conflitos de interesse com a matéria.

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologias: Denosumabe

Indicação: Pacientes com osteoporose e doença renal crônica (DRC) em estágios 4 e 5 (TFG < 30mL/min).

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

Introdução: A osteoporose é uma doença osteometabólica sistêmica comum, caracterizada pela diminuição da massa óssea e deterioração da microarquitetura do tecido ósseo, resultando em fragilidade óssea, o que predispõem ao aumento do risco de fratura. Além de fraturas osteoporóticas, os pacientes podem ser acometidos de maiores complicações clínicas como dor crônica, depressão, deformidade, perda da independência e aumento da mortalidade. Os distúrbios minerais e ósseos também são importantes complicações da DRC, visto que há a deterioração progressiva da homeostase mineral, resultando em várias consequências clínicas, como fraturas, dores ósseas, deformidades esqueléticas, calcificação vascular, doença cardiovascular e morte. A prevenção destes distúrbios no metabolismo mineral e ósseo e seu manejo no início do curso da DRC são muito importantes na melhora da qualidade de vida destes pacientes. Na população em geral, a prevenção de fraturas com bifosfonatos está bem estabelecida, no entanto, bifosfonatos orais contendo nitrogênio são excretados pelos rins, limitando as opções de tratamento para osteoporose em pessoas com DRC. Neste contexto, o denosumabe pode ser uma alternativa ao tratamento de pacientes com osteoporose e DRC em estágios avançados (TFG < 30mL/min).

Pergunta: O denosumabe é eficaz, efetivo, seguro e custo efetivo quando comparado ao uso de pamidronato, calcitonina, estrógenos conjugados ou placebo² para o tratamento de pacientes com osteoporose e DRC em estágios 4 e 5 (TFG < 30mL/min)?

Evidências clínicas: Foram encontrados 6.030 registros nas plataformas de busca Medline (via PUBMED) e EMBASE. Após a seleção foi incluído apenas um estudo. Os estudos foram avaliados quanto ao risco de viés com a ferramenta *Cochrane Risk of Bias Tool – ROB 2.0* para Ensaio Clínico Randomizado (ECR) e a ferramenta *Risk of Bias in Non-Randomised Studies of Interventions (ROBINS-I)* para os estudos observacionais. A qualidade geral da evidência foi avaliada utilizando a abordagem GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*). O estudo incluído foi uma análise pós-hoc do estudo FREEDOM realizado com mulheres na pós-menopausa e DRC estágio 4 que comparou denosumabe e placebo. Na comparação entre denosumabe e placebo, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos, quanto ao risco de fratura vertebral (risco relativo, RR 0,35, intervalo de confiança de 95%, IC 95% 0,04; 3,23) e fratura não vertebral (RR 0,51, IC 95% 0,05; 5,42). No desfecho de alterações na DMO, o denosumabe apresentou vantagem com relação ao placebo em 36 meses de acompanhamento, aumentando a DMO colo femoral e quadril total em 5,9% (IC 95% 3,3; 8,5) e 5,9% (IC 95% 3,0; 8,7), respectivamente. Na DMO da coluna lombar não houve diferença estatisticamente significativa entre denosumabe e placebo (percentual de diferença de 5,0%, IC 95% -0,8; 10,8). Com relação à segurança, na comparação entre denosumabe e placebo não houve diferenças na incidência de eventos adversos graves, eventos adversos graves relacionados à infecção e eventos adversos cardiovasculares graves.

Uma vez que as evidências identificadas para a primeira pergunta de pesquisa foram escassas e limitadas, a pergunta foi reestruturada para realizar uma busca mais abrangente, considerando pacientes com osteoporose em geral, no intuito de identificar um número maior de estudos elegíveis para compor o corpo das evidências. Exceto pela população considerada, foram seguidos os mesmos métodos descritos anteriormente, e os desfechos avaliados pelos estudos foram os mesmos. Na segunda pergunta, foram encontrados 3.858 registros nas bases de dados e busca manual, após a seleção foram incluídos quatro ECR. Nos ECR, observamos que o denosumabe reduz o risco de novas fraturas em 42% comparado com placebo (RR: 0,58 IC95%: 0,51; 0,66). O denosumabe reduz o risco de fraturas vertebrais e não vertebrais comparado com placebo, relatado em apenas um ECR, em 68% e 20%, respectivamente. Com relação à mudança percentual da DMO em pacientes com osteoporose, o denosumabe demonstrou ser superior ao placebo em todos os sítios avaliados (coluna lombar, quadril total e colo femoral). Denosumabe apresentou maiores aumentos da DMO comparado ao grupo placebo, em 5,4% na coluna lombar, 1,6% no quadril total e em 1,8% no colo femoral. Dentre os ECR não houve diferença

² Com suplementação de cálcio e vitamina D na intervenção e em todos os comparadores.

estatisticamente significativa entre os grupos quanto à incidência de eventos adversos em geral e de eventos adversos graves.

A qualidade geral do conjunto das evidências na comparação denosumabe vs. placebo, foi de baixa a muito baixa para os desfechos avaliados nas duas populações. Considerando pacientes com osteoporose e DRC estágios 4 e 5, nos desfechos novas fraturas vertebrais, novas fraturas não vertebrais, eventos adversos em geral e eventos adversos graves a qualidade foi baixa e nos demais desfechos a qualidade foi muito baixa. Considerando pacientes com osteoporose em geral nos desfechos que apresentaram qualidade da evidência baixa foram DMO quadril total e DMO colo femoral, e os demais desfechos nesta população a qualidade foi muito baixa.

Avaliação econômica: Foi realizada avaliação de custo-efetividade, considerando o uso de denosumabe comparado a ausência de tratamento ou placebo para o tratamento de pacientes com osteoporose e DRC nos estágios 4 e 5, na perspectiva do SUS, considerando um horizonte temporal de 10 anos. O denosumabe apresentou custos incrementais de R\$ 6,6 mil para um benefício modesto em termos de fraturas evitadas (0,12) e pouco significativo para anos de vida ganhos (0,002). Na análise de sensibilidade realizada, levando em consideração as incertezas dos valores inseridos no modelo, os planos de custo-efetividade incrementais, mostrando pouca ou nenhuma incerteza nos benefícios e nos custos incrementais. Assim, denosumabe é melhor que placebo em 100% das simulações para fratura evitada e anos de vida ganho. As análises de sensibilidade corroboram a análise determinística, sugerindo que há 0% de probabilidade de denosumabe ser custo-efetivo para um limiar de 0,7 ou 1,0 PIB per capita para fratura evitada e anos de vida ganho. É preciso levar em consideração as limitações desta avaliação econômica como impossibilidade de identificar a eficiência na troca dos tratamentos; ausência de ajuste da eficácia em função da idade; ausência de uma análise de custo-utilidade pela ausência de parâmetros de utilidade para população brasileira ou minimamente idosos com osteoporose e DRC; e utilização de estimativas de proporção obtidas de estudos internacionais pela ausência de dados nacionais.

Análise de Impacto Orçamentário: Considerando os mesmos custos de aquisição utilizados na avaliação econômica e para uma população elegível considerando uma combinação de demanda epidemiológica e aferida foram estimados entre 3,1 e 3,8 mil indivíduos ao ano com osteoporose e DRC em estágios 4 e 5. A estimativa é que a incorporação do denosumabe poderá acarretar um impacto orçamentário incremental de aproximadamente R\$ 731 mil no primeiro ano e de R\$ 11,4 milhões ao final de cinco anos, no cenário que considera como comparador apenas “ausência de tratamento”. Quando consideramos como comparador a “ausência de tratamento”, calcitonina, pamidronato e estrogênio conjugado, a estimativa é de a incorporação de denosumabe gere um incremento de R\$ 920 mil no primeiro ano e de R\$ 8,9 milhões ao final de cinco anos.

Monitoramento do Horizonte Tecnológico: Não foram detectadas tecnologias novas ou emergentes para o tratamento de pacientes com osteoporose e DRC em estágios 4 e 5 no horizonte considerado nesta análise (nas bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, nas agências reguladoras, Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), *European Medicines Agency* (EMA) e na *U.S. Food and Drug Administration* (FDA)).

Recomendações internacionais: Foram realizadas buscas por avaliações do denosumabe para o tratamento de pacientes com osteoporose e DRC em estágios 4 e 5 (TFG < 30mL/min) por outras agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS). Nenhuma dessas agências (NICE, CADTH, PBAC e SMC) avaliaram ou mencionaram em suas avaliações a utilização do denosumabe para o tratamento de pacientes com osteoporose e DRC. O IETSI, agência de ATS do Peru, avaliou em agosto de 2018 o uso de denosumabe em pacientes com osteoporose na pós-menopausa com contraindicação ao uso de bifosfonatos para DRC avançada. Sua recomendação foi contrária ao uso do medicamento para esta população devido ao alto grau de incertezas das evidências disponíveis em relação ao risco/ benefício de denosumabe com base na evidência da análise post-hoc do estudo FREEDOM.

Considerações finais: A evidência atualmente disponível sobre eficácia e segurança do denosumabe para tratamento de pacientes com osteoporose e DRC estágios 4 e 5 é baseada em estudo clínico randomizado de alto risco de viés. Não houve diferença estatisticamente significativa entre denosumabe e placebo quanto ao risco de fratura vertebral e não vertebral. Já no desfecho de alterações na DMO, o denosumabe apresentou vantagem com relação ao placebo em 36 meses de acompanhamento, aumentando a DMO colo femoral e quadril total. Com relação à segurança, na comparação entre denosumabe e placebo não houve diferenças na incidência de eventos adversos graves. Apesar do denosumabe não ter demonstrado superioridade na eficácia do tratamento de pacientes com osteoporose e DRC estágios 4 e 5 com

relação ao placebo, destacamos que o tratamento destes pacientes representa um grande desafio, devido às poucas opções terapêuticas sem contraindicação para esta população. O arsenal atual de medicamentos para osteoporose não foi desenvolvido ou adequadamente estudado em pacientes com DRC nos estágios 4 e 5. Neste contexto, destacamos o denosumabe que, apesar de apresentar resultados discretos de eficácia e segurança, é uma opção terapêutica a ser considerada para os pacientes com osteoporose e DRC estágios 4 e 5.

Na avaliação econômica foi identificado que o uso de denosumabe resulta em benefício clínico modesto na comparação com placebo, mediante incremento grande de custos. Entretanto, a análise de eficiência mais favorável foi para o desfecho fratura evitada comparado ao desfecho anos de vida ganho, sugerindo que o uso de denosumabe para essa população (80 anos de idade em média) pouco influencia na expectativa de vida. O denosumabe apresentou uma razão de custo-efetividade incremental (RCEI) de R\$ 3.023.649,00 por fratura evitada por paciente por ano.

A análise de impacto orçamentário corrobora com os achados da avaliação econômica, mostrando que a possível incorporação do denosumabe para pacientes com osteoporose e DRC estágios 4 e 5 no SUS pode elevar o orçamento ao longo de cinco anos entre R\$ 8,9 milhões a R\$ 11,4 milhões.

Observa-se que o denosumabe apresenta um benefício maior para os pacientes com osteoporose em geral (quatro ECR) na redução do risco de novas fraturas, do que para os pacientes com osteoporose e DRC estágios 4 e 5 (análise pós-hoc com alto risco de viés). Mesmo com as limitações elencadas, acredita-se que o denosumabe possa ser uma opção adequada (eficaz e segura) para o tratamento dos pacientes com osteoporose e DRC estágios 4 e 5.

Perspectiva do paciente: Foi aberta chamada pública para Perspectiva do Paciente sobre esse tema no período de 19/2/2021 e 5/3/2021, que contou com cinco inscrições. A indicação dos representantes titular e suplente para fazer o relato da experiência foi definida de modo consensual pelo grupo de inscritos. Durante a participação, o paciente destacou benefícios clínicos relacionados ao uso do denosumabe, ausência de efeitos adversos, bem como mencionou prejuízos à continuidade do tratamento em virtude do alto custo e da dificuldade de acesso à tecnologia avaliada no SUS.

Recomendação preliminar da Conitec: Os membros do Plenário da Conitec, em sua 106ª Reunião Ordinária, realizada no dia 10 de março de 2022, deliberaram por unanimidade que a matéria fosse disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação de denosumabe para o tratamento de pacientes com osteoporose e doença renal crônica (DRC) em estágios 4 e 5 no SUS. A recomendação justifica-se principalmente pela fragilidade dos resultados, ao alto risco de viés dos estudos e baixa qualidade das evidências, que não mostraram diferença estatisticamente significativa quanto ao risco de fratura entre pacientes em uso de denosumabe comparado ao placebo no tratamento da osteoporose e DRC em estágios 4 e 5.



4. INTRODUÇÃO

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos

A Organização Mundial da Saúde (OMS) define a osteoporose como uma doença esquelética sistêmica caracterizada por baixa massa óssea e deterioração da microarquitetura do tecido ósseo, com conseqüente aumento da fragilidade óssea e suscetibilidade à fratura (1,2). O National Institutes of Health (NIH) define a osteoporose como um distúrbio esquelético caracterizado pelo comprometimento da força óssea que predispõe a um maior risco de fratura. A força óssea reflete a integração de duas características principais: quantidade e qualidade óssea (3). A massa óssea é um fator importante no risco de fratura, mas que outras anormalidades esqueléticas contribuem para a fragilidade esquelética, enquanto alguns fatores não esqueléticos também afetam o risco de fratura. A avaliação do risco de fratura deve, portanto, abranger todos esses fatores (2).

A osteoporose pode ser classificada em primária ou secundária, conforme sua etiologia. A forma primária, mais comum, é diagnosticada na ausência de doenças ou outras condições associadas à fragilidade óssea. Nesses casos a perda de massa óssea 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, 40-50% em mulheres na pré-menopausa e 50-55% 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). A prevalência de osteoporose aumenta com a idade. Em países da União Europeia (Alemanha, França, Itália, Espanha e Reino Unido), usando os critérios da OMS, 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). Aproximadamente 6% dos homens com idade entre 50-84 anos são classificados como portadores de osteoporose. A prevalência de osteoporose em homens com mais de 50 anos é 3 vezes menos frequente do que em mulheres (9).

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 (10). As fraturas do quadril são as mais graves e aumentam a taxa de mortalidade em 12% a 20% nos dois anos seguintes à fratura. Mais de 50% dos que sobreviveram a uma fratura de quadril são incapazes de ter uma vida independente e muitos deles necessitam viver em ambientes institucionalizados, mas outras fraturas, vertebrais e não vertebrais, também podem ocorrer e trazer limitações físicas, interferindo na qualidade de vida (11,12). 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 (13).

Essas fraturas osteoporóticas são um problema de saúde global, e estima-se que 9,0 milhões de fraturas osteoporóticas foram relatadas em todo o mundo em 2000 (14). No Reino Unido, aproximadamente 536.000 novas fraturas por fragilidade ocorrem a cada ano, compreendendo 79.000 fraturas de quadril, 66.000 fraturas vertebrais clinicamente diagnosticadas, 69.000 fraturas de antebraço e 322.000 outras fraturas (ou seja, fraturas da pelve, costela, úmero, tibia, fíbula, clavícula, escápula, esterno e outras fraturas do fêmur). Essas fraturas causam dor severa e incapacidade para os sofredores individuais, a um custo anual para o Serviço Nacional de Saúde (NHS) de mais de £ 4,4 bilhões, estimado para 2010. Os custos do primeiro ano, os custos do ano subsequente e os custos de prevenção farmacológica de fraturas totalizaram £ 3,2 bilhões , £ 1,1 bilhões e £ 84 milhões, respectivamente (13,15).

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%). Não foram observadas diferenças significativas dessas fraturas em relação a gênero e classe social entre as regiões brasileiras. Houve maior incidência de fraturas nas mulheres das regiões metropolitanas quando comparada à área rural. 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 (17). 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 (18). Nessa população, foi observada a associação entre fraturas vertebrais e piores escores de qualidade de vida, particularmente no domínio de desempenho físico (19). 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 (20).

A diminuição da qualidade óssea e o envelhecimento também estão associados à diminuição da função renal; conseqüentemente, a osteoporose e a insuficiência renal são comorbidades comuns na população idosa (21,22). A osteoporose é duas vezes mais comum em pacientes com DRC moderada a grave do que na população em geral (23). Fraturas são de 2 a 100 vezes mais frequentemente em pacientes com DRC do que em indivíduos da mesma idade sem DRC (23,24). De acordo com uma revisão sistemática realizada em 2017, a prevalência de DRC no Brasil varia de acordo com o método empregado na definição da doença, entre 3 e 6 milhões de pessoas (25). Apesar da alta prevalência de ambas as condições, as opções de tratamento para osteoporose em pessoas com doença renal são limitadas. Os bifosfonatos orais contendo nitrogênio, atualmente os medicamentos mais usados no tratamento da osteoporose, são excretados pelos rins e, portanto, não recomendados para o tratamento da osteoporose em pacientes com DRC em

estágio 4 a 5, definida como uma taxa de filtração glomerular (TFG) inferior a 30 mL/ min / 1,73 m³ (26,27).

Com o uso de bifosfonatos intravenosos, casos raros de insuficiência renal que requerem diálise e/ou desfecho fatal foram relatados em pacientes osteoporóticos com disfunção renal preexistente. No entanto, o denosumabe não depende da depuração renal para metabolismo ou excreção, o que possibilita que ele possa ser usado em pacientes com osteoporose e DRC (28).

4.2 Diagnóstico da doença

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/cm²) da coluna lombar, fêmur total, colo do fêmur ou terço médio do rádio (29). A DMO é convertida em um T-score, que indica o número de desvios padrão (DPs) acima ou abaixo da DMO média para adultos jovens. A osteoporose é diagnosticada quando os escores T são <-2,5 DP (29). A classificação de osteoporose grave ou estabelecida refere-se a uma condição em que a DMO encontra-se abaixo de 2,5 DP associado a fratura por fragilidade (13,29).

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 glicocorticóides, tabagismo atual, ingestão de álcool de 3 ou mais unidades por dia e causas de osteoporose secundária (30). Com base nisso, a OMS desenvolveu o índice FRAX[®] (Fracture Assessment Tool), que avalia os fatores de risco de uma pessoa, fornecendo a chance em porcentagem da pessoa ter uma fratura osteoporótica em 10 anos (31). O índice FRAX incorpora a avaliação da DMO aos fatores de risco para avaliar o risco de fratura do paciente, e, portanto, o risco pode ser calculado com ou sem conhecimento da DMO. Em indivíduos de risco intermediário, a medição da DMO deve ser realizada por meio da absorptometria de raios-X de dupla energia e a probabilidade de fratura FRAX reestimada. A interpretação dos escores FRAX pode ser influenciada pela exposição a glicocorticóides, informações sobre DMO da coluna lombar, escore ósseo trabecular, comprimento do eixo do quadril, histórico de quedas, status de imigração e diabetes mellitus tipo 2. A avaliação da fratura vertebral deve ser considerada se houver história de perda de altura ≥ 4 cm, cifose, terapia com glicocorticóides orais recente ou atual ou um escore T de DMO $\leq -2,5$ (30).

A identificação e o estadiamento da DRC dependem da medição da Taxa de Filtração Glomerular (TFG) e da albuminúria. O cálculo da taxa real de filtração glomerular pela medição de marcadores de filtração externos é complicado e impraticável (32), e os valores são, por recomendação do Protocolo Diretrizes Clínicas para o Cuidado ao Paciente com DRC, estimados com base nas concentrações de creatinina sérica (33). Do ponto de vista clínico, portanto, a função

excretora é a melhor forma de aferir a função renal por ser a que tem maior correlação com os desfechos clínicos, e todas as demais funções renais costumam declinar de forma paralela com a sua função excretora. Para tanto, qualquer indivíduo que, independente da causa, apresente uma TFG inferior a 60 mL/min/1,73m² durante um período maior do que três meses será portador da DRC (33).

4.3 Tratamento recomendado

A última versão do PCDT de Osteoporose (2014) preconiza que o tratamento deve incluir estratégias medicamentosas e não medicamentosas. Entre as estratégias não medicamentosas, lista-se 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, 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 (34).

Apesar da disponibilidade de tratamentos de segunda linha, alguns pacientes continuam a apresentar intolerância ou falha terapêutica aos tratamentos disponíveis, sendo que especialmente a falha terapêutica pode dobrar o risco de nova fratura osteoporótica (35). Na ocasião da elaboração da versão vigente 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 independente da gravidade e linha terapêutica, apontando para eficácia similar ou superior aos bifosfonatos, segurança aceitável, melhor conveniência de administração no caso de denosumabe (administrado por via subcutânea semestralmente), mediante custo incremental elevado na comparação com bifosfonatos (36). Apesar das potenciais vantagens elencadas, há incerteza se os benefícios são sustentados em população com osteoporose grave e falha terapêutica e se a escolha por estas opções terapêuticas pode valer a pena e ser viável.

O tratamento dos pacientes com osteoporose e DRC é um desafio para os médicos e pacientes. Quando os pacientes estão nos estágios iniciais da DRC (1 a 3) podem ser usados os bifosfonatos e os pacientes devem ser monitorados quanto a função renal periodicamente, a cada 1-3 meses (34). Já para os pacientes com osteoporose e DRC nos estágios avançados (4 e 5, TFG abaixo de 30 mL / minuto) os bifosfonatos são contraindicados e as opções são muito pouco efetivas (calcitonina) ou acabam por ter outras contraindicações (estrogênio), o que faz com que estes pacientes não tenham opção de tratamento disponível no SUS atualmente. O objetivo do presente relatório foi investigar a eficácia e segurança do denosumabe para o tratamento de pacientes com osteoporose e DRC estágios 4 e 5, no âmbito do SUS.

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

5.1 Características gerais

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 (37).

Atualmente o denosumabe possui dois diferentes registros na Anvisa, um com indicação para metástase óssea (Xgeva®) e o outro com indicação para o tratamento da osteoporose (Prolia®). A avaliação realizada neste relatório é referente ao último registro descrito. Portanto, as informações sobre o denosumabe são descritas abaixo de acordo com a bula do medicamento de referência com indicação para o tratamento da osteoporose (38).

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica do denosumabe.

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	O denosumabe possui indicação para as seguintes condições: <ul style="list-style-type: none"> – Osteoporose pós-menopáusia: para o tratamento de osteoporose em mulheres na fase de pós-menopausa. – Perda óssea em pacientes submetidos a ablação hormonal contra câncer: para o tratamento de perda óssea em pacientes submetidos a ablação hormonal contra câncer de próstata ou de mama. – Osteoporose masculina: para o tratamento de osteoporose em homens. – Osteoporose induzida por glicocorticoide: 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	Para o tratamento de pacientes com osteoporose e DRC estágios 4 e 5 (DCE < 30mL/min).
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	Por meio de busca realizada na base do Instituto Nacional de Propriedade Industrial (INPI), em 17 de agosto de 2021, verificou-se a patente protegida no Brasil, sob o número BR 11 2020 022166 0 A2, com vigência até 30/04/2034 (39).
Contraindicações	É contraindicado em pacientes que apresentam hipocalcemia e pacientes que apresentam hipersensibilidade clinicamente significativa à denosumabe ou qualquer componente da formulação.



Cuidados e Precauções	<p>Deve-se tomar precaução com os pacientes nas seguintes condições:</p> <ul style="list-style-type: none">- Ingestão adequada de cálcio e vitamina D.- Identificar os pacientes em risco de desenvolver hipocalcemia. A hipocalcemia deve ser corrigida através de uma administração adequada de cálcio e de vitamina D antes de se iniciar o tratamento. Recomenda-se monitoramento clínico dos valores de cálcio antes de cada dose e nos pacientes com predisposição para a hipocalcemia nas duas semanas após a dose inicial.- Os pacientes em uso de denosumabe podem desenvolver infecções na pele (predominantemente celulite) levando à hospitalização.- A osteonecrose da mandíbula (ONM) tem sido notificada raramente em pacientes recebendo denosumabe para a osteoporose.- O início do tratamento/novo ciclo de tratamento deve ser adiado em pacientes com feridas abertas e não cicatrizadas nos tecidos moles na boca. É recomendada uma avaliação dentária com odontologia preventiva apropriada e uma avaliação individual do benefício-risco antes do tratamento com denosumabe em pacientes com fatores de risco concomitantes.- A osteonecrose do canal auditivo externo tem sido reportada associada à utilização de denosumabe. Potenciais fatores de risco para a osteonecrose do canal auditivo externo incluem a utilização de esteroides e quimioterapia e/ou fatores de risco locais como infecção ou trauma.- Fraturas atípicas do fêmur têm sido reportadas em pacientes recebendo denosumabe. As fraturas atípicas do fêmur podem ocorrer após um pequeno traumatismo ou sem traumatismo em regiões femorais subtrocantéricas e diafisárias. Durante o tratamento com denosumabe, os pacientes devem ser aconselhados a reportar dores novas ou atípicas na coxa, quadril ou virilha. Os pacientes que apresentem estes sintomas devem ser avaliados para uma fratura incompleta do fêmur.- A terapia antirreabsortiva a longo prazo (incluindo denosumabe e bifosfonatos) pode contribuir para um risco aumentado de reações adversas tais como osteonecrose da mandíbula e fraturas atípicas do fêmur, devido a uma supressão significativa da remodelação óssea.- Os pacientes em tratamento com denosumabe não devem ser tratados concomitantemente com outros medicamentos contendo denosumabe (para a prevenção de eventos relacionados ao esqueleto em adultos com metástases ósseas de tumores sólidos).- Os pacientes com disfunção renal grave (depuração da creatinina < 30 mL/min) ou em diálise apresentam um risco maior de desenvolver hipocalcemia. A administração adequada de cálcio, de vitamina D e a monitorização regular dos valores de cálcio é especialmente importante nestes pacientes, ver acima.- A tampa da agulha da seringa preenchida contém borracha natural seca (um derivado do látex), a qual pode causar reações alérgicas.- Este medicamento contém sorbitol. Os pacientes com problemas hereditários raros de intolerância à frutose não devem receber este medicamento. Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por 60 mg, isto é, essencialmente “isento de sódio”.- Fraturas vertebrais múltiplas (FVM) podem ocorrer após a descontinuação do tratamento com denosumabe, particularmente em pacientes com um histórico de fratura vertebral.- Não existem dados suficientes sobre a utilização de denosumabe em mulheres grávidas. É classificado como categoria B para gravidez: Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião dentista. Desconhece-se se denosumabe é excretado no leite humano. Tem de ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a abstenção da terapia com denosumabe tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício do medicamento para a mulher. Não existem dados sobre o efeito de denosumabe na fertilidade humana. Os estudos em animais não indicam quaisquer efeitos nefastos diretos ou indiretos no que diz respeito à fertilidade.
Eventos adversos	<p>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.</p>

Fonte: Bula do medicamento denosumabe (Prolia®), registrada na Anvisa (38).

5.2 Preços da tecnologia

O preço de denosumabe, regulado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) da Anvisa, é de R\$ 636,03 (preço máximo de venda ao governo – PMVG com ICMS de 18%) para a seringa preenchida, contendo 1 dose (lista publicada em 06/08/2021 e atualizada em 09/08/2021). Compras públicas do medicamento em consulta realizada em 30/07/2021 (preços disponíveis entre janeiro de 2020 e julho de 2021) no Banco de Preços em Saúde demonstram preços variando de R\$ 578,00 a R\$ 948,75 (média ponderada das compras administrativas R\$ 714,94) (**Quadro 2**).

Quadro 2. Valor unitário do denosumabe de acordo com o Banco de Preços em Saúde (BPS) e Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED).

Apresentação	Preço unitário na base BPS (compras públicas) ³	Preço unitário Máximo de Venda ao Governo (PMVG) ⁴
Denosumabe, seringa preenchida, contendo 60 MG/ML SOL INJ 1 ML	R\$ 578,00	R\$ 636,03

6. RELEVÂNCIA DO PROBLEMA

A osteoporose é um problema crescente de saúde pública, com impacto na qualidade e quantidade de vida que cruza as linhas médica, social e econômica. O aumento da conscientização sobre a osteoporose e o desenvolvimento de tratamentos de eficácia comprovada são necessários para reduzir a carga desta doença na vida dos pacientes e dos sistemas de saúde. Intervenções preventivas são necessárias para reduzir ou prevenir fraturas em pacientes com osteoporose. As diretrizes nacionais atuais de osteoporose recomendam intervenções farmacológicas com medicamentos anti-osteoporóticos, além de intervenções não farmacológicas que incluem modificar a nutrição, parar de fumar, realizar exercícios de levantamento de peso e moderar a ingestão de álcool (33).

Tanto osteoporose como a DRC estão associadas a altas taxas de morbidade e mortalidade, com grande impacto socioeconômico, tornando-se um desafio de saúde pública em âmbito mundial. As fraturas osteoporóticas são uma das principais causas de morbidade na população, e os locais mais comuns de fratura são a coluna, o quadril, o antebraço distal e o úmero proximal. Aproximadamente 5% dos indivíduos que apresentam fratura de quadril morrem durante a internação hospitalar, 12% morrem nos 3 meses subsequentes e 20% morrem no ano seguinte ao da fratura, conforme dados norte-americanos (10).

Um estudo de série histórica de base populacional conduzido no Brasil, com dados do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (Datasus) analisou o panorama da utilização de serviços de saúde por meio do

³ Menor preço de compra obtido na Base BPS, para compras públicas estaduais e municipais, no período entre janeiro de 2020 e julho de 2021 (consulta realizada em 30/07/2021).

⁴ Preço PMVG aprovado pela CMED (ICMS 18%), publicado em 06/08/2021 e atualizada em 09/08/2021.

registro de fratura de fêmur em idosos brasileiros entre 2008 e 2018, e concluiu que fraturas fêmur são uma importante causa de mortalidade em idosos, com maior incidência em mulheres, mas maior mortalidade em homens, e com alto custo para o sistema e diferenças regionais (40).

Além de fraturas, as complicações clínicas da osteoporose incluem dor crônica, depressão, deformidade, perda da independência e aumento da mortalidade (1). Já os fatores de risco clínicos que contribuem para o risco de fratura independentemente da densidade mineral óssea incluem idade, fratura prévia por fragilidade, menopausa prematura, história familiar de fratura de quadril e o uso de corticosteroides orais (41).

O envelhecimento da população está associado à diminuição da qualidade óssea e da função renal; consequentemente, a osteoporose e a insuficiência renal são comorbidades comuns em homens e mulheres idosos (28). Portanto, os distúrbios minerais e ósseos são complicações importantes da DRC, um problema de saúde pública internacional que afeta de 5% a 10% da população mundial, e que resulta em várias consequências clínicas, como fraturas, dores ósseas, deformidades esqueléticas, calcificação vascular, doença cardiovascular e morte (27,42). Esses pacientes apresentam dor óssea, aumento da incidência de fraturas e deformidades ósseas, miopatia, dores musculares e rupturas de tendões (43).

À medida que a função renal diminui, há uma deterioração progressiva da homeostase mineral, com uma interrupção das concentrações normais de fósforo e cálcio no soro e nos tecidos, e alterações nos níveis circulantes de hormônios (44). Os processos que causam o metabolismo mineral desordenado e doenças ósseas têm seu início nos estágios iniciais da DRC, continuam ao longo do curso da perda progressiva da função renal e podem ser influenciados benéfica ou adversamente pelas várias abordagens terapêuticas agora utilizadas. Assim, a prevenção dos distúrbios no metabolismo mineral e ósseo e seu manejo no início do curso da DRC são extremamente importantes na melhoria da qualidade de vida e longevidade dos pacientes com DRC (43).

Apesar da alta prevalência de ambas as condições, as opções de tratamento para osteoporose em pessoas com doença renal ainda são limitadas. Os tratamentos atuais objetivam prevenir a ocorrência de fraturas por meio do alívio da doença mineral óssea induzida pela DRC e do tratamento da osteoporose subsequente (45), e quando são considerados, seus efeitos adversos também devem ser levados em consideração.

7. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

A evidência clínica da eficácia e segurança do denosumabe para o tratamento de pacientes com osteoporose e DRC foi baseada em um estudo, após a seleção de 6.030 registros identificados nas plataformas de busca. Uma análise pós-hoc do estudo FREEDOM (28), realizado com mulheres na pós-menopausa e DRC estágio 4 (8), comparou denosumabe vs. placebo. Ao todo foram incluídos 73 em estágio 4 DRC, com idade média de 80 anos.

Uma vez que as evidências identificadas nesta primeira pergunta de pesquisa eram escassas e limitadas, a pergunta foi reestruturada para realizar uma busca mais abrangente, considerando a população com osteoporose em geral. Após esta segunda busca foram identificados 3.858 registros nas bases de dados e busca manual, dos quais foram incluídos quatro ECR (46–49), que compararam denosumabe e placebo, todos os grupos receberam co-intervenção com suplementação de cálcio e vitamina D. O tempo de acompanhamento dos estudos variou de seis meses a três anos. Com relação aos participantes dos ECR, foram incluídas 9.488 mulheres, com idades médias variando de 62 a 72 anos.

Na primeira pergunta avaliada os desfechos primários nos estudos foram: a mudança percentual na densidade mineral óssea (DMO) de colo femoral, de coluna lombar e de quadril total em comparação com ao baseline; eventos adversos; eventos adversos relacionados à infecção; e eventos adversos cardiovasculares graves. Jamal, 2011 utilizou as equações de Cockcroft-Gault (CG) e de Modificação Dietética na Doença Renal (MDRD) para estimar as taxas de filtração glomerular basal (TFG) ao avaliar fratura vertebrais e não-vertebrais, e estes dados foram agrupados em uma única estimativa.

Na segunda pergunta avaliada os desfechos primários avaliados nos estudos foram: incidência de novas fraturas em qualquer local (2 ECR); incidência de novas fraturas vertebrais (1 ECR), incidência de novas fraturas não vertebrais (1 ECR); eventos adversos em geral (2 ECR) e eventos adversos graves (2 ECR). Os desfechos secundários avaliados foram: a mudança percentual na densidade mineral óssea (DMO) de colo femoral (3 ECR), de coluna lombar (5 ECR) e de quadril total (5 ECR) em comparação com ao baseline.

Os principais desfechos avaliados são descritos abaixo, a análise detalhada dos dados e a metodologia utilizada para síntese das evidências está descrita no Parecer Técnico-Científico (PTC) anexado a este relatório (Material Suplementar 1).

7.1 Efeitos desejáveis da tecnologia

Mudança da densidade mineral óssea

Entre os efeitos desejáveis, este relatório focou na mudança da DMO. Para pacientes com osteoporose e DRC em estágios 4 e 5, o denosumabe apresentou maiores aumentos da DMO no colo femoral e no quadril total quando comparado ao placebo.

Em pacientes com osteoporose e DRC em estágios 4 e 5, o denosumabe foi associado a um aumento significativo ($p \leq 0,0002$) de 5,9% (intervalo de confiança de 95%, IC 95% 3,3; 8,5) na DMO colo femoral e 5,9% (IC 95% 3,0; 8,7) na DMO de quadril total ao longo de 36 meses. Na DMO da coluna lombar não houve diferença estatisticamente significativa entre denosumabe e placebo (percentual de diferença de 5,0%, IC 95% -0,8; 10,8) (28).



Nos participantes com osteoporose avaliados na segunda pergunta, a mudança percentual da DMO relatada em quatro ECR, o denosumabe apresentou maiores aumentos da DMO do que o placebo, para coluna lombar (Diferença média – DM: 5,41 [IC95%: 1,92; 8,90]), quadril total (DM: 1,65 [IC95%: [1,12; 2,19]) e colo femoral (DM: 1,79 [IC95%: 1,06; 2,52]).

7.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia

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

Fraturas

Com relação à incidência de fraturas em pacientes com osteoporose e DRC em estágios 4 e 5, não houve diferenças estatisticamente significantes entre denosumabe e placebo. O denosumabe pode fazer pouca ou nenhuma diferença no risco de fratura vertebral quando comparado ao placebo (risco relativo, RR 0,35, IC 95% 0,04; 3,23). O mesmo acontece para fratura não vertebral, não houve diferença estatisticamente significante entre os comparadores (RR 0,51, IC 95% 0,05; 5,42).

Nos participantes com osteoporose avaliados na segunda pergunta, observamos que o denosumabe reduz o risco de novas fraturas em 42% comparado com placebo (RR: 0,58 IC95%: 0,51; 0,66). O denosumabe reduz o risco de fraturas vertebrais e não vertebrais comparado com placebo, relatado em apenas um ECR (46), em 68% e 20%, respectivamente.

Segurança

Com relação aos desfechos de segurança, em pacientes com osteoporose e DRC em estágios 4 e 5, na comparação entre denosumabe e placebo não houve diferenças na incidência de eventos adversos graves (denosumabe n= 15 e placebo n= 13), eventos adversos graves relacionados à infecção (denosumabe n= 4 e placebo n= 1) ou eventos adversos cardiovasculares graves (denosumabe n= 4 e placebo n= 3).

Nos participantes com osteoporose avaliados na segunda pergunta, dentre os ECR não houve diferença estatisticamente significante entre os grupos quanto a incidência de eventos adversos em geral e de eventos adversos graves.

7.3 Qualidade geral das evidências

A avaliação detalhada da qualidade da evidência está disponível no Material Suplementar 1. A qualidade geral do conjunto das evidências na comparação denosumabe vs. placebo, foi de baixa a muito baixa para os desfechos avaliados

nas duas populações. Considerando pacientes com osteoporose e DRC estágios 4 e 5, nos desfechos novas fraturas vertebrais, novas fraturas não vertebrais, eventos adversos em geral e eventos adversos graves a qualidade foi baixa e nos demais desfechos a qualidade foi muito baixa. Considerando pacientes com osteoporose em geral nos desfechos que apresentaram qualidade da evidência baixa foram DMO quadril total e DMO colo femoral, e os demais desfechos nesta população a qualidade foi muito baixa. Os principais fatores ponderados para o rebaixamento da qualidade da evidência foram risco de viés, inconsistência e imprecisão entre os estudos.

7.4 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

Os estudos sugerem que denosumabe é uma opção válida para o tratamento de pacientes com osteoporose e DRC estágio 4 e 5, devido ao aumento de DMO, sem prejuízo da segurança de curto e médio prazo (12-36 meses). Apesar da escassez de dados e limitação dos estudos avaliados.

Também deve ser ponderado que o arsenal atual de medicamentos para osteoporose não foi desenvolvido ou adequadamente estudado em pacientes com DRC nos estágios 4 e 5, e que esta população por vezes se encontra sem nenhuma opção terapêutica disponível no SUS. Neste contexto, destacamos o denosumabe, apesar de apresentar resultados discretos de eficácia e segurança, é uma opção terapêutica válida a ser considerada para os pacientes com osteoporose e DRC estágios 4 e 5.

8. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

8.1 Avaliação econômica

Na avaliação de custo-efetividade realizada, considerando o uso de denosumabe comparado a ausência de tratamento ou placebo para o tratamento de pacientes com osteoporose e DRC nos estágios 4 e 5, na perspectiva do SUS, e em um horizonte temporal de 10 anos, o denosumabe apresentou custos incrementais de R\$ 6,6 mil para um benefício modesto em termos de fraturas evitadas (0,12) e pouco significativo para anos de vida ganhos (0,002). A razão de custo-efetividade incremental (RCEI) foi de R\$ 3.023.649,00 por fratura evitada por paciente por ano.

Tabela 1. Custos, desfechos e RCEI por paciente.

Comparadores	Custos	Fratura	RCEI por fratura evitada	Anos de vida	RCEI por ano de vida ganho
Denosumabe	R\$ 7.500	0,093	R\$ 57.074	7,282	R\$ 3.023.649
Ausência de tratamento / placebo	R\$ 857	0,209	-	7,280	-

RCEI: relação de custo-efetividade incremental.

Na análise de sensibilidade realizada, levando em consideração as incertezas dos valores inseridos no modelo, os planos de custo-efetividade incrementais, mostrando pouca ou nenhuma incerteza nos benefícios e nos custos incrementais. Assim, denosumabe é melhor que placebo em 100% das simulações para fratura evitada e anos de vida ganhos. As análises de sensibilidade corroboram a análise determinística, sugerindo que há 0% de probabilidade de denosumabe ser custo-efetivo para um limiar de 0,7 ou 1,0 PIB per capita para fratura evitada e anos de vida ganho. Maior detalhamento está disponível no material suplementar 2, na tabela de custos e consequências.

8.2 Impacto orçamentário

Foi realizada análise de impacto orçamentário do denosumabe como alternativa de tratamento para pacientes com osteoporose e DRC em estágios 4 e 5 (TFG < 30) no âmbito do SUS, em um horizonte de cinco anos. Sendo considerado como comparador a ausência de tratamento (caso-base) ou ausência de tratamento, calcitonina, pamidronato e estrogênios conjugados, que são as opções sem a contraindicação de tratamento de pacientes com DRC no PCDT de osteoporose vigente. Para esta análise foram considerados apenas os custos diretos médicos (aquisição, administração, monitoramento, acompanhamento multiprofissional e admissão hospitalar relacionadas à osteoporose).

A estimativa é que a incorporação do denosumabe poderá acarretar um impacto orçamentário incremental de R\$ 731.517,00 no primeiro ano e de R\$ 11.437.233,00 ao final de cinco anos, no cenário que considera como comparador apenas “ausência de tratamento”. Quando consideramos como comparador a “ausência de tratamento”, calcitonina, pamidronato e estrogênio conjugado, a estimativa é de a incorporação de denosumabe gere um incremento de R\$ 919.866,00 no primeiro ano e de R\$ 8.903.086,00 ao final de cinco anos. A análise detalhada encontra-se no Material Suplementar 3 do presente documento.

Tabela 2. Impacto orçamentário anual, considerando somente custos de aquisição e administração.

Considerando somente custos de aquisição					
CENÁRIO ATUAL 1	2022	2023	2024	2025	2026
Denosumabe	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0
Ausência de tratamento / placebo	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0
Calcitonina	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0
Pamidronato	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0
Estrogênio conjugado	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0
TOTAL	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0
CENÁRIO PROPOSTO 1					
Denosumabe	R\$ 731.517	R\$ 1.526.427	R\$ 2.389.034	R\$ 3.323.424	R\$ 3.466.831
Ausência de tratamento / placebo	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0
Calcitonina	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0
Pamidronato	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0
Estrogênio conjugado	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0

Total com denosumabe	R\$ 731.517	R\$ 1.526.427	R\$ 2.389.034	R\$ 3.323.424	R\$ 3.466.831
Diferença (Proposto-Atual) pela incorporação de denosumabe	R\$ 731.517	R\$ 1.526.427	R\$ 2.389.034	R\$ 3.323.424	R\$ 3.466.831
CENÁRIO ATUAL 2					
	2022	2023	2024	2025	2026
Denosumabe	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0
Ausência de tratamento / placebo	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0
Calcitonina	R\$ 156.960	R\$ 163.761	R\$ 170.870	R\$ 178.275	R\$ 185.967
Pamidronato	R\$ 39.563	R\$ 41.277	R\$ 43.069	R\$ 44.935	R\$ 46.874
Estrogênio conjugado	R\$ 18.478	R\$ 19.278	R\$ 20.115	R\$ 20.987	R\$ 21.893
TOTAL	R\$ 215.000	R\$ 224.316	R\$ 234.054	R\$ 244.197	R\$ 254.734
CENÁRIO PROPOSTO 2					
Denosumabe	R\$ 950.971	R\$ 1.431.026	R\$ 1.951.045	R\$ 2.492.568	R\$ 2.600.123
Ausência de tratamento / placebo	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0
Calcitonina	R\$ 130.800	R\$ 109.174	R\$ 85.435	R\$ 59.425	R\$ 61.989
Pamidronato	R\$ 34.617	R\$ 30.958	R\$ 26.918	R\$ 22.468	R\$ 23.437
Estrogênio conjugado	R\$ 18.478	R\$ 14.459	R\$ 10.058	R\$ 10.494	R\$ 10.946
Total com denosumabe	R\$ 1.134.866	R\$ 1.585.616	R\$ 2.073.455	R\$ 2.584.954	R\$ 2.696.496
Diferença (Proposto-Atual) pela incorporação de denosumabe	R\$ 919.866	R\$ 1.361.300	R\$ 1.839.401	R\$ 2.340.757	R\$ 2.441.761

Fonte: Elaboração própria.

9. ACEITABILIDADE

Neste relatório, a adesão terapêutica não foi um dos desfechos avaliados, devido à ausência deste dado. A não adesão à terapia medicamentosa é um problema de saúde pública generalizado e especialmente comum em pacientes com DRC, especialmente naqueles em estágios mais avançados da doença. Vários fatores relacionados ao paciente, à doença e ao tratamento podem contribuir para a não adesão em pacientes com DRC (50). Em geral, superar a não adesão apresenta desafios específicos em doenças ósseas assintomáticas e outras condições crônicas assintomáticas. Da mesma forma, a adesão é baixa com terapias de osteoporose, como por exemplo o risendronato variando de 25% a 75% em 1 ano, com persistência média em torno de 245 dias (51–54). Além disso, o risco de não adesão a qualquer terapia aumenta com o aumento da duração do tratamento. A má adesão ao medicamento está associada a efeitos adversos nos resultados.

Apesar da busca ampla e sensível realizada neste relatório, não foi identificada evidência entre denosumabe e outro comparador ativo, ou comparado às demais alternativas do SUS, exceto por um estudo que avaliou denosumabe e alendronato, em pacientes com osteoporose e em hemodiálise. Os resultados indicam que ambos são seguros para esta população, apesar das limitações importantes presentes nestes estudos. Os dados clínicos sugerem que o denosumabe pode ser administrado com segurança a pacientes com osteoporose associada à DRC, desde que os pacientes sejam suplementados com vitamina D, tenham ingestão adequada de cálcio e sejam monitorados para hipocalcemia. Portanto, espera-se que o denosumabe tenha boa adesão pelos pacientes.

Os dados clínicos sugerem que o denosumabe pode ser administrado com segurança a pacientes com osteoporose associada à DRC, desde que os pacientes sejam suplementados com vitamina D, tenham ingestão adequada de cálcio e sejam monitorados para hipocalcemia. Os diferentes métodos de monitoramento da resposta ao medicamento anti-osteoporose incluem resultados relatados pelo paciente, entrevista com o médico, questionário do paciente, DMO e avaliação da incidência de fraturas osteoporóticas vertebrais, não vertebrais e de quadril bem como as complicações delas advindas (33).

10. IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE

Atualmente, os medicamentos disponíveis no PCDT de osteoporose incluem calcitonina, calcitriol, pamidronato, raloxifeno e risedronato são disponíveis no Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) do Departamento de Assistência Farmacêutica (DAF) do Ministério da Saúde. Já os medicamentos carbonato de cálcio, carbonato de cálcio + colecalciferol, alendronato de sódio e estrógenos conjugados são disponíveis no Componente Básico da Assistência Farmacêutica (CBAF)(55). A implementação do denosumabe, caso incorporado, será direcionada a assistência farmacêutica do SUS e seu financiamento será debatido pela Comissão de Gestores Tripartite.

Destaca-se a necessidade de educação continuada para a classe médica para prescrição segura, além da educação dos pacientes sobre os riscos de não usar corretamente o denosumabe, bem como orientação para realizar o monitoramento dos pacientes para o tratamento da osteoporose e DRC. Ademais, a inclusão do denosumabe no SUS não requer alteração de infraestrutura para a sua correta utilização, pois é fornecido em apresentação que não exige preparo e cuja administração subcutânea pode ser aprendida pelos pacientes para autoadministração. O monitoramento da resposta terapêutica é recomendado, o que pode ser feito clinicamente e com avaliações laboratoriais e não laboratoriais disponíveis no SUS.

11. 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 pacientes com osteoporose e doença renal crônica em estágios 4 e 5. A busca foi realizada em janeiro de 2022, utilizando-se as seguintes estratégias de busca:

- i. CliniCalTrials: Recruiting, Not yet recruiting, Active, not recruiting, Completed, Enrolling by invitation Studies | Interventional Studies | **Osteoporosis** | 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, não foram detectadas tecnologias para compor o esquema terapêutico de pacientes com osteoporose e doença renal crônica em estágios 4 e 5 no horizonte considerado nesta análise.

12. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

Foram realizadas buscas por avaliações do denosumabe para o tratamento de pacientes com osteoporose e DRC em estágios 4 e 5 (TFG < 30mL/min) por outras agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS), nos sítios eletrônicos do *National Institute for Clinical Excellence* (NICE) do Reino Unido; do *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) do Canadá; do *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC) da Austrália, do *Scottish Medicines Consortium* (SMC) da Escócia e no *Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación* (IETSI) do Peru.

O NICE publicou em outubro de 2010 sua recomendação a respeito do denosumabe como uma opção de tratamento para a prevenção primária ou secundária de fraturas osteoporóticas por fragilidade apenas em mulheres na pós-menopausa com risco aumentado de fraturas incapazes de cumprir as instruções especiais para administrar alendronato, risedronato ou etidronato, ou possuir intolerância ou uma contraindicação a esses tratamentos (56).

Em maio de 2016, o CADTH recomendou que o denosumabe (Prolia®) deve ser reembolsado para mulheres na pós-menopausa com osteoporose que apresentam alto risco de fratura ou que falharam ou são intolerantes a outras terapias disponíveis para osteoporose (57).

O PBAC atualizou em 2016 suas recomendações a respeito do denosumabe, que passou a ser recomendado para tratamento de osteoporose em pacientes com 70 anos ou mais, com um T-score de DMO de -2,5 ou menos, sem estar recebendo tratamento concomitante com qualquer outro agente que atue na reabsorção óssea (58).

O SMC recomenda denosumabe apenas em tratamento da osteoporose em mulheres na pós-menopausa com risco aumentado de fraturas, com DMO T-score < -2,5 e ≥ -4,0, para os quais os bifosfonatos orais são inadequados devido a contraindicações, intolerância ou incapacidade de cumprir as instruções especiais de administração (59). Denosumabe não é recomendado para osteoporose em homens com risco aumentado de fraturas (60). O denosumabe não é recomendado para o tratamento de perda óssea associada à terapia glicocorticoide sistêmica de longo prazo em pacientes adultos com risco aumentado de fratura (61).

Nenhuma dessas agências (NICE, CADTH, PBAC e SMC) avaliou ou mencionou em suas avaliações a utilização do denosumabe para o tratamento de pacientes com osteoporose e DRC.

O IETSI avaliou em agosto de 2018 o uso de denosumabe em pacientes com osteoporose na pós-menopausa com contra-indicação ao uso de bifosfonatos para DRC avançada. Sua recomendação foi de não recomendação do medicamento para esta população devido ao alto grau de incertezas das evidências disponíveis em relação ao risco/benefício de denosumabe com base na evidência da análise post-hoc do estudo FREEDOM (62).

13. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A evidência atualmente disponível sobre eficácia e segurança do denosumabe para tratamento de pacientes com osteoporose e DRC estágios 4 e 5 é baseada dois estudos clínicos randomizados de alto risco de viés. Não houve diferença estatisticamente significativa entre denosumabe e placebo, quanto ao risco de fratura vertebral e não vertebral. Já no desfecho de alterações na DMO, o denosumabe apresentou vantagem com relação ao placebo em 36 meses de acompanhamento, aumentando a DMO colo femoral e quadril total.

Uma vez que as evidências identificadas para a pergunta inicialmente avaliada foram escassas e limitadas, a pergunta foi reestruturada para realizar uma busca mais abrangente, incluindo pacientes com osteoporose em geral. Nesta avaliação, observamos que o denosumabe reduz o risco de novas fraturas comparado com placebo. O denosumabe apresenta maiores aumentos da DMO do que o grupo placebo em todos os sítios avaliados (coluna lombar, quadril total e colo femoral).

Com relação à segurança, na comparação entre denosumabe e placebo não houve diferenças na incidência de eventos adversos graves nas duas populações avaliadas (pacientes com osteoporose e DRC estágios 4 e pacientes com osteoporose em geral).

Na avaliação de custo-efetividade realizada, o uso de denosumabe parece resultar em benefício clínico modesto na comparação com placebo, mediante incremento grande de custos, de R\$ 6,6 mil para um benefício modesto em termos de fraturas evitadas (0,12) e pouco significativo para anos de vida ganho (0,002). Entretanto, a análise de eficiência mais favorável foi para o desfecho fratura evitada comparado ao desfecho anos de vida ganho, sugerindo que o uso de denosumabe para essa população (80 anos de idade em média) pouco influencia na expectativa de vida. É preciso levar em consideração as limitações desta avaliação econômica como a impossibilidade de identificar a eficiência na troca dos tratamentos; ausência de ajuste da eficácia em função da idade; ausência de uma análise de custo-utilidade pela ausência de parâmetros de utilidade para população brasileira ou minimamente idosos com osteoporose e DRC; e a utilização de estimativas de proporção obtidas de estudos internacionais pela ausência de dados nacionais.

A estimativa é de que a incorporação do denosumabe poderá acarretar um impacto orçamentário incremental de R\$ 8,9 milhões a R\$ 11,4 milhões ao final de cinco anos, caso incorporado no SUS para o tratamento de pacientes com osteoporose e DRC estágios 4 e 5. Nesta análise de impacto orçamentário, a principal limitação deve-se à definição da população elegível, que ainda que tenha considerado parâmetros de demanda aferida, apresenta incertezas, tais como as proporções de pacientes com DRC em estágios 4 e 5 dentro da população com osteoporose. 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* de tratamento, haveria incerteza para qual tratamento os pacientes trocariam, uma vez que a preferência de prescrição por calcitonina, pamidronato ou estrogênio conjugado é bastante reduzida nessa população.

Apesar deste relatório não ter feito restrição para incluir apenas ECR, os estudos observacionais foram avaliados e nenhum estudo identificado realizou a comparação entre denosumabe e placebo ou comparador ativo na população estabelecida inicialmente (osteoporose e DRC em estágios 4 e 5), com no mínimo 30 participantes. Portanto, nenhum estudo com evidências de mundo real foi incluído, o que possibilitaria maior generalização dos resultados. Destaca-se a escassez de dados sobre o uso de denosumabe para pacientes com osteoporose e DRC grave, sendo apenas uma análise pós-hoc com resultados limitados, além da baixa qualidade dos resultados relatados. Ao refazer a busca por evidências considerando pacientes com osteoporose em geral, também encontramos um número limitado de estudos observacionais, que não contemplaram os comparadores desejados, que seriam aqueles com os medicamentos disponíveis no SUS e com indicação para o tratamento de pacientes com DRC. Ademais, nestes estudos não foram relatados todos os desfechos avaliados.

A maioria dos estudos nos pacientes com osteoporose excluía os pacientes com DRC grave. Há estudos de pacientes com DRC em uso do denosumabe que avaliam a prevenção de osteoporose, o que não responde à pergunta de pesquisa elaborada. Portanto, a escassez de estudos para esta população específica é um fator limitante e, ao mesmo tempo, a ausência de opções terapêuticas no SUS para esta população faz com que tratamento seja desafiador. O arsenal atual de medicamentos para osteoporose não foi desenvolvido ou adequadamente estudado em pacientes com DRC nos estágios 4 e 5. Neste contexto destacamos o denosumabe, apesar de apresentar resultados discretos de eficácia e segurança, é uma opção terapêutica válida a ser considerada para os pacientes com osteoporose e DRC estágios 4 e 5.

Observa-se que o denosumabe apresenta um benefício maior para os pacientes com osteoporose em geral (quatro ECR) na redução do risco de novas fraturas, do que para os pacientes com osteoporose e DRC estágios 4 e 5 (análise pós-hoc com alto risco de viés).

14. PERSPECTIVA DO PACIENTE

Foi aberta chamada pública para Perspectiva do Paciente entre 19/2/2021 e 5/3/2021, com o registro de cinco inscrições. Durante a apreciação inicial do tema na 106ª Reunião da Conitec, ocorrida no dia 10/3/2022, na condição de paciente com osteoporose e doença renal crônica em estágio 4, o representante relatou que foi diagnosticado com doença renal crônica em 2000. Dezesesseis anos depois, relata ter apresentado redução de densidade óssea, osteopenia na coluna lombar e osteoporose no fêmur. Ele informou ter iniciado o tratamento com suplementação de cálcio no mesmo ano, em 2016, sendo interrompido em virtude de um episódio de cálculo renal. Depois disso, fez uso de alendronato, mas sem resultados positivos relacionados ao aumento da massa óssea. Desse modo, ele destacou que, em 2017, começou a terapia com denosumabe, tendo realizado cinco aplicações até o momento. Na perspectiva do paciente, o uso da tecnologia representou estabilidade do seu quadro de saúde, com ganho significativo de massa óssea e controle das dosagens de creatinina e de outros marcadores da doença renal crônica. Ele também salientou não ter apresentado efeitos adversos vinculados ao denosumabe e informou fazer monitoramento periódico antes das aplicações do medicamento, o que inclui avaliação odontológica e realização de exames. O participante também descreveu a experiência de outros pacientes que obtiveram benefícios clínicos com o uso da tecnologia. Ademais, ele reportou dificuldades de acesso ao denosumabe na rede pública e privada, considerando o alto custo e o impacto financeiro da tecnologia no orçamento doméstico, já que, na sua visão, pacientes renais crônicos possuem outros gastos regulares com medicamentos. Por fim, o paciente fez referência à morosidade do processo burocrático de liberação da tecnologia aos pacientes no âmbito do SUS, bem como à frequência da disponibilidade de doses e aos prejuízos à continuidade do tratamento.

O vídeo da 106ª Reunião pode ser acessado em: https://youtu.be/KEhML_X9TBU?t=11467

15. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Diante do exposto, os membros do Plenário da Conitec, em sua 106ª Reunião Ordinária, realizada no dia 10 de março de 2022, deliberaram por unanimidade que a matéria fosse disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação de denosumabe para o tratamento de pacientes com osteoporose e doença renal crônica (DRC) em estágios 4 e 5 no SUS. A recomendação justifica-se principalmente pela fragilidade dos resultados, ao alto risco de viés dos estudos e baixa qualidade das evidências, que não mostraram diferença estatisticamente significativa quanto ao risco de fratura entre pacientes em uso de denosumabe comparado ao placebo no tratamento da osteoporose e DRC em estágios 4 e 5.

16. REFERÊNCIAS

1. Consensus development conference: Diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. *The American Journal of Medicine*. 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.
3. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis and T. Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. 2001 Feb 14;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. *Endocrine Practice*. 2020 May;26(5):564–70.
5. Walker-Bone K. Recognizing and treating secondary osteoporosis. *Nature Reviews Rheumatology*. 2012 Aug 10;8(8):480–92.
6. Lin JT, Lane JM. Osteoporosis. *Clinical Orthopaedics and Related Research*. 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. *Archives of Osteoporosis*. 2013 Dec 11;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. *Osteoporosis International*. 2013 Jan 19;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. 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. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2019 May 1;104(5):1595–622.
11. 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. *Revista Brasileira de Reumatologia*. 2017;57:452–66.
12. Orwig DL, Chan J, Magaziner J. Hip Fracture and Its Consequences: Differences Between Men and Women. *Orthopedic Clinics of North America*. 2006 Oct;37(4):611–22.
13. National Osteoporosis Guideline Group. Clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis. 2019.

14. Johnell O, Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporosis International*. 2006 Oct 19;17(12):1726–33.
15. Svedbom A, Hernlund E, Ivergård M, Compston J, Cooper C, Stenmark J, et al. Osteoporosis in the European Union: a compendium of country-specific reports. *Archives of Osteoporosis*. 2013 Dec 11;8(1–2):137.
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). *Osteoporosis International*. 2009 Mar 3;20(3):399–408.
17. Pinheiro MM, Ciconelli RM, Martini LA, Ferraz MB. Clinical risk factors for osteoporotic fractures in Brazilian women and men: the Brazilian Osteoporosis Study (BRAZOS). *Osteoporosis International*. 2009 Mar;20(3):399–408.
18. 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. *Osteoporosis International*. 2014 Dec 5;25(12):2805–15.
19. 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 17;67(12):1401–6.
20. 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. *Archives of Osteoporosis*. 2019 Dec 16;14(1):47.
21. Scott JC. Epidemiology of osteoporosis. *J Clin Rheumatol*. 1997;3(3):9–13.
22. Jones CA, McQuillan GM, Kusek JW, Eberhardt MS, Herman WH, Coresh J, et al. Serum creatinine levels in the US population: third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis* . 1998;32(6):992–9.
23. Nickolas TL, McMahon DJ, Shane E. Relationship between Moderate to Severe Kidney Disease and Hip Fracture in the United States. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2006 Nov;17(11):3223–32.
24. Alem AM, Sherrard DJ, Gillen DL, Weiss NS, Beresford SA, Heckbert SR, et al. Increased risk of hip fracture among patients with end-stage renal disease. *Kidney International*. 2000 Jul;58(1):396–9.
25. Marinho AWGB, Penha A da P, Silva MT, Galvão TF. Prevalência de doença renal crônica em adultos no Brasil: revisão sistemática da literatura. *Cadernos Saúde Coletiva*. 2017 Oct 9;25(3):379–88.
26. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* . 2002;39(2):S1-266.

27. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl.* 2009;113:S1-130.
28. Jamal SA, Ljunggren Ö, Stehman-Breen C, Cummings SR, McClung MR, Goemaere S, et al. Effects of denosumab on fracture and bone mineral density by level of kidney function. *Journal of Bone and Mineral Research.* 2011 Aug;26(8):1829–35.
29. World Health Organization. Assessment of fracture risk and its implication to screening for postmenopausal osteoporosis: Technical report series 843. 1994;
30. Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, Reginster J-Y. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporosis International.* 2019 Jan 18;30(1):3–44.
31. Sheffield U of, WHO WHO. FRAX[®] Instrumento de Avaliação do risco de fratura [Internet]. 2008. Available from: <https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/?lang=pt>
32. Jha V, Garcia-Garcia G, Iseki K, Li Z, Naicker S, Plattner B, et al. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. *The Lancet.* 2013 Jul;382(9888):260–72.
33. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. Protocolo Diretrizes Clínicas para o Cuidado ao Paciente com Doença Renal Crônica. 2014.
34. 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.
35. van Oostwaard M. Osteoporosis and the Nature of Fragility Fracture: An Overview. In 2018. p. 1–13.
36. 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 Technology Assessment.* 2020 Jun;24(29):1–314.
37. Rosen HN. Denosumab for osteoporosis [Internet]. UpToDate. 2021. Available from: https://www.uptodate.com/contents/denosumab-for-osteoporosis?search=denosumab&source=search_result&selectedTitle=2~95&usage_type=default&display_rank=1
38. Amgen Biotecnologia do Brasil Ltda. Bula de medicamento - Denosumabe (Prolia[®]). 2021.
39. INPI IN de PIM da E. Depósito de pedido nacional de Patente: ANTICORPOS COM PERFIS DE GLICANO MODULADOS [Internet]. 2021. Available from: <https://busca.inpi.gov.br/pePI/servlet/PatenteServletController?Action=detail&CodPedido=1593978&SearchParameter=BR112020022166 &Resumo=&Titulo=>

40. PETERLE VCU, GEBER JUNIOR JC, DARWIN JUNIOR W, LIMA AV, BEZERRA JUNIOR PE, NOVAES MR CG. INDICATORS OF MORBIDITY AND MORTALITY BY FEMUR FRACTURES IN OLDER PEOPLE: A DECADE-LONG STUDY IN BRAZILIAN HOSPITALS. *Acta Ortopédica Brasileira*. 2020 Jun;28(3):142–8.
41. Kanis JA, Harvey NC, Johansson H, Liu E, Vandenput L, Lorentzon M, et al. A decade of FRAX: how has it changed the management of osteoporosis? *Aging Clinical and Experimental Research*. 2020 Feb 11;32(2):187–96.
42. Block GA. Mineral Metabolism, Mortality, and Morbidity in Maintenance Hemodialysis. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2004 Aug 1;15(8):2208–18.
43. Eknoyan G, Levin A, Levin NW. Bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *American Journal of Kidney Diseases*. 2003 Oct;42:1–201.
44. Chapter 1: Introduction and definition of CKD–MBD and the development of the guideline statements. In: *Kidney International*. 2009. p. S3–8.
45. Hsu C-Y, Chen L-R, Chen K-H. Osteoporosis in Patients with Chronic Kidney Diseases: A Systemic Review. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020 Sep 18;21(18):6846.
46. Cummings SR, Martin JS, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR, et al. Denosumab for Prevention of Fractures in Postmenopausal Women with Osteoporosis. *New England Journal of Medicine*. 2009 Aug 20;361(8):756–65.
47. Koh J-M, Chung DJ, Chung Y-S, Kang M-I, Kim I-J, Min Y-K, et al. Assessment of Denosumab in Korean Postmenopausal Women with Osteoporosis: Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial with Open-Label Extension. *Yonsei Medical Journal* [Internet]. 2016;57(4):905. Available from: <https://eymj.org/DOIx.php?id=10.3349/ymj.2016.57.4.905>
48. Pitale S, Thomas M, Rathi G, Deshmukh V, Kumar P, Reddy S, et al. A randomized placebo-controlled trial of the efficacy of denosumab in Indian postmenopausal women with osteoporosis. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism* [Internet]. 2015;19(1):148. Available from: <http://www.ijem.in/text.asp?2015/19/1/148/146871>
49. Nakamura T, Matsumoto T, Sugimoto T, Shiraki M. Dose–response study of denosumab on bone mineral density and bone turnover markers in Japanese postmenopausal women with osteoporosis. *Osteoporosis International* [Internet]. 2012 Mar 17;23(3):1131–40. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00198-011-1786-8>
50. Ghimire S, Castelino RL, Lioufas NM, Peterson GM, Zaidi STR. Nonadherence to Medication Therapy in Haemodialysis Patients: A Systematic Review. *Chilcot J*, editor. *PLOS ONE*. 2015 Dec 4;10(12):e0144119.
51. Delmas PD, Vrijens B, Eastell R, Roux C, Pols HAP, Ringe JD, et al. Effect of Monitoring Bone Turnover Markers on Persistence with Risedronate Treatment of Postmenopausal Osteoporosis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2007 Apr 1;92(4):1296–304.

52. 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. *The Lancet*. 2018 Jan;391(10117):230–40.
53. Kendler DL, Roux C, Benhamou CL, Brown JP, Lilliestol M, Siddhanti S, et al. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women transitioning from alendronate therapy. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2010 Jan;25(1):72–81.
54. Evenepoel P, Cunningham J, Ferrari S, Haarhaus M, Javaid MK, Lafage-Proust M-H, et al. European Consensus Statement on the diagnosis and management of osteoporosis in chronic kidney disease stages G4–G5D. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2021 Jan 1;36(1):42–59.
55. Brasil. Ministério da Saúde S de CT e IEstratégicosD de AF e IEstratégicos. *Relação Nacional de Medicamentos Essenciais : Rename 2020* [recurso eletrônico]. Brasília; 2020. 217.
56. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Denosumab for the prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. Technology appraisal guidance [TA204] [Internet]. 2010. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta204/chapter/1-Guidance>
57. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health - CADTH. CADTH CANADIAN DRUG EXPERT COMMITTEE FINAL RECOMMENDATION - Denosumab. 2016.
58. PHARMACEUTICAL BENEFITS ADVISORY COMMITTEE (PBAC). Denosumab: 60 mg/mL injection, 1 × 1 mL syringe, Prolia® [Internet]. PBAC Meeting. 2016. Available from: <https://www.pbs.gov.au/pbs/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2016-07/denosumab-psd-july-2016>
59. Scottish Medicines Consortium (SMC). Denosumab (Prolia) [Internet]. 2010. Available from: https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1547/denosumab_prolia_final_november_2010_for_website.pdf
60. Scottish Medicines Consortium (SMC). Denosumab (Prolia). 2014.
61. Scottish Medicines Consortium (SMC). Denosumab (Prolia). 2018.
62. Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI. Dictamen Preliminar De Evaluación De Tecnología Sanitaria N.º 032-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018 Eficacia Y Seguridad De Denosumab En Pacientes Con Osteoporosis Postmenopáusica Con Contraindicación Para Uso De Bifosfonatos Por Enfermedad Renal Crónica Avanzada [Internet]. 2018. Available from: http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/directivas/DICT_032_SDEPFYOTS_DETS_IETSI_2018.pdf

Parecer Técnico-Científico

Denosumabe para o tratamento de pacientes com osteoporose e doença renal crônica em estágios 4 e 5

Brasília – DF

2022

1. APRESENTAÇÃO

Este documento se refere à avaliação do denosumabe 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 parecer técnico-científico (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 para o tratamento de pacientes com osteoporose e Doença Renal Crônica (DCR) em estágios 4 e 5 no SUS. A necessidade desta avaliação surgiu do processo de atualização do Protocolo Clínico de Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de Osteoporose.

2. CONFLITOS DE INTERESSE

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

3. RESUMO EXECUTIVO

Pergunta: O denosumabe é eficaz, efetivo e seguro quando comparado ao uso das opções farmacológicas disponíveis no SUS ou placebo para pacientes com osteoporose e doença renal crônica em estágios 4 e 5 (Taxa de Filtração Glomerular - TFG < 30mL/min)?

População-alvo: Pacientes com osteoporose e doença renal crônica em estágios 4 e 5 (TFG < 30mL/min).

Tecnologia: Denosumabe (mais suplementação de cálcio e vitamina D).

Comparadores: Pamidronato, calcitonina, estrógenos conjugados ou placebo (mais suplementação de cálcio e vitamina D).

Processo de busca e análise de evidências clínicas: Por meio da pergunta PICO, foram realizadas buscas nas plataformas Medline (via PUBMED) e EMBASE. Foram considerados para inclusão revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados (ECR) e estudos de coorte (prospectivos ou retrospectivos) com grupo comparador cuja amostra envolveu nesta primeira pergunta indivíduos com osteoporose e doença renal crônica em estágios 4 e 5 (TFG < 30mL/min). As etapas de seleção e extração dos dados foram feitas por um revisor com avaliação por outro revisor em caso de dúvidas, compreendendo as etapas de leitura de título e resumo e leitura por texto completo. Utilizou-se o software Rayyan para a condução das etapas de seleção e exclusão das referências duplicadas. Na extração dos dados, foram coletadas as características dos estudos e intervenções; características dos participantes, desfechos avaliados e resultados. Os seguintes desfechos primários foram priorizados: novas fraturas vertebrais, novas fraturas não vertebrais e eventos adversos graves; os secundários foram: densidade mineral óssea (DMO) de colo femoral, coluna lombar e no quadril total em relação ao baseline e eventos adversos em geral. O risco de viés foi avaliado de acordo com a ferramenta *Cochrane Risk of Bias Tool – ROB 2.0* para Ensaio Clínico Randomizado (ECR) e a ferramenta *Risk of Bias in Non-Randomised Studies of Interventions (ROBINS-I)* para os estudos observacionais. A qualidade geral da evidência foi avaliada utilizando a abordagem GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*). Os dados foram apresentados de forma descritiva, por representação individual dos estudos. Existindo homogeneidade entre os resultados, foram realizadas análises quantitativas, por meio de meta-análises diretas no software *Review Manager*. Uma vez que as evidências identificadas para a primeira pergunta de pesquisa foram escassas e limitadas, a pergunta foi reestruturada para realizar uma busca mais abrangente, considerando pacientes com osteoporose em geral, no intuito de identificar um número maior de estudos elegíveis para compor o corpo das evidências. Exceto pela população, foram seguidos os mesmos métodos descritos anteriormente, bem como considerados os mesmos desfechos.

Síntese das evidências clínicas: Na primeira pergunta, foram encontrados 6.030 registros nas plataformas de busca e após a seleção foi incluído apenas um estudo, uma análise post-hoc do estudo FREEDOM realizado com mulheres na pós-menopausa e DRC estágio 4 que comparou denosumabe e placebo. Na comparação entre denosumabe e placebo não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos quanto ao risco de fratura vertebral (Risco Relativo [RR] = 0,35, intervalo de confiança de 95% [IC 95%] = 0,04; 3,23) e fratura não vertebral (RR = 0,51, IC 95% = 0,05; 5,42). No desfecho de alterações na DMO, o denosumabe apresentou vantagem com relação ao placebo em 36 meses de acompanhamento, aumentando a DMO do colo femoral e quadril total em 5,9% (IC 95% = 3,3; 8,5) e 5,9% (IC 95% = 3,0;

8,7), respectivamente. Na DMO da coluna lombar não houve diferença estatisticamente significativa entre denosumabe e placebo (percentual de diferença de 5,0%, IC 95% -0,8; 10,8). Com relação à segurança, na comparação entre denosumabe e placebo não houve diferenças na incidência de eventos adversos graves, eventos adversos graves relacionados à infecção e eventos adversos cardiovasculares graves.

Na segunda pergunta, foram encontrados 3.858 registros nas bases de dados e busca manual, após a seleção foram incluídos quatro ECR que compararam denosumabe e placebo. Todos os estudos foram avaliados em mulheres na pós-menopausa. O tempo de acompanhamento dos estudos variou de seis meses a três anos. Nos ECR, observamos que o denosumabe reduz o risco de novas fraturas em 42% comparado com placebo (RR: 0,58 IC95%: 0,51; 0,66). O denosumabe reduz o risco de fraturas vertebrais e não vertebrais comparado com placebo, relatado em apenas um ECR, em 68% e 20%, respectivamente. Com relação a mudança percentual da DMO em pacientes com osteoporose, o denosumabe demonstrou ser superior ao placebo em todos os sítios avaliados (coluna lombar, quadril total e colo femoral). Denosumabe apresentou maiores aumentos da DMO comparado ao grupo placebo, em 5,4% na coluna lombar, 1,6% no quadril total e em 1,8% no colo femoral. Dentre os ECR não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos quanto à incidência de eventos adversos em geral e de eventos adversos graves.

Qualidade da evidência (GRADE): A qualidade geral do conjunto das evidências na comparação denosumabe vs. placebo, foi de baixa a muito baixa para os desfechos avaliados nas duas populações. Considerando pacientes com osteoporose e DRC estágios 4 e 5, nos desfechos novas fraturas vertebrais, novas fraturas não vertebrais, eventos adversos em geral e eventos adversos graves a qualidade foi baixa e nos demais desfechos a qualidade foi muito baixa. Considerando pacientes com osteoporose em geral nos desfechos que apresentaram qualidade da evidência baixa foram DMO quadril total e DMO colo femoral, e os demais desfechos nesta população a qualidade foi muito baixa. Os principais fatores ponderados para o rebaixamento da qualidade da evidência foram risco de viés, inconsistência e imprecisão entre os estudos.

4. CONTEXTO

4.1 Objetivo do parecer técnico-científico

O objetivo deste Parecer Técnico-Científico (PTC) foi analisar as evidências científicas disponíveis sobre a eficácia, efetividade e segurança do denosumabe para o tratamento de pacientes com osteoporose e doença renal crônica em estágios 4 e 5, na perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS).

4.2 Motivação para a elaboração do parecer técnico-científico

A atualização do PCDT da Osteoporose motivou a elaboração desse documento. O arsenal terapêutico para o tratamento da osteoporose atualmente disponível é bastante amplo, no entanto o tratamento de pacientes com osteoporose e DRC grave é um desafio e por vezes uma área de grande necessidade não atendida.

Em reunião de escopo realizada no dia 19 de março de 2019 com metodologistas, especialistas e técnicos do Ministério da Saúde, foi sugerido que o denosumabe fosse avaliado quanto a eficácia, segurança, eficiência e impacto orçamentário para o tratamento de pacientes com osteoporose e doença renal crônica em estágios 4 e 5, visando sua incorporação no SUS.

5. MÉTODOS

5.1 Pergunta de pesquisa

Para avaliar o uso do denosumabe em pacientes com osteoporose e doença renal crônica em estágios 4 e 5, elaborou-se a seguinte pergunta de pesquisa: **O denosumabe é eficaz, efetivo e seguro quando comparado ao uso das opções farmacológicas disponíveis no SUS ou placebo para pacientes com osteoporose e doença renal crônica em estágios 4 e 5 (TFG < 30mL/min)?** Os componentes da pergunta estruturada podem ser vistos detalhadamente no Quadro 3.

Quadro 3. Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfechos]) estruturada.

População	Pacientes com osteoporose e doença renal crônica em estágios 4 e 5 (TFG < 30mL/min)
Intervenção (tecnologia)	Denosumabe (mais suplementação de cálcio e vitamina D)
Comparação	Pamidronato, calcitonina, estrógenos conjugados ou placebo (mais suplementação de cálcio e vitamina D).
Desfechos (Outcomes)	Primários: Novas fraturas vertebrais e não vertebrais; Eventos adversos graves. Secundários:

	Densidade mineral óssea de colo femoral, coluna lombar e no quadril total em relação ao baseline. Eventos adversos em geral
Tipo de estudo	Revisão sistemática com e sem meta-análise, ensaios clínicos randomizados, estudos de coorte (prospectivos e retrospectivo) com grupo comparador.

5.2 Critérios de elegibilidade

População

Foram incluídos estudos envolvendo pacientes com osteoporose e DRC em estágios 4 e 5 (TFG < 30mL/min). Os estágios 4 e 5 da DRC definidos pela *National Kidney Foundation classification of chronic kidney disease -K/DOQI 1*) ou pelas diretrizes “*Kidney Disease: Improving Global Outcomes*” – KDIGO (2) de acordo com o grau de função renal do paciente, foram considerados para inclusão. Esta classificação leva em consideração a estimativa da TFG, sendo que o estágio 4 apresenta uma redução severa na TFG (entre 15 e 29 mL / min) e o estágio 5 compreende a fase terminal ou dialítica da DRC (TFG abaixo de 15 mL / min). Os pacientes com osteoporose foram diagnosticados de acordo com os critérios da Organização Mundial de Saúde - OMS (escore T abaixo de 2,5 desvios padrão [DP] da DMO média para adultos jovens (3).

Intervenção

A intervenção de interesse foi denosumabe (mais suplementação de cálcio e vitamina D).

Comparadores

Nesta avaliação foi considerado qualquer comparador ativo: pamidronato, calcitonina, estrógenos conjugados ou placebo (mais suplementação de cálcio e vitamina D), considerando a escassez de tratamentos para estes pacientes, devido à contraindicação aos bifosfonatos.

Desfechos

Os desfechos priorizados em reunião de escopo realizada entre grupo gestor, elaborador e especialistas foram aqueles relacionados a fraturas e segurança. Em seguida, o grupo elaborador optou por acrescentar evidência sobre DMO, como desfecho secundário, por tratar-se de um desfecho intermediário considerado robusto para a predição de fratura. Dessa forma, os **desfechos primários** considerados foram: incidência de novas fraturas vertebrais em qualquer local; incidência de novas fraturas não vertebrais em qualquer local e eventos adversos graves. Os **desfechos secundários** considerados foram: a mudança percentual na DMO de colo femoral, de coluna lombar e de quadril total em comparação com ao baseline; eventos adversos em geral.

Tipos de estudos

Foram considerados para inclusão revisões sistemáticas com ou sem meta-análise, Ensaios Clínicos Randomizados (ECR), estudos de coorte (retrospectivo ou prospectivo) com grupo comparador (com um número de participantes superior a 30 pacientes em cada braço). Os estudos incluídos nas revisões sistemáticas foram conferidos, e caso já estivessem contemplados, a revisão sistemática recuperada contribuiria para a escrita do relatório, mas seria excluída.

5.3 Termos de busca e bases de dados

Com base na pergunta PICO estruturada (Quadro 3) foram realizadas buscas nas plataformas Medline (PUBMED) e EMBASE. As estratégias de busca adotadas em cada uma das plataformas, assim como os resultados obtidos, são apresentadas no Quadro 4.

Quadro 4. Estratégias de busca nas plataformas consultadas em 01/06/2021.

Bases de dados	Estratégia de Busca
MEDLINE via Pubmed	("Osteoporosis"[Mesh] OR "Osteoporosis" OR Osteoporoses OR "Osteoporosis, Post-Traumatic" OR "Osteoporosis, Post Traumatic" OR "Post-Traumatic Osteoporoses" OR "Post-Traumatic Osteoporosis" OR "Osteoporosis, Senile" OR "Osteoporoses, Senile" OR "Senile Osteoporoses" OR "Osteoporosis, Involutional" OR "Senile Osteoporosis" OR "Osteoporosis, Age-Related" OR "Osteoporosis, Age Related" OR "Bone Loss, Age-Related" OR "Age-Related Bone Loss" OR "Age-Related Bone Losses" OR "Bone Loss, Age Related" OR "Bone Losses, Age-Related" OR "Age-Related Osteoporosis" OR "Age Related Osteoporosis" OR "Age-Related Osteoporoses" OR "Osteoporoses, Age-Related") AND ("Denosumab"[Mesh] OR "AMG 162" OR Prolia)
EMBASE	('osteoporosis'/exp OR 'endocrine osteoporosis' OR 'osteoporotic decalcification') AND ('denosumab'/exp OR 'amg 162' OR 'amg162' OR 'amgiva' OR prolia) NOT [1-6-2021]/sd AND [embase]/lim

5.4 Seleção dos estudos e extração dos dados

CrITÉRIOS de inclusão: foram consideradas elegíveis publicações dos tipos revisão sistemática, ECR, estudos de coorte (retrospectivo ou prospectivo) com grupo comparador (com um número de participantes superior a 30 pacientes em cada braço), sem restrição de data de publicação e linguagem, que avaliaram a utilização de denosumabe para o tratamento de pacientes com osteoporose e DRC em estÁgios 4 e 5 (TFG < 30mL/min).

CrITÉRIOS de exclusão: não foram considerados na seleção estudos pré-clínicos, revisões narrativas, estudos observacionais descritivos sem grupo comparador de tratamento, séries de casos, relato de caso, resumos de congressos, relatórios breves (*brief report*), cartas ao editor, *pooled-analyses*, *guidelines*, consenso de especialistas, teses e dissertações. Também foram excluídas publicações que avaliaram outras tecnologias que não aquelas de interesse da pergunta de pesquisa deste PTC. Medicamentos que não possuem registro na Anvisa ou que não possuem indicação em bula de tratamento da osteoporose também foram excluídos. Os ensaios foram excluídos se incluíssem indivíduos com diagnóstico de doença óssea metastática, ou qualquer tipo de câncer.

As etapas de seleção e extração dos dados foram feitas por um revisor com avaliação por outro revisor em caso de dúvidas, compreendendo as etapas de leitura de título e resumo e leitura por texto completo. Utilizou-se o Software Rayyan para a condução das etapas de seleção e exclusão das referências duplicadas (4). Na extração dos dados, foram coletadas as características dos estudos e intervenções; características dos participantes (tratamentos, co-intervenções, duração do tratamento, medidas de resultados e critérios de risco de viés dos estudos), desfechos avaliados e resultados. Os dados dos desfechos avaliados pelos estudos incluídos foram relatados considerando as estimativas de tamanho de efeito (risco relativo, diferença de risco absoluto, *hazard ratio*, razão de chances e outros) e suas respectivas medidas de confiança e variância (medidas de dispersão, intervalos de confiança e valores de p), quando disponíveis.

5.5 Risco de viés e qualidade metodológica

A ferramenta *Cochrane Risk of Bias Tool – ROB 2.0* (5) foi utilizada para julgar o risco de viés nos ECR, a ferramenta *Risk of Bias in Non-randomised Studies of Interventions* (ROBINS-I) (6) para os estudos observacionais e *A Measurement Tool to Assess systematic Reviews* (AMSTAR-2) para a avaliação das revisões sistemáticas (7). Se o estudo apresentasse baixo risco de viés, não haveria nenhum comprometimento do domínio avaliado pela respectiva ferramenta. Já, caso o estudo apresentasse alto risco de viés, os domínios da ferramenta que estavam comprometidos seriam explicitados.

5.6 Síntese e análise dos dados

Os dados foram apresentados de forma descritiva, por representação individual dos estudos. Existindo homogeneidade entre os resultados, foram realizadas análises quantitativas, por meio de meta-análises diretas no *software* Review Manager (8). As meta-análises foram construídas por modelos randômicos para dados binários. Os dados contínuos foram sumariados por mensuração pós-intervenção por diferença de médias padronizada (DMP) ou diferença de médias (DM), dependendo das métricas utilizadas.

5.7 Avaliação da qualidade da evidência

A certeza no conjunto das evidências foi avaliada utilizando a abordagem *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) (9), conforme recomendado no *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (10). Desfechos relevantes para paciente e/ou gestores foram graduados em alta, moderada, baixa e muito baixa confiança, considerando os critérios de rebaixamento da qualidade (risco de viés, evidência indireta, inconsistência, imprecisão de estimativa de efeito e risco de viés de publicação). Desfechos e comparações avaliadas incluíram: incidência de novas fraturas vertebrais, incidência de novas fraturas não vertebrais, mudança percentual na

densidade mineral óssea (DMO) de colo femoral, de coluna lombar e de quadril total, eventos adversos em geral e eventos adversos graves.

6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

6.1 Estudos selecionados

Foram encontradas 6.030 publicações nas plataformas de busca (1.378 no MEDLINE e 4.649 no EMBASE) e três por meio de busca manual. Após a remoção de duplicatas, 4.836 registros foram triados (leitura de título e resumo). Na fase seguinte, 94 textos completos foram avaliados quanto a elegibilidade. Ao final, um artigo foi incluído na revisão. Na fase 3 com suas respectivas justificativas são descritos na

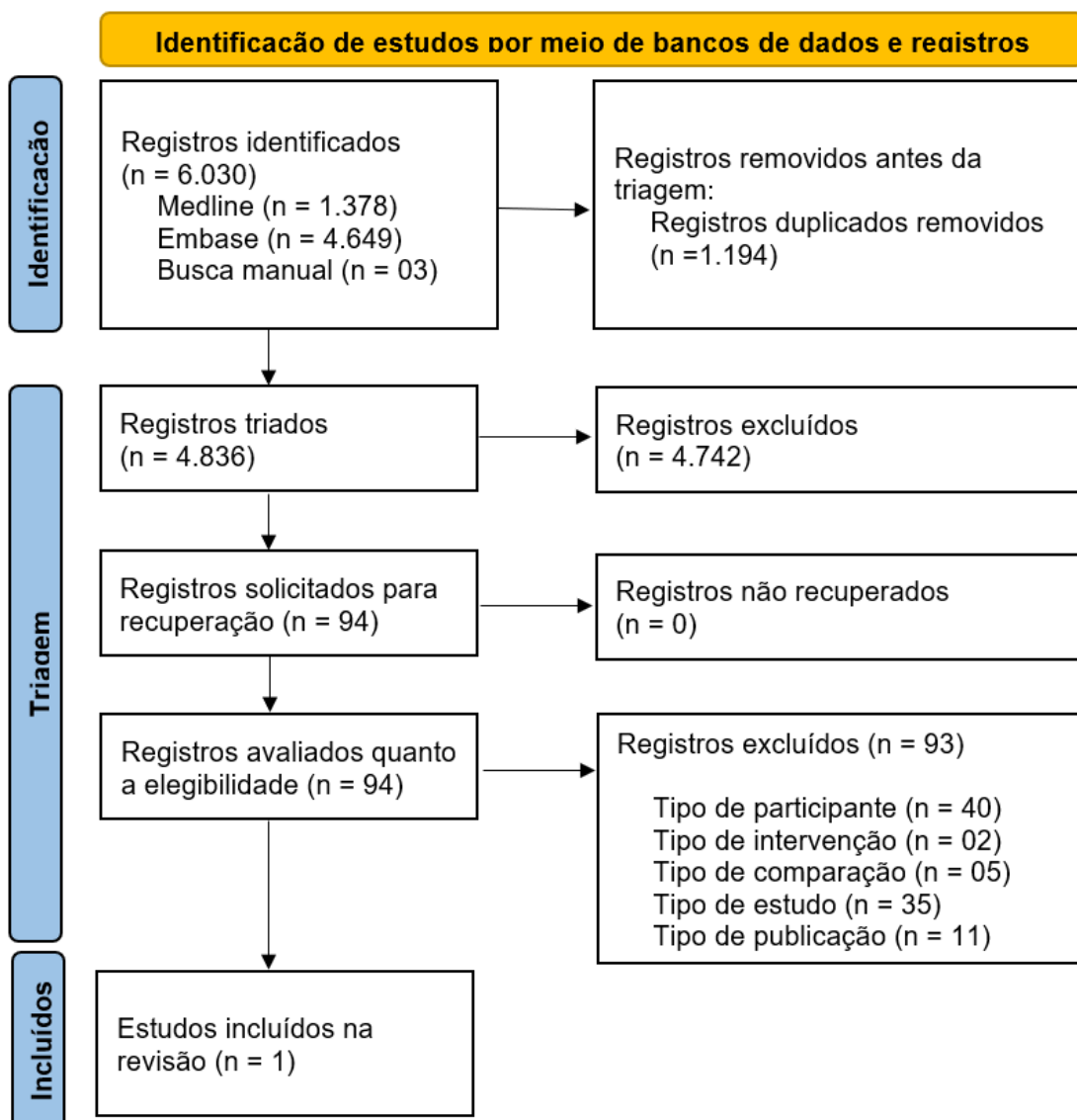


Figura 1. Fluxograma da seleção das evidências.

Tabela 3 abaixo.

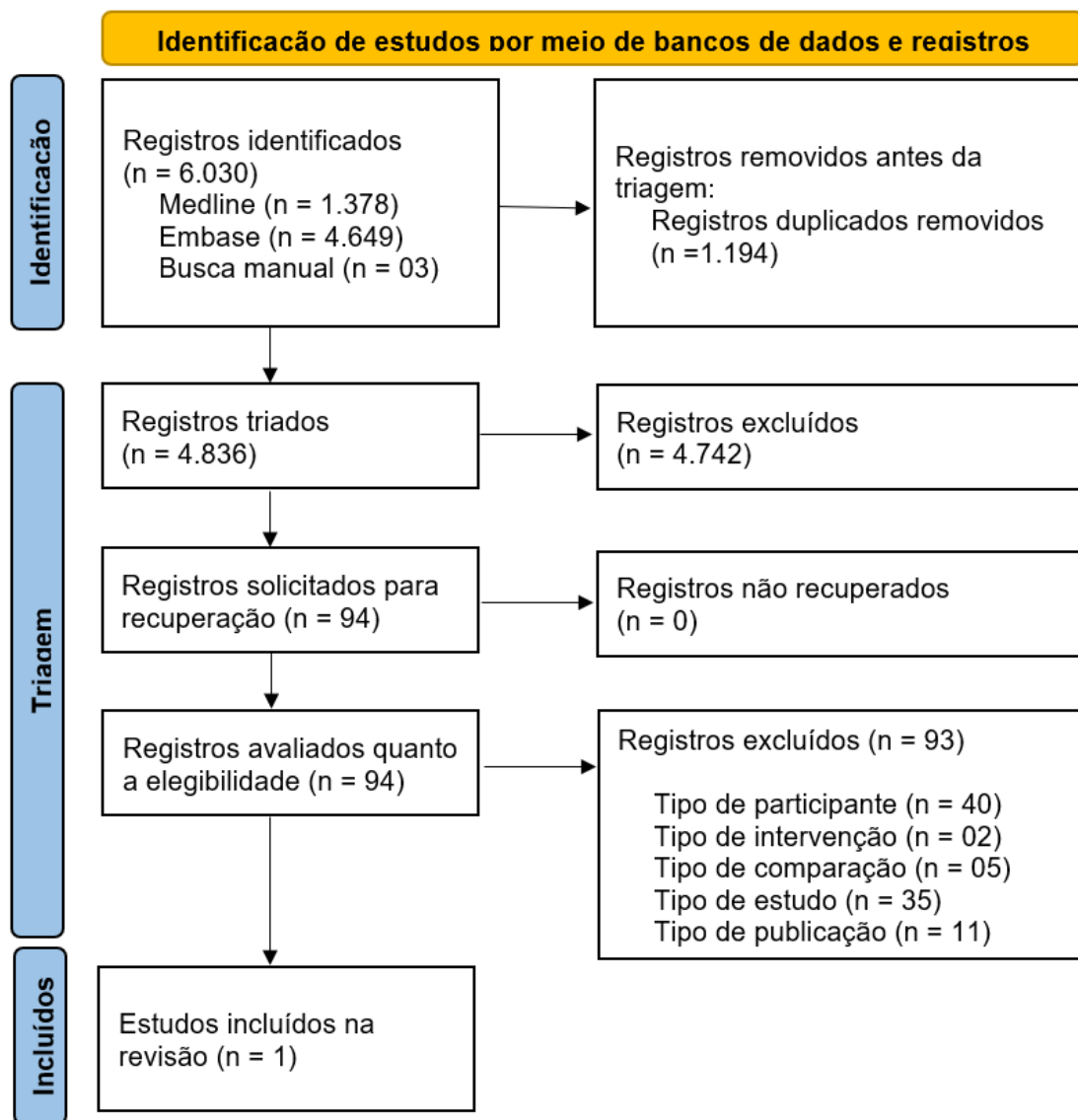


Figura 1. Fluxograma da seleção das evidências.

Tabela 3. Justificativa para a exclusão dos estudos.

Estudo	Justificativa
Anastasilakis, 2009 (11)	Estudos incluídos foram conferidos, os elegíveis já foram inseridos no PTC.
Anastasilakis, 2013 (12)	Tipo de participante: excluiu paciente com doença renal grave ou transplante renal.
Beck, 2008 (13)	Tipo de participante: não inclui população de interesse. Incluiu mulheres na pós-menopausa com baixa DMO.
Bekker, 2004 (14)	Tipo de participante: incluiu pacientes com osteoporose em geral, não apresenta análise de subgrupo para pacientes com osteoporose e DRC estágios 4 e 5.
Bhanot, 2019 (15)	Tipo de estudo: relato de caso.
Block, 2012 (16)	Tipo de desfecho: desfecho avaliado relacionado a farmacocinética, em um grupo de participante menor que 30 no grupo de interesse (DRC).
Bonani, 2014 (17)	Tipo de participante: resumo de congresso do estudo POSTOP, apenas 10% dos pacientes incluído possui osteoporose. Avalia a prevenção de osteoporose nos pacientes pós transplante renal.
Bonani, 2016 (18)	Tipo de participante: estudo POSTOP, apenas 10% dos pacientes incluído possui osteoporose. Avalia a prevenção de osteoporose nos pacientes pós transplante renal.

Bone, 2008 (19)	Tipo de participante: incluiu pacientes com osteoporose em geral, não apresenta análise de subgrupo para pacientes com osteoporose e DRC estágios 4 e 5.
Bone, 2011 (20)	Tipo de participante: incluiu pacientes com osteoporose em geral, não apresenta análise de subgrupo para pacientes com osteoporose e DRC estágios 4 e 5.
Bone, 2013 (21)	Tipo de participante: extensão do estudo FREEDOM, não relata desfechos na população de interesse.
Bover, 2017 (22)	Tipo de estudo: revisão narrativa
Broadwell, 2017 (23)	Tipo de publicação: resumo de congresso
Broadwell, 2021 (24)	Tipo de participante: análise pós-hoc do estudo FREEDOM (NCT00089791) e estudos abertos de extensão de sete anos (NCT00523341). Os dois estudos incluídos são Cummings 2009 e Bone 2017, que não incluiu a população de interesse (pacientes com osteoporose e DRC estágios 4 e 5).
Brown, 2009 (25)	Tipo de participante: incluiu pacientes com osteoporose em geral, não apresenta análise de subgrupo para pacientes com osteoporose e DRC estágios 4 e 5.
Brown, 2014 (26)	Tipo de participante: excluiu pacientes com função renal prejudicada.
Camacho, 2016 (27)	Tipo de estudo: guia de prática clínica.
Catton, 2021 (28)	Estudos incluídos na revisão sistemática foram conferidos, os elegíveis já foram inseridos neste PTC.
Cejka, 2008 (29)	Tipo de comparação: avaliou teriparatida e placebo.
Chen, 2014 (30)	Tipo de participante: inclui apenas pacientes com hiperparatireodismo.
Chen, 2020 (31)	Tipo de participante: inclui apenas pacientes com hiperparatireoidismo secundário.
Cheng, 2017 (32)	Tipo de estudo: estudo de coorte, sem grupo comparador. O estudo investigou se a DMO afeta o risco de readmissão em pacientes com DRC que receberam terapia com denosumabe.
Cheng, 2017 (33)	Tipo de estudo: estudo de coorte, sem grupo comparador. Avaliou a correlação entre a TFG basal e as alterações na DMO do colo do fêmur após 1 ano de terapia com denosumabe.
Chu, 2015 (34)	Tipo de comparação: comparou raloxifeno e denosumabe em pacientes com osteoporose em geral e avaliou a função renal e risco de fratura após uso dos medicamentos.
Cohen, 2008 (35)	Tipo de participante: pacientes com artrite reumatoide.
Connelly, 2018 (36)	Tipo de estudo: revisão narrativa.
Cummings, 2009 (37)	Tipo de participante: primeira publicação do estudo FREEDOM. Não apresenta os resultados para a população de interesse.
Damasiewicz, 2017 (38)	Tipo de estudo: revisão narrativa.
Dave, 2015 (39)	Tipo de estudo: estudo de coorte retrospectivo, sem grupo comparador (n= 14 participantes com DRC estágios 4 e 5).
Diédhiou, 2015 (40)	Tipo de estudo: revisão narrativa.
Diker-Cohen, 2020 (41)	Estudos incluídos conferidos, os elegíveis já inseridos no PTC. Revisão sistemática de pacientes com hemodiálise.
Egbuna, 2010 (42)	Tipo de publicação: resumo de congresso.
Ellis, 2008 (43)	Tipo de participante: estudo com mulheres com câncer de mama não metastático.
Ferrari-Lacraz, 2011 (44)	Tipo de estudo: revisão narrativa.
Festuccia, 2017 (45)	Tipo de participante: estudo com 12 pacientes em hemodiálise.
Food and Drug Administration, 2009 (46)	Tipo de publicação: documentos do FDA de aprovação do uso do medicamento.
Fraser, 2020 (47)	Tipo de estudo: estudo de coorte, sem grupo comparador. Todos os pacientes em uso de denosumabe, compara os pacientes com TFG > 35 ml / min (n = 105) com aqueles com TFG < 35 ml / min (n = 24).
Freemantle, 2012 (48)	Tipo de participante: incluiu pacientes com osteoporose em geral, não apresenta análise de subgrupo para pacientes com osteoporose e DRC estágios 4 e 5.
Goldenstein, 2015 (49)	Tipo de estudo: revisão narrativa.
Huynh, 2016 (50)	Tipo de participante: estudo de coorte, com pacientes com osteoporose e metástases óssea. Não apresenta os dados separados.
Iseri, 2018 (51)	Tipo de participante: estudo com 32 pacientes com osteoporose induzida por glicocorticoides (GIOP), comparou denosumabe e alendronato. Não inclui pacientes com DRC e excluiu pacientes com TFG < 35 mL/min/1.73 m ² .
Iseri, 2019 (52)	Comparador diferente do estabelecido. Compara denosumabe com alendronato, medicamento com contraindicação em bula para a população avaliada.

Jamal, 2007 (53)	Tipo de participante: a população não é específica (estágio 4 e 5), comparou alendronato e placebo em pacientes com TFG < 45 (que inclui o estágio 3 da DRC) e não apresentou o resultado separado por estágio.
Jamal, 2010 (54)	Tipo de publicação: resumo de congresso.
Jamal, 2012 (55)	Tipo de estudo: revisão narrativa.
Kang, 2020 (56)	Tipo de estudo: estudo de coorte, sem grupo comparador. Avaliou a prevalência de pacientes com insuficiência renal e fraturas osteoporóticas na Nova Zelândia.
Kendler, 2010 (57)	Tipo de participante: não analisou subgrupo de interesse. Excluiu pacientes com função renal prejudicada.
Khairallah P and Nickolas TL, 2018 (58)	Tipo de estudo: revisão narrativa.
Kumagai, 2011 (59)	Tipo de participante: incluiu pacientes com osteoporose em geral, não apresenta análise de subgrupo para pacientes com osteoporose e DRC estágios 4 e 5.
Kunizawa, 2020 (60)	Tipo de estudo: estudo de coorte, sem grupo comparador. Todos os pacientes estão em uso de denosumabe, compara pacientes em diálise e não diálise.
Lambe, 2015 (61)	Tipo de estudo: relato de caso.
Leder, 2014 (62)	Tipo de participante: estudo excluiu pacientes com doença renal.
Lewiecki, 2007 (63)	Tipo de participante: incluiu pacientes com osteoporose em geral, não apresenta análise de subgrupo para pacientes com osteoporose e DRC estágios 4 e 5.
McClung, 2006 (64)	Tipo de participante: não inclui a população de interesse, não apresenta análise de subgrupo para pacientes com osteoporose e DRC estágios 4 e 5.
McCormick, 2012 (65)	Tipo de estudo: relato de caso.
McKee, 2019 (66)	Tipo de participante: estudo de coorte retrospectivo com pacientes pós transplante renal, avalia a prevenção de perda de DMO. Não apresenta o dado separado para pacientes de interesse (estágio 4 ou 5). Compara denosumabe e bifosfonatos.
Miller, 2005 (67)	Tipo de estudo: revisão narrativa.
Miller, 2007 (68)	Tipo de intervenção: estudo avalia teriparatida e placebo.
Miller, 2008 (69)	Tipo de participante: incluiu pacientes com osteoporose em geral, não apresenta análise de subgrupo para pacientes com osteoporose e DRC estágios 4 e 5.
Miyaoka, 2020 (70)	Tipo de comparação: estudo compara denosumabe e procedimento de paratireoidectomia em pacientes com hiperparatireoidismo primário.
Mok, 2020 (71)	Tipo de publicação: resumo de congresso, pacientes recebendo tratamento de prednisolona de longo prazo, comparou denosumabe e alendronato oral, excluiu pacientes com insuficiência renal.
Monov, 2019 (72)	Tipo de publicação: resumo de congresso, estudo não apresenta um grupo comparador.
Nakamura, 2012 (73)	Tipo de participante: incluiu pacientes com osteoporose em geral, não apresenta análise de subgrupo para pacientes com osteoporose e DRC estágios 4 e 5.
Nakamura, 2014 (74)	Tipo de participante: incluiu pacientes com osteoporose em geral, não apresenta análise de subgrupo para pacientes com osteoporose e DRC estágios 4 e 5.
Nakano, 2013 (75)	Tipo de comparação: análise de subgrupo do estudo TOWER, compara teriparatida e placebo.
Niimi, 2018 (76)	Tipo de participante: estudo excluiu pacientes com doença renal.
Nitta, 2017 (77)	Tipo de estudo: revisão narrativa.
Orwoll, 2012 (78)	Tipo de participante: incluiu pacientes com osteoporose em geral, não apresenta análise de subgrupo para pacientes com osteoporose e DRC estágios 4 e 5.
Ott, 2013 (79)	Tipo de estudo: revisão narrativa.
Ott, 2019 (80)	Tipo de estudo: revisão narrativa.
Recknor, 2013 (81)	Tipo de participante: estudo excluiu pacientes com função renal prejudicada (TFG < 30 mL / min / 1,73 m ²).
Rizzoli, 2011 (82)	Tipo de estudo: revisão narrativa.
Rossini, 2016 (83)	Tipo de estudo: guia de prática clínica.
Roux, 2014 (84)	Tipo de participante: estudo excluiu pacientes com função renal prejudicada.
Salim, 2018 (85)	Tipo de estudo: relato de caso.
Sanguaneko, 2018 (86)	Tipo de publicação: resumo de congresso.
Schipper, 2015 (87)	Tipo de estudo: revisão narrativa.
Seeman, 2010 (88)	Tipo de estudo: estudo piloto de fase II, não inclui a população específica de interesse.
Sirvent, 2014 (89)	Tipo de publicação: carta ao editor.

Smith, 2009 (90)	Tipo de participantes: estudo incluiu pacientes com câncer de próstata.
Tadić, 2014 (91)	Tipo de estudo: revisão narrativa.
Tarantino, 2017 (92)	Tipo de estudo: guia de prática clínica.
Thongprayoon, 2018 (93)	Tipo de participantes: revisão sistemática de estudos observacionais. Avaliou a incidência de hipocalcemia associada a denosumabe e efeitos de denosumabe na DMO em pacientes com doença renal em estágio terminal (n<30, a maioria sem grupo comparador).
Thongprayoon, 2019 (94)	Tipo de participante: revisão sistemática com pacientes pós transplante renal para avaliar os efeitos do denosumabe na prevenção de perda de DMO e incidência de hipocalcemia.
Toulis, 2010 (95)	Tipo de publicação: carta ao editor.
Tsai, 2013 (96)	Tipo de participantes: estudo excluiu pacientes com doença renal.
Voskaridou, 2017 (97)	Tipo de publicação: resumo de congresso. Estudo com pacientes com osteoporose com talassemia maior. ECR fase 2b duplo-cego, avaliou denosumabe e placebo.
Wang, 2016 (98)	Tipo de intervenção: estudo só inclui bifosfonatos.
Watts, 2012 (99)	Tipo de participantes: publicação de eventos adversos do estudo FREEDOM.
Watts, 2014 (100)	Tipo de estudo: revisão narrativa.
Wilson, 2017 (101)	Estudos incluídos foram conferidos, os elegíveis já foram inseridos no PTC.
Yeh, 2014 (102)	Tipo de publicação: resumo de congresso.
Zebaze, 2014 (103)	Tipo de participante: não inclui a população de interesse, não apresenta análise de subgrupo para pacientes com osteoporose e DRC estágios 4 e 5. Incluiu mulheres na pós-menopausa com 61 ± 5 anos de idade com coluna lombar ou densidade mineral óssea total do quadril (DMO) T-score entre -2,0 e -3,0 DP.

6.2 Caracterização dos estudos incluídos

Com base nos critérios de elegibilidade pré-estabelecidos, foi incluído apenas um ECR, publicado em 2011, sendo uma análise pós-hoc do estudo FREEDOM (104), realizado com mulheres na pós-menopausa e DRC estágio 4 (105). A definição de osteoporose considerada neste estudo foi do valor T-score menor que -2,5 desvios-padrão (DP) na coluna lombar ou quadril total, não ultrapassando 4 DP (105). A intervenção foi de injeções subcutâneas de 60 mg de denosumabe cada 6 meses comparado ao placebo por um período de 36 meses de acompanhamento (105). Os pacientes também faziam o uso de suplementação de cálcio 1.000 mg / dia e de vitamina D, 400 a 800 UI / dia, tanto no grupo placebo como no do denosumabe (105).

Em relação aos participantes, foram incluídos 73 em estágio 4 DRC, com idade média de 80 anos. As características do estudo e dos participantes estão detalhadas nas sessões abaixo e apresentadas no **Erro! Fonte de referência não encontrada.** e **Quadro 6.**

Quadro 5. Características dos estudos incluídos.

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
Jamal, 2011 (105) (estudo FREEDOM 2009, NCT00089791)	ECR paralelo	Mulheres na pós-menopausa com idade média de 80.0 anos (± 5.5 desvio-padrão) com uma pontuação T de DMO $> 4,0$ e $< 2,5$ na coluna lombar ou quadril total; Subgrupo avaliado neste relatório: pacientes com osteoporose e doença renal crônica (DRC) estágios 4.	$\leq - 2,5$	73/25	2004-2008	36 meses	Denosumabe (SC) 60mg a cada 6 meses, n= 36 Placebo: n= 37	Amgen

Legenda: ECR: ensaio clínico randomizado; IV: via intravenosa; NR: Não reportado; SC: via subcutânea; **a:** Todos os estudos realizaram co-intervenção com suplementação de cálcio e vitamina D, com doses variáveis.

Quadro 6. Características dos participantes incluídos nos estudos.

Estudo	Alternativas comparadas ^a	N participantes (apenas mulheres)	Idade média (DP)	Densidade mineral óssea média da coluna lombar (DP), T-score	Densidade mineral óssea média do colo femoral (DP), T-score	Densidade mineral óssea média do quadril total (DP), T-score	Fraturas vertebrais prévia ou prevalentes n (%)	Fraturas prévia ou prevalente
Jamal, 2011(105) (estudo FREEDOM 2009)	Denosumabe	36	80,0 ($\pm 5,5$)	- 2,48 ($\pm 0,99$)	- 2,80 (0,61)	-2,79 (0,56)	18 (24,7)	NR
	Placebo	37						NR

Legenda: NR: Não reportado. **a:** Todos os estudos realizaram co-intervenção com suplementação de cálcio e vitamina D, com doses variáveis.

6.3 Risco de viés dos estudos incluídos

O estudo foi avaliado quanto ao risco de viés de acordo com o desfecho relatado, em geral todos os desfechos apresentaram alto risco de viés. Para desfechos de mudança percentual de DMO, incidência de fraturas e eventos adversos avaliados no estudo de Jamal, 2011 apresentaram alto risco de viés. O domínio mais sujeito a viés foi o relato seletivo, o desfecho de DMO foi relatado de forma incompleta (sem dados do grupo de controle), os desfechos de eventos adversos não foram relatados as estimativas de efeito e o valor de p ou intervalo de confiança. Detalhes sobre o risco de viés podem ser observados na **Figura 2** abaixo.

Figura 2. Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos por tipo de desfecho.

Estudo/ Comparação/ Desfecho avaliado	Domínios do risco de viés					
	D1	D2	D3	D4	D5	Geral
Jamal, 2011 (FREEDOM 2009)/ Denosumabe x Placebo/ Mudança percentual DMO	-	-	+	-	X	X
Jamal, 2011 (FREEDOM 2009)/ Denosumabe x Placebo/ Incidência de fraturas	-	-	+	-	-	X
Jamal, 2011 (FREEDOM 2009)/ Denosumabe x Placebo/ Eventos adversos	-	-	+	-	X	X

Domínios:

- D1: Risco de viés decorrente do processo de randomização
- D2: Risco de viés devido a desvios das intervenções pretendidas
- D3: Risco de viés devido à falta de dados de resultados
- D4: Risco de viés na medição do resultado
- D5: Risco de viés na seleção do resultado relatado

Julgamento:

- X Alto
- Moderado
- +
- Baixo

6.4 Síntese dos resultados

Foi incluído um ECR (105), denosumabe vs. placebo em mulheres na pós-menopausa e DRC estágio 4 (105). Os desfechos primários avaliados nos estudos foram incidência de novas fraturas vertebrais em qualquer local; incidência de novas fraturas não vertebrais em qualquer local e eventos adversos graves. Os desfechos secundários avaliados foram: a mudança percentual na densidade mineral óssea (DMO) de colo femoral, de coluna lombar e de quadril total em comparação com ao baseline; eventos adversos; eventos adversos relacionados à infecção; e eventos adversos cardiovasculares graves. Jamal, 2011 utilizou as equações de Cockcroft-Gault (CG) e de Modificação Dietética na Doença Renal (MDRD) para estimar as taxas de filtração glomerular basal (TFG) ao avaliar fratura vertebrais e não-vertebrais, e estes dados foram agrupados em uma única estimativa.

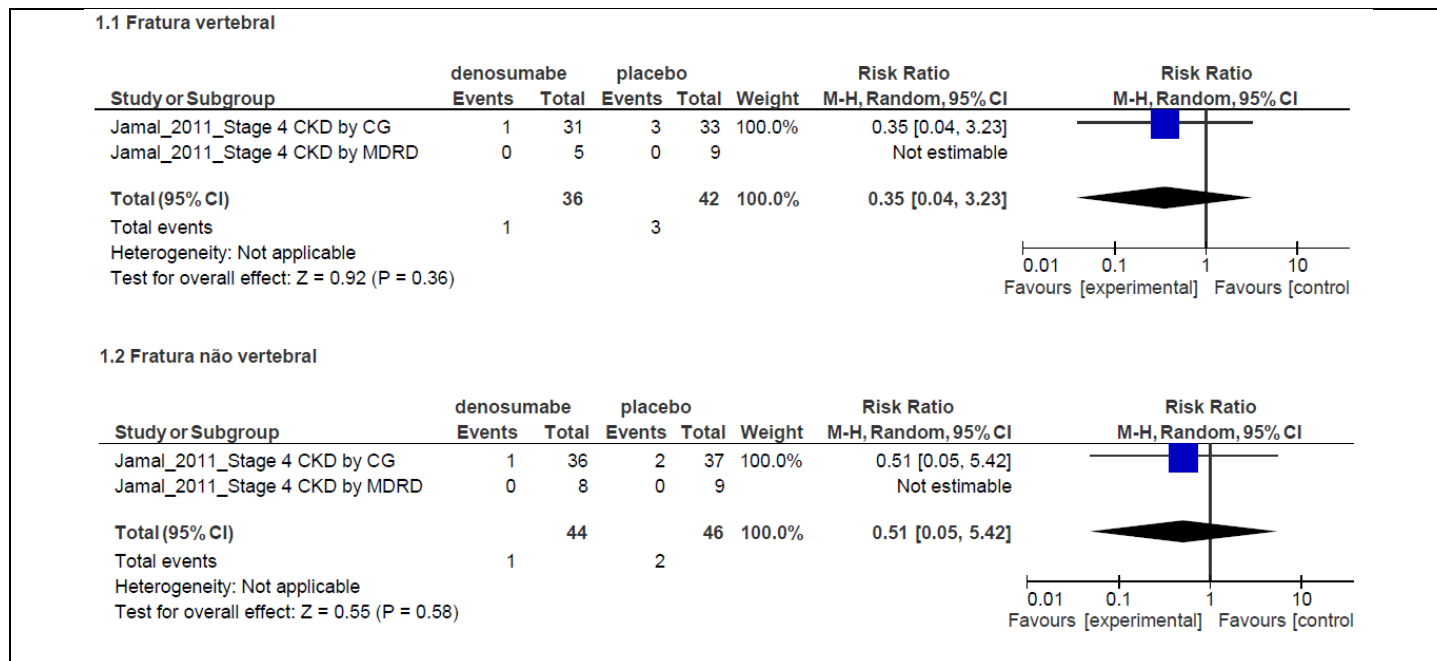
6.4.1 Resultados de Eficácia

Incidência de novas fraturas

Na comparação entre denosumabe e placebo, o denosumabe pode fazer pouca ou nenhuma diferença no risco de fratura vertebral (risco relativo, RR 0,35, intervalo de confiança de 95%, IC 95% 0,04; 3,23). O mesmo acontece para

fratura não vertebral, não houve diferença estatisticamente significativa entre os comparadores (RR 0,51, IC 95% 0,05; 5,42), conforme apresentado na **Figura 3**.

Figura 3. Forest plots das meta-análises para desfechos de fraturas vertebrais (1.1) e não-vertebrais (1.2).



Mudança percentual na densidade mineral óssea (DMO)

As alterações na DMO colo femoral e quadril total foram a favor do denosumabe, quando comparado ao placebo. O denosumabe foi associado a um aumento significativo ($p \leq 0,0002$) de 5,9% (IC 95% 3,3; 8,5) na DMO colo femoral e 5,9% (IC 95% 3,0; 8,7) na DMO de quadril total ao longo de 36 meses. Na DMO da coluna lombar não houve diferença estatisticamente significativa entre denosumabe e placebo (percentual de diferença de 5,0%, IC 95% -0,8; 10,8).

6.4.2 Resultados de Segurança

Eventos adversos graves

Na comparação entre denosumabe e placebo não houve diferenças na incidência de eventos adversos graves (denosumabe $n = 15$ e placebo $n = 13$), conforme apresentado na **Tabela 4** (105).

Eventos adversos graves relacionados à infecção e cardiovasculares

Na comparação entre denosumabe e placebo não houve diferença na incidência de eventos adversos graves relacionados à infecção (denosumabe $n = 4$ e placebo $n = 1$) ou eventos adversos cardiovasculares graves (denosumabe $n = 4$ e placebo $n = 3$), conforme apresentado na **Tabela 4** (105).

Tabela 4. Incidência de eventos adversos na comparação denosumabe e placebo.

Desfecho	Placebo, n participantes (%) N=37	Denosumabe, n participantes (%) N=36
Pacientes com eventos adversos	35 (94,6)	35 (97,2)
Pacientes com eventos adversos grave	13 (35,1)	15 (41,7)
Pacientes com eventos adversos graves relacionados à infecção	1 (2,7)	4 (11,1)
Pacientes com eventos adversos cardiovasculares graves	3 (8,1)	4 (11,1)

7. CONSIDERAÇÕES

A evidência atualmente disponível sobre eficácia e segurança do denosumabe para tratamento de pacientes com osteoporose e DRC estágios 4 e 5 é baseada em um estudo clínico randomizado com alto risco de viés. Não houve diferença estatisticamente significativa entre denosumabe e placebo quanto ao risco de fratura vertebral e não vertebral. Já no desfecho de alterações na DMO, o denosumabe apresentou vantagem com relação ao placebo em 36 meses de acompanhamento, aumentando a DMO colo femoral e quadril total. Com relação a segurança, na comparação entre denosumabe e placebo não houve diferenças na incidência de eventos adversos graves.

Apesar do denosumabe não ter demonstrado superioridade na eficácia do tratamento de pacientes com osteoporose e DRC estágios 4 e 5 com relação ao placebo, destacamos que o tratamento destes pacientes representa um grande desafio, devido às poucas opções terapêuticas sem contraindicação para esta população. O arsenal atual de medicamentos para osteoporose não foi desenvolvido ou adequadamente estudado em pacientes com DRC nos estágios 4 e 5, neste contexto destacamos o denosumabe, apesar de apresentar resultados discretos de eficácia e segurança, pode ser uma opção terapêutica válida a ser considerada para os pacientes com osteoporose e DRC estágios 4 e 5.

Por fim, devido à fragilidade das evidências identificadas, a pergunta de pesquisa foi reformulada para abranger a população com osteoporose em geral, no intuito de recuperar mais estudos que auxiliassem na avaliação da eficácia, efetividade e segurança do denosumabe para o tratamento de pacientes com osteoporose e DCR em estágios 4 e 5, partindo do pressuposto que esses parâmetros seriam iguais para ambas as populações. Os métodos e resultados desta nova análise são descritos a seguir.

8. MÉTODOS – 2ª Pergunta: População geral com osteoporose

8.1 Nova busca por evidências

Uma vez que as evidências identificadas para a pergunta de pesquisa anterior foram escassas e limitadas, a pergunta foi reestruturada para realizar uma busca mais abrangente. Os componentes da pergunta estruturada podem ser vistos detalhadamente no **Quadro 7**.

Quadro 7. Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfechos]) estruturada.

População	Pacientes com osteoporose em primeira linha de tratamento
Intervenção (tecnologia)	Denosumabe (mais suplementação de cálcio e vitamina D)
Comparação	Pamidronato, calcitonina, estrógenos conjugados ou placebo (mais suplementação de cálcio e vitamina D).
Desfechos (Outcomes)	<p>Primários: Novas fraturas vertebrais e não vertebrais; Eventos adversos graves.</p> <p>Secundários: Densidade mineral óssea de colo femoral, coluna lombar e no quadril total em relação ao baseline; Eventos adversos não graves.</p>
Tipo de estudo	Revisão sistemática com e sem meta-análise, ensaios clínicos randomizados, estudos de coorte (prospectivos e retrospectivo) com grupo comparador.

8.2 Critérios de elegibilidade

População

Foram incluídos estudos envolvendo pacientes com osteoporose em tratamento. Os pacientes com osteoporose foram diagnosticados de acordo com os critérios da Organização Mundial de Saúde (escore T abaixo de 2,5 desvios padrão [DP] da Densidade Mineral Óssea [DMO] média para adultos jovens) (106).

Intervenção

A intervenção de interesse foi denosumabe (mais suplementação de cálcio e vitamina D).

Comparadores

Nesta avaliação foi considerado qualquer comparador ativo: pamidronato, calcitonina, estrógenos conjugados ou placebo (mais suplementação de cálcio e vitamina D).

Desfechos

Os **desfechos primários** considerados foram: incidência de novas fraturas vertebrais em qualquer local; incidência de novas fraturas não vertebrais em qualquer local e eventos adversos graves. Os **desfechos secundários** considerados foram: mudança percentual na DMO de colo femoral, de coluna lombar e de quadril total em comparação com ao baseline; eventos adversos em geral.

Tipos de estudos

Foram considerados para inclusão revisões sistemáticas com ou sem meta-análise, ECR, estudos de coorte (retrospectivo ou prospectivo) com grupo comparador (sem definição de um número mínimo de participantes). Os

estudos incluídos nas revisões sistemáticas foram conferidos, e caso já estivessem contemplados, a revisão sistemática recuperada contribuiria para a escrita do relatório, mas seria excluída.

8.3 Termos de busca e bases de dados

Com base na pergunta PICO reestruturada foram realizadas buscas nas plataformas Medline (PUBMED) e EMBASE (Quadro 7 e Quadro 8).

Quadro 8. Estratégias de busca nas plataformas consultadas em 08/11/2021.

Bases de dados	Estratégia de Busca	Resultados
MEDLINE via Pubmed	(("Osteoporosis"[Mesh] OR "Osteoporosis" OR Osteoporoses OR "Osteoporosis, Post-Traumatic" OR "Osteoporosis, Post Traumatic" OR "Post-Traumatic Osteoporoses" OR "Post-Traumatic Osteoporosis" OR "Osteoporosis, Senile" OR "Osteoporoses, Senile" OR "Senile Osteoporoses" OR "Osteoporosis, Involutional" OR "Senile Osteoporosis" OR "Osteoporosis, Age-Related" OR "Osteoporosis, Age Related" OR "Bone Loss, Age-Related" OR "Age-Related Bone Loss" OR "Age-Related Bone Losses" OR "Bone Loss, Age Related" OR "Bone Losses, Age-Related" OR "Age-Related Osteoporosis" OR "Age Related Osteoporosis" OR "Age-Related Osteoporoses" OR "Osteoporoses, Age-Related") AND ("Denosumab"[Mesh] OR "AMG 162" OR Prolia) AND (medline[Filter])) NOT ((animals[MH:noexp] NOT (animals[MH:noexp] AND humans[MH])) AND (medline[Filter])) Filters: MEDLINE	1.411
EMBASE	('osteoporosis'/exp OR 'endocrine osteoporosis' OR 'osteoporotic decalcification') AND ('denosumab'/exp OR 'amg 162' OR 'amg162' OR 'amgiva' OR prolia) NOT [1-6-2021]/sd AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)	2.408
Total		3.819

8.4 Seleção dos estudos e extração dos dados

Critérios de inclusão: foram consideradas elegíveis publicações dos tipos revisão sistemática, ECR, estudos de coorte (retrospectivo ou prospectivo) com grupo comparador, sem restrição de data de publicação e linguagem, que avaliaram a utilização de denosumabe para o tratamento de pacientes com osteoporose.

Critérios de exclusão: não foram considerados na seleção estudos pré-clínicos, revisões narrativas, estudos observacionais descritivos sem grupo comparador de tratamento, séries de casos, relato de caso, resumos de congressos, relatórios breves (*brief report*), cartas ao editor, *pooled-analyses*, *guidelines*, análises pós-hoc, consenso de especialistas, teses e dissertações. Também foram excluídas publicações que avaliaram outras tecnologias que não aquelas de interesse da pergunta de pesquisa deste PTC. Medicamentos que não possuem registro na Anvisa ou que não possuem indicação em bula de tratamento da osteoporose também foram excluídos.

Nas etapas de seleção e extração dos dados foram seguidos os mesmos métodos descritos anteriormente. Foram considerados os mesmos desfechos apresentados para a pergunta 1.



8.5 Risco de viés e qualidade metodológica

A ferramenta *Cochrane Risk of Bias Tool – ROB 2.0* (5) foi utilizada para julgar o risco de viés nos ECR; a ferramenta *Risk of Bias in Non-randomised Studies of Interventions* (ROBINS-I) (6) para os estudos observacionais; e *A Measurement Tool to Assess systematic Reviews* (AMSTAR-2) para a avaliação das revisões sistemáticas (7).

8.6 Síntese e análise dos dados

Os dados foram apresentados de forma descritiva, por representação individual dos estudos. Existindo homogeneidade entre os resultados, foram realizadas análises quantitativas, por meio de meta-análises diretas e em rede por meio do programa *MetainSight*® (v3.14), que utiliza o pacote *netmeta* do Software estatístico R. As meta-análises em rede foram feitas com abordagem frequentista, por modelos randômicos, tanto para dados contínuos quanto binários. Os dados contínuos foram sumariados por diferença de médias (DM) e os dados binários foram todos sumarizados como risco relativo - RR. Para as redes com *loop* fechado, foi prevista avaliação do pressuposto da inconsistência entre as estimativas do efeito do tratamento obtidas de evidências diretas e indiretas. A consistência seria avaliada a partir da diferença entre o limite inferior e superior do intervalo de confiança de 95% e quantificadas pelo valor de p (valores baixos indicariam evidências conflitantes e que provavelmente não poderiam ser atribuídas apenas ao acaso).

8.7 Avaliação da qualidade da evidência

A qualidade geral do conjunto das evidências foi avaliada utilizando o software *GRADE* (9), considerando os critérios de avaliação de risco de viés, evidência indireta, inconsistência, imprecisão de estimativa de efeito e risco de viés de publicação.

9. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS – 2ª Pergunta

9.1 Estudos selecionados

Após atualização das buscas nas bases de dados foram encontradas 3.819 publicações nas plataformas de busca (1.411 no Pubmed e 2.408 no EMBASE) e 39 por meio de busca manual. Após a remoção de duplicatas, 3.818 registros foram triados (leitura de título e resumo). Na fase seguinte, 209 textos completos foram avaliados quanto a elegibilidade.

Ao final, quatro artigos foram incluídos na revisão. Na

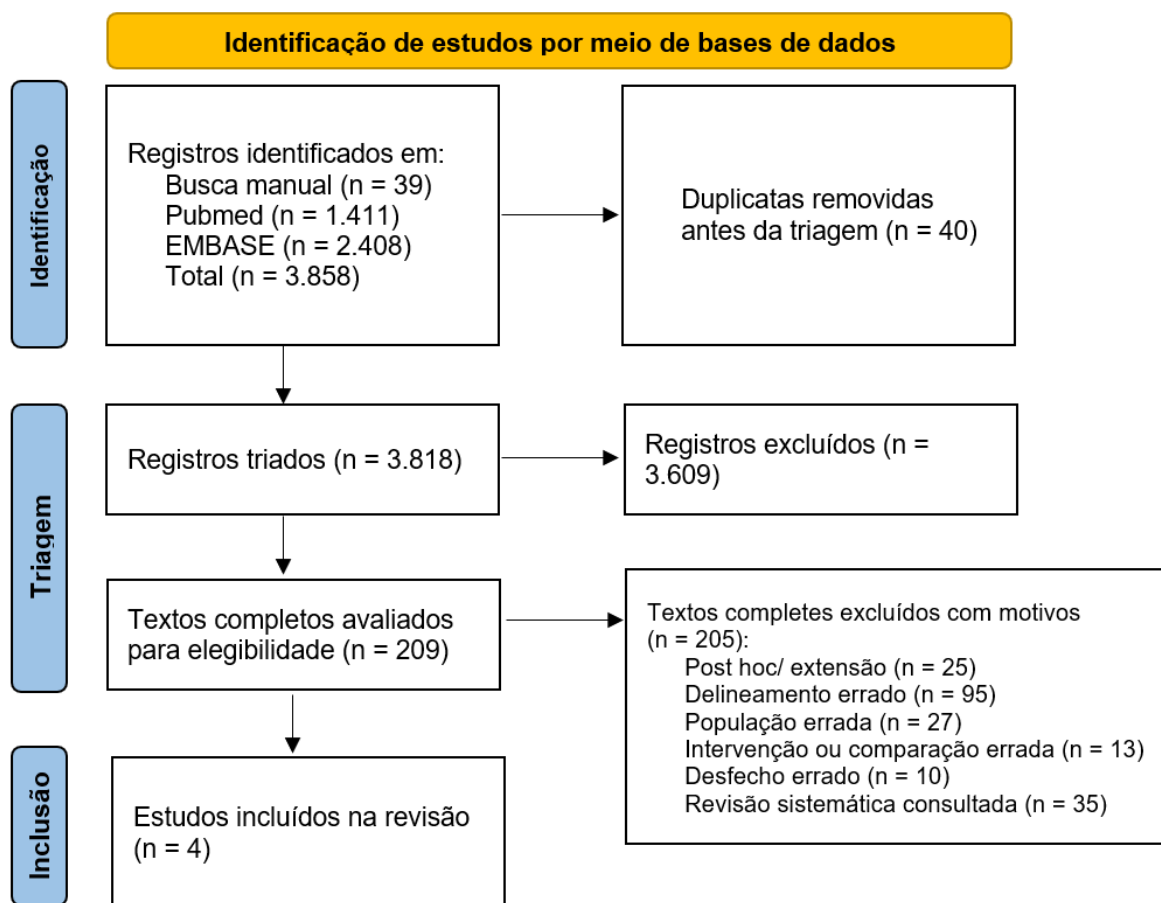


Figura 4 pode-se observar o fluxograma da seleção dos estudos e suas etapas. Os estudos excluídos na fase 3 com suas respectivas justificativas são descritos na **Tabela 5**.

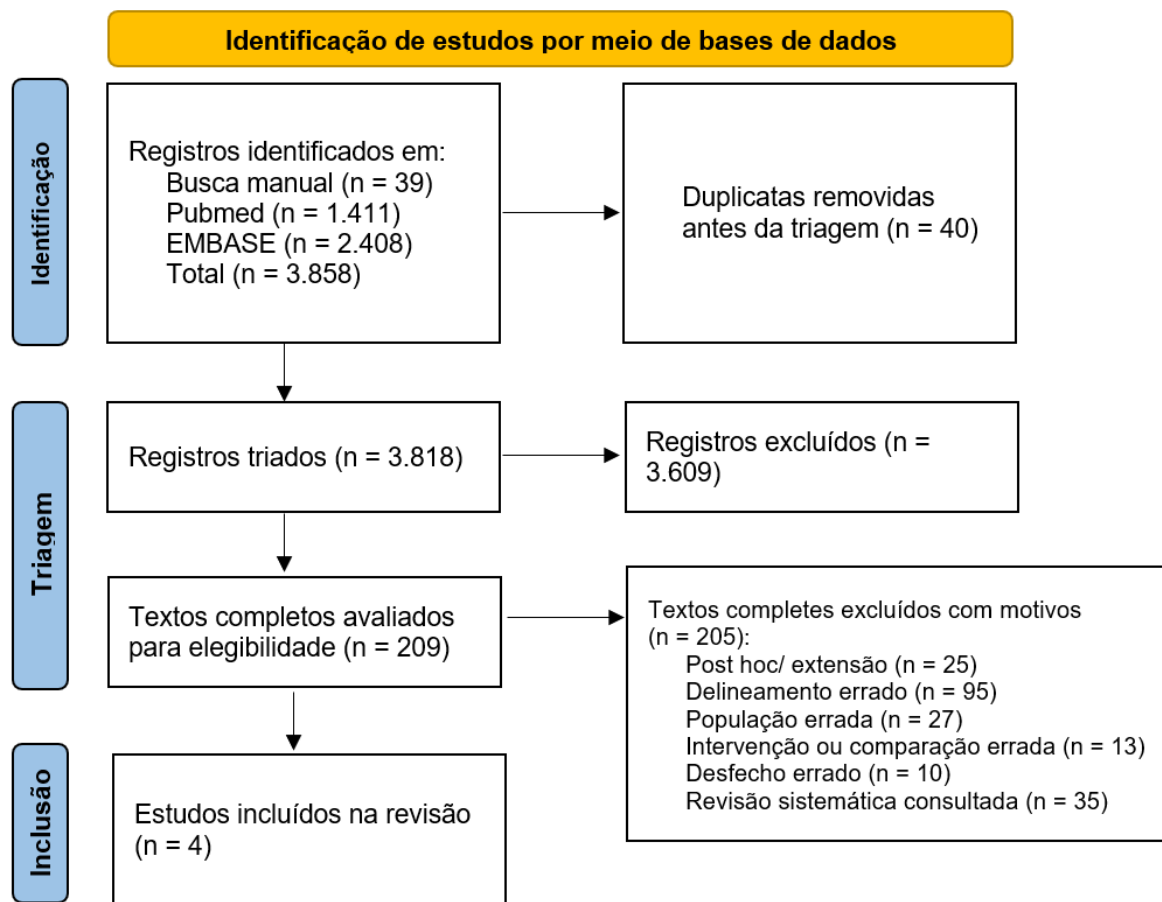


Figura 4. Fluxograma da seleção das evidências – 2ª pergunta.

Tabela 5. Justificativa para a exclusão dos estudos.

Autor e ano	Razão para exclusão
Adami, 2020a(107)	Estudo retrospectivo sem desfechos de interesse contemplados
Adami,2020b(108)	Resumo de congresso
Almohaya,2018(109)	Resumo de congresso
Almohaya,2019a(110)	Resumo de congresso
Almohaya,2019b(111)	Resumo de congresso
Ampatzidis,2016(112)	Resumo de congresso
Anastasilakis, 2019a(113)	Resumo de congresso
Anastasilakis,2019b(114)	Estudo observacional sem desfechos de interesse contemplados
Augolea, 2017 (115)	Comparador diferente do estabelecido. Compara denosumabe com bifosfonados (alendronato ou ácido zoledronico), medicamentos com contraindicação em bula para a população avaliada.
Beaudoin, 2016(116)	Revisão utilizada apenas para a validação e inclusão de estudos adicionais.
Behanova,2019(117)	Estudo observacional sem descrição específica da população e sem desfechos de interesse contemplados
Bilezikian,2019(118)	Estudo reportando <i>pooled-analyses</i>
Bolland,2009(119)	Resumo de congresso
Bolland,2010(120)	Comentário ao editor
Bone, 2013(121)	Estudo de extensão do estudo FREEDOM, sem grupo comparador.
Bone, 2016(122)	Resumo de congresso
Bone,2011(123)	Resumo de congresso

Autor e ano	Razão para exclusão
Bone,2012(124)	Resumo de congresso
Boonen,2010(125)	Resumo de congresso
Bridgeman,2011(126)	Desenho de estudo não contemplado nesta proposta (revisão narrativa)
Broadwell, 2017a(127)	Análise post hoc do estudo FREEDOM incluindo subgrupo de não interesse para esta proposta
Broadwell, 2017b(128)	Análise post hoc do estudo FREEDOM incluindo subgrupo de não interesse para esta proposta
Brown, 2011(129)	Resumo de congresso
Brown, 2009 (25)	Comparador diferente do estabelecido. Compara denosumabe com alendronato, medicamento com contraindicação em bula para a população avaliada.
Cairolí,2018 (130)	Estudo retrospectivo com população diferente da proposta
Cedeno-Veloz,2020(131)	Resumo de congresso
Chandran,2019(132)	Revisão utilizada apenas para a validação e inclusão de estudos adicionais.
Chapulat,2013(133)	Resumo de congresso
Chapurlat,2010(134)	Resumo de congresso
Chavassieux,2019(135)	Análise post hoc do estudo FREEDOM incluindo desfechos sem interesse
Choi, 2016(136)	Resumo de congresso
Cirstoiu,2013(137)	Resumo de congresso
Coppola,2020(138)	Resumo de congresso
Crandall,2014(139)	Revisão utilizada apenas para a validação e inclusão de estudos adicionais.
Cummings, 2009(140)	Comentário ao editor
Cummings,2010(141)	Resumo de congresso
Cummings,2018(142)	Análise post hoc do estudo FREEDOM incluindo subgrupo e desfechos de não interesse para esta proposta
D´Silva 2011(143)	Estudo retrospectivo envolvendo pacientes com tratamento prévio
Dempster,2018(144)	Estudo utilizando a biópsia dos pacientes do estudo FREEDOM sem desfechos de interesse
Di Gregorio,2015(145)	Estudo observacional com população diferente da proposta sem desfechos de interesse
Eastell, 2010(146)	Resumo de congresso
Ebina, 2017(147)	Estudo retrospectivo com população mista (pacientes naïve pacientes com tratamento prévio)
Elsalmawy,2018(148)	Resumo de congresso
Ferrari,2018(149)	Resumo de congresso
Ferrari,2019(150)	Análise post hoc de subgrupo de não interesse para esta proposta
Freemantle,2010(151)	Resumo de congresso
Freemantle,2013(152)	Revisão utilizada apenas para a validação e inclusão de estudos adicionais.
Galesanu,2015(153)	Resumo de congresso
Galesanu,2017(154)	Resumo de congresso
Galesanu,2018(155)	Resumo de congresso
Galesanu,2020(156)	Resumo de congresso
Genant,2011(157)	Resumo de congresso
Genant,2013(158)	Subestudo utilizando dados do estudo FREEDOM sem desfechos de interesse
Grey,2012(159)	Resumo de congresso
Hosoi, 2013(160)	Resumo de congresso
Ishikawa,2019(161)	Resumo de congresso
Jamal,2010a(162)	Resumo de congresso
Jamal,2010b(163)	Resumo de congresso
Javaid ,2018(164)	Resumo de congresso
Jean,2015(165)	Resumo de congresso
Jin,2018a(166)	Resumo de congresso
Jones,2020(167)	Resumo de congresso
Kang,2019(168)	Resumo de congresso
Karopoulou,2017(169)	Resumo de congresso
Kendler,2013(170)	Resumo de congresso
Kendler,2016(171)	Resumo de congresso
Kendler,2017a(172)	Resumo de congresso

Autor e ano	Razão para exclusão
Kendler,2019(173)	Análise post hoc do estudo FREEDOM sem desfechos de interesse
Lan,2019(174)	Resumo de congresso
Langdahl,2015(175)	Estudo clínico de fase aberta sem comparador
Leder,2016(176)	Análise envolvendo dados do estudo DATA utilizando subgrupo de pacientes sem interesse
Li,2021(177)	Resumo de congresso
Libanati,2015(178)	Resumo de congresso
Lin,2012(179)	Revisão utilizada apenas para a validação e inclusão de estudos adicionais.
Lippuner,2014(180)	Resumo de congresso
Lou, 2019(181)	Revisão utilizada apenas para a validação e inclusão de estudos adicionais.
Lv,2020(182)	Revisão utilizada apenas para a validação e inclusão de estudos adicionais.
Matsuno ,2016(183)	Desenho de estudo fora do escopo desta proposta e sem desfecho de interesse
McClung,2009a(184)	Resumo de congresso
McClung,2009b(185)	Resumo de congresso
McClung,2009c(186)	Resumo de congresso
McClung,2012(187)	Resumo de congresso
McClung,2017(188)	Análise post hoc do estudo FREEDOM com desfechos sem interesse
Messori,2014(189)	Estudo sem desfechos de interesse
Miedany,2021(190)	Estudo observacional misturando população sem tratamento prévio com população que utilizou tratamento prévio tratamento
Munoz,2015(191)	Resumo de congresso
Murad, 2012(192)	Revisão utilizada apenas para a validação e inclusão de estudos adicionais.
Nakamura, 2012(193)	Resumo de congresso
Nango, 2019(194)	Resumo de congresso
Nevitt,2010(195)	Resumo de congresso
Orwoll,2011(196)	Resumo de congresso
Palacios, 2015(197)	Análise post hoc do estudo FREEDOM avaliando subgrupo de não interesse
Papapoulos,2010(198)	Resumo de congresso
Papapoulos,2012 (199)	Resumo de congresso
Papapoulos,2015a(200)	Resumo de congresso
Papapoulos,2015b(201)	Análise do estudo FREEDOM extention (estudo sem braço comparador)
Pasha,2020(202)	Resumo de congresso
Pedersen, 2019 (203)	Comparador diferente do estabelecido. Compara denosumabe com alendronato, medicamento com contraindicação em bula para a população avaliada.
Petranova,2016(204)	Resumo de congresso
Reginster,2017(205)	Resumo de congresso
Reginster,2018(206)	Resumo de congresso
Rizzoli,2010(207)	Resumo de congresso
Rosemberg,2021(208)	Revisão utilizada apenas para a validação e inclusão de estudos adicionais.
Roura,2020(209)	Resumo de congresso
Saito, 2019(210)	Estudo retrospectivo avaliando o denosumabe em associação com outras drogas.
Sanchez,2017(211)	Resumo de congresso
Schob,2019 (212)	Resumo de congresso
Scotland,2011(213)	Relatório do NICE (estudo fora do escopo desta proposta)
Sheedy, 2015 (214)	Comparador diferente do estabelecido. Compara denosumabe com ácido zoledronico, medicamento com contraindicação em bula para a população avaliada.
Silverman,2012(215)	Análise post hoc do estudo FREEDOM sem desfechos de interesse
Simon,2013(216)	Análise pré-especificada do estudo FREEDOM sem desfecho de interesse e uma análise de post hoc de subgrupo sem interesse
Sone, 2017(217)	Estudo utilizando dados do estudo DIRECT avaliando subgrupo de pacientes e desfechos de não interesse.
Sosa, 2016(218)	Resumo de congresso
Sugimoto, 2015(219)	ECR de fase de extensão sem grupo comparador
Susan,2014(220)	Estudo (comentário de especialista) fora do escopo desta proposta

Autor e ano	Razão para exclusão
Susuki,2019(221)	ECR utilizando intervenção errada (ambos os grupos recebendo denosumabe e um grupo avaliando o denosumabe em associação com teriparatide).
Sutton, 2012(222)	Revisão narrativa
Tadic,2014(223)	Resumo de congresso
Tan,2019(224)	Revisão utilizada apenas para a validação e inclusão de estudos adicionais.
Tepie,2015(225)	Resumo de congresso
Tetsunaga,2017(226)	Estudo retrospectivo utilizando população de não interesse
Thomas, 2014(227)	Resumo de congresso
Thomas,2013(228)	Resumo de congresso
Thongprayoon, 2019(229)	Revisão utilizada apenas para a validação e inclusão de estudos adicionais.
Tsai, 2016(230)	Análise do estudo DATA sem desfecho de interesse
Tsai,2015a(231)	Análise do estudo DATA sem desfecho de interesse
Tsai,2015b(232)	Resumo de congresso
Tsai,2017(233)	Resumo de congresso
Van De Laarchot,2019(234)	Resumo de congresso
Von Keyserlingk ,2011 (235)	Revisão utilizada apenas para a validação e inclusão de estudos adicionais.
Wallace,2015(236)	Resumo de congresso
Wang, 2015(237)	Resumo de congresso
Watts,2017(238)	Análise comparando os resultados dos estudos FREEDOM e FREEDOM extensão
Williams,2019(239)	Resumo de congresso
Wilson,2017(240)	Revisão utilizada apenas para a validação e inclusão de estudos adicionais.
Winzenrieth,2017(241)	Resumo de congresso
Winzenrieth,2018(242)	Estudo retrospectivo sem desfechos de interesse
Wu, 2020(243)	Revisão utilizada apenas para a validação e inclusão de estudos adicionais.
Xuan, 2015(244)	Resumo de congresso
Yanbeiy,2019(245)	Revisão utilizada apenas para a validação e inclusão de estudos adicionais.
Yang,2019(246)	Revisão utilizada apenas para a validação e inclusão de estudos adicionais.
Zebaze, 2013(247)	Resumo de congresso
Zebaze,2011(248)	Resumo de congresso
Zebaze,2012(249)	Resumo de congresso
Zebaze,2014a(250)	Resumo de congresso
Zhang,2015(251)	Revisão utilizada apenas para a validação e inclusão de estudos adicionais.
Zhu,2017(252)	Resumo de congresso
Zullo, 2021(253)	Estudo retrospectivo avaliando população diferente da proposta
Lista de revisões sistemáticas relevantes identificadas	
Anastasilakis, 2009 (254)	Revisão sistemática de interesse, mas não respondeu à pergunta de pesquisa
Barrionuevo, 2019 (255)	Revisão sistemática de interesse, mas não respondeu à pergunta de pesquisa
Diker-Cohen, 2020 (256)	Revisão sistemática de interesse, mas não respondeu à pergunta de pesquisa
Ding, 2019 (257)	Revisão sistemática de interesse, mas não respondeu à pergunta de pesquisa
Govindarajan, 2021 (258)	Revisão sistemática de interesse, mas não respondeu à pergunta de pesquisa
Gu, 2015 (259)	Revisão sistemática de interesse, mas não respondeu à pergunta de pesquisa
Hopkins, 2011 (260)	Revisão sistemática de interesse, mas não respondeu à pergunta de pesquisa
Jin, 2019 (261)	Revisão sistemática de interesse, mas não respondeu à pergunta de pesquisa
Lyu, 2018 (262)	Revisão sistemática de interesse, mas não respondeu à pergunta de pesquisa
Nayak, 2017 (263)	Revisão sistemática de interesse, mas não respondeu à pergunta de pesquisa
Seeto, 2020 (264)	Revisão sistemática de interesse, mas não respondeu à pergunta de pesquisa
Silva-Fernandez, 2013 (265)	Revisão sistemática de interesse, mas não respondeu à pergunta de pesquisa
Simpson, 2019 (266)	Revisão sistemática de interesse, mas não respondeu à pergunta de pesquisa
Vestergaard, 2011 (267)	Revisão sistemática de interesse, mas não respondeu à pergunta de pesquisa

Autor e ano	Razão para exclusão
Wu, 2018 (268)	Revisão sistemática de interesse, mas não respondeu à pergunta de pesquisa
Xang, 2016 (269)	Revisão sistemática de interesse, mas não respondeu à pergunta de pesquisa
Zhang, 2017 (270)	Revisão sistemática de interesse, mas não respondeu à pergunta de pesquisa
Zhou, 2014 (271)	Revisão sistemática de interesse, mas não respondeu à pergunta de pesquisa
Lista de estudos conferidos a partir das revisões sistemáticas	
Adami, 2012(272)	Estudo avaliando desfecho sem interesse
Anastasilakis, 2015(273)	Denosumabe avaliado, mas não como primeira linha
Beck, 2008(274)	Análise pos hoc
Bekker, 2004(275)	População não é de interesse
Berry, 2018(276)	População não é de interesse
Bone, 2008(277)	ECR envolvendo pacientes com uso prévio de bifosfonatos
Bone, 2011(278)	Extensão de Bone, 2008, na qual os pacientes foram instruídos a interromper o tratamento com denosumabe ou placebo
Bone, 2017(279)	Estudo extensão do estudo FREEDOM, sem comparador
Boonen, 2011(280)	Análise pos hoc
Brown, 2014(281)	Não é primeira linha de tratamento
Choi, 2017(282)	Envolve pacientes com uso prévio de bifosfonatos
Cohen, 2008(283)	População errada: diagnóstico de artrite reumatoide e uso de corticoides
Dempster, 2016(284)	Estudo avaliando desfecho sem interesse
Eastell, 2011(285)	Estudo avaliando desfecho sem interesse
Genant, 2011(286)	Estudo pos hoc do FREEDOM sem desfecho de interesse
Hsu, 2019(287)	Envolve pacientes com uso prévio de bifosfonatos
Kendler, 2010(288)	Estudo envolvendo pacientes com tratamento prévio
Kendler, 2011(289)	Estudo avaliando desfecho sem interesse contemplado
Kumagai, 2011(290)	População errada, mulheres saudáveis
Leder, 2014(291)	ECR envolvendo pacientes com uso prévio de bifosfonatos
Lewieck, 2007(292)	ECR utilizando população diferente da proposta
McClung, 2006(293)	ECR avaliando população de não interesse
McClung, 2013(294)	Denosumabe avaliado, mas não como primeira linha
Miller, 2008(295)	ECR avaliando população de não interesse
Miller, 2011(296)	ECR avaliando população de não interesse
Miller, 2016(297)	Denosumabe avaliado, mas não como primeira linha
Nakamura, 2014(298)	ECR avaliando população de não interesse
Niimi, 2018(299)	Denosumabe avaliado, mas não como primeira linha
Orwoll, 2012(300)	ECR avaliando população de não interesse
Recknor, 2013(301)	Denosumabe avaliado, mas não como primeira linha
Reid, 2010(302)	Estudo reportando <i>pooled-analyses</i>
Roux, 2014(303)	Denosumabe avaliado, mas não como primeira linha
Samelson, 2014(304)	Análise post hoc do estudo FREEDOM sem desfecho de interesse
Seeman, 2010(305)	Estudo não segue a classificação da OMS para determinação de quem tem osteoporose
Shimizu 2021(306)	Os participantes faziam o uso prévio de ácido zoledrônico
Tsai, 2013(307)	ECR envolvendo pacientes com uso prévio de bifosfonatos
Yusuf, 2018(308)	Envolve pacientes com tratamento prévio, e osteoporose secundária
Watts, 2012(309)	Análise post hoc do estudo FREEDOM sem desfecho de interesse
Zebaze, 2014b(310)	Estudo avaliando desfecho sem interesse

9.2 Caracterização dos estudos incluídos

Foram incluídos quatro ECR (37,311–313) publicados entre 2009 e 2016. Todos estes estudos foram avaliados em mulheres na pós-menopausa, comparando denosumabe e placebo, em todos os estudos também houve co-intervenção



com suplementação de cálcio e vitamina D. O tempo de acompanhamento dos estudos variou de seis meses a três anos. As características dos estudos selecionados após a segunda busca são apresentadas no **Quadro 9**.

Com relação aos participantes dos ECR, foram incluídas 8.299 mulheres, com idades médias variando de 62 a 72 anos; com densidades minerais ósseas médias (*T score*) de coluna lombar variando de -2,82 a -3,2, de colo femoral variando de -2,15 a -2,5 e de quadril total variando de -1,72 a -2,1; demais características dos participantes são apresentadas no **Quadro 10**. Não foram identificados estudos observacionais elegíveis dentro dos critérios estabelecidos.

Quadro 9. Características dos estudos seleccionados após a 2ª busca.

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 ao denosumabe ^a	Financiamento
Cumming, 2009 (37)	ECR fase III, FREEDOM	Mulheres entre as idades de 60 e 90 anos com um escore T de DMO < -2,5 na coluna lombar ou quadril total eram elegíveis para inclusão. Ausência de doenças que influenciam o metabolismo ósseo ou tivessem tomado bifosfonatos orais por mais de 3 anos. Se eles tivessem tomado bifosfonatos por menos de 3 anos, eles eram elegíveis após 12 meses sem tratamento.	< -2,5 na coluna lombar ou quadril total	214 centros: 83 na Europa Ocidental (44,9% dos indivíduos inscritos), 66 na Europa Oriental (34,7%), 48 na América do Norte (7,4%), 10 na América Latina (11,9%) e 7 na Austrália e Nova Zelândia (1,2%).	Agosto de 2004 a junho de 2008	36 meses	Placebo	Amgen
Koh, 2016 (313)	ECR fase III, fase duplo cego do estudo	Mulheres pós-menopáusicas nascidas na Coreia com idade entre 60 e 90 anos com 4 avós de etnia coreana, e fluentes em coreano. Ausência de: doenças metabólicas ósseas além da osteoporose, um risco aumentado de desenvolver osteonecrose da mandíbula, hipocalcemia ou hipercalcemia. Ausência de tratamento com medicamentos para metabolismo ósseo ou deficiência de vitamina D (<20 ng / mL).	< -2,5 e ≥ 4,0 no quadril total ou coluna lombar	10 centros na Coreia	Junho de 2012 a julho de 2013	12 meses	Placebo	GlaxoSmithKline
Pitale, 2015 (312)	ECR fase III,	Mulheres pós-menopáusicas com idade entre 55 e 75 anos de origem indiana; Ausência de doenças metabólicas ósseas diferentes da osteoporose, hiperparatireoidismo ou hipoparatiroidismo atual, artrite reumatóide, síndrome de má absorção ou tratamento prévio com drogas que alteram o metabolismo ósseo.	<-2,5 e> -4,0 na coluna lombar ou quadril total	11 centros, na Índia	Janeiro de 2012 a fevereiro de 2013.	6 meses	Placebo	GlaxoSmithKline

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 ao denosumabe ^a	Financiamento
Nakamura, 2012 (311)	ECR, fase II	Mulheres japonesas na pós-menopausa até 80 anos sem uso de bifosfonato, hormônio da paratireóide (PTH) ou derivados de PTH nos últimos 12 meses antes do início administração do produto experimental ou terapia sistêmica com reposição hormonal, receptor seletivo de estrogênio moduladores, calcitonina, calcitriol, maxacalcitol, falecalcitriol ou alfacalcidol nos últimos 3 meses.	Tscore de -2,5 a -4,0 na coluna L1-L4 ou -2,5 a -3,5 em o colo femoral ou o quadril total	Japão	NR	12 meses	Placebo	Amgen

Legenda: NR: não reportado. N: número. a: Todos os estudos realizaram co-intervenção com suplementação de cálcio e vitamina D, com doses variáveis.

Quadro 10. Características dos participantes incluídos nos estudos selecionados após a 2ª busca.

Estudo	Participantes (Baseline)							
	Alternativas comparadas ^a	N participantes	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 prévia ou prevalentes, n (%)	Fraturas não vertebrais prévia ou prevalente n (%)
Cumming, 2009 (37)	Denosumabe	3902	72,3 (5,2)	-2,82 (0,70)	-2,15 (0,72)	-1,89 (0,81)	929 (23,8)	NR
	Placebo	3906	72,3 (5,2)	-2,84 (0,69)	-2,17 (0,71)	-1,91 (0,81)	915 (23,4)	NR
Koh, 2016 (313)	Denosumabe	69	67,0 (4,86)	NR	-2.5 (0.56)	-2.0 (0.64)	21 (30) ^e	NR
	Placebo	64	66,0 (4,77)	NR	-2.4 (0.61)	-1.9 (0.65)	15 (23) ^e	NR
Pitale, 2015 (312)	Denosumabe	124	62,6 (5,10)	-3,2 (0,57) ^c	-2,5 (0,67)	-2,1 (0,78)	13 (10) ^e	NR
	Placebo	126	62,6 (4,85)	-3,2 (0,62) ^c	-2,4 (0,76)	-2,0 (0,95)	6 (5) ^e	NR
Nakamura, 2012 (311)	Denosumabe 60mg	54	65.1 (6.3)	-3.10 (0.44)	NR	-2.06 (0.63)	7 (13,0)	NR
	Placebo	54	64.6 (7.0)	-3.02 (0.34)	NR	-1.72 (0.64)	7 (12,7)	NR

Legenda: NR: não reportado. DP: desvio padrão. N e n: número. a: Todos os estudos realizaram co-intervenção com suplementação de cálcio e vitamina D, com doses variáveis. b: Todos os pacientes incluídos. c: coluna total. d: DMO em g/cm², não apresentou T-score. e: Fraturas em geral.

9.3 Risco de viés dos estudos incluídos

Os estudos foram avaliados quanto ao risco de viés de acordo com o desfecho relatado, em geral três estudos apresentaram ‘alto risco de viés’ e os demais ‘algumas preocupações’. Os principais domínios comprometidos foram: 1) ausência de informação quanto ao método utilizado para garantir o sigilo da alocação durante a randomização; 2) ausência de cegamento de participantes e ausência de informação de desvios da intervenção pretendida e 3) ausência de dados dos desfechos relatados. Detalhes sobre o risco de viés de cada estudo podem ser observados na

Estudo	Intervenção	Comparador	Desfecho	Domínios do risco de viés					Geral
				D1	D2	D3	D4	D5	
Cumming, 2009	Denosumabe	Placebo	Pacientes com fraturas	-	+	-	+	+	-
Cumming, 2009	Denosumabe	Placebo	Mudança percentual na DMO	-	+	-	-	-	X
Cumming, 2009	Denosumabe	Placebo	Pacientes com eventos adversos	-	+	-	+	-	X
Koh, 2016	Denosumabe	Placebo	Mudança percentual na DMO	-	-	+	-	+	X
Koh, 2016	Denosumabe	Placebo	Pacientes com eventos adversos	-	-	+	-	+	X
Pitale, 2015	Denosumabe	Placebo	Mudança percentual na DMO	-	+	-	+	+	-
Pitale, 2015	Denosumabe	Placebo	Pacientes com eventos adversos	-	+	-	+	+	-
Nakamura, 2012	Denosumabe	Placebo	Mudança percentual na DMO	-	-	+	+	+	-
Nakamura, 2012	Denosumabe	Placebo	Pacientes com eventos adversos	-	-	+	+	+	-

Domínios:
D1: Risco de viés decorrente do processo de randomização
D2: Risco de viés devido a desvios das intervenções pretendidas
D3: Risco de viés devido à falta de dados de resultados
D4: Risco de viés na medição do resultado
D5: Risco de viés na seleção do resultado relatado




Julgamento:
 Alto
 Moderado
 Baixo

Figura 5.

Estudo	Intervenção	Comparador	Desfecho	Domínios do risco de viés					Geral
				D1	D2	D3	D4	D5	
Cumming, 2009	Denosumabe	Placebo	Pacientes com fraturas	-	+	-	+	+	-
Cumming, 2009	Denosumabe	Placebo	Mudança percentual na DMO	-	+	-	-	-	X
Cumming, 2009	Denosumabe	Placebo	Pacientes com eventos adversos	-	+	-	+	-	X
Koh, 2016	Denosumabe	Placebo	Mudança percentual na DMO	-	-	+	-	+	X
Koh, 2016	Denosumabe	Placebo	Pacientes com eventos adversos	-	-	+	-	+	X
Pitale, 2015	Denosumabe	Placebo	Mudança percentual na DMO	-	+	-	+	+	-
Pitale, 2015	Denosumabe	Placebo	Pacientes com eventos adversos	-	+	-	+	+	-
Nakamura, 2012	Denosumabe	Placebo	Mudança percentual na DMO	-	-	+	+	+	-
Nakamura, 2012	Denosumabe	Placebo	Pacientes com eventos adversos	-	-	+	+	+	-

Domínios:
D1: Risco de viés decorrente do processo de randomização
D2: Risco de viés devido a desvios das intervenções pretendidas
D3: Risco de viés devido à falta de dados de resultados
D4: Risco de viés na medição do resultado
D5: Risco de viés na seleção do resultado relatado




Julgamento:
 Alto
 Moderado
 Baixo

Figura 5. Avaliação do risco de viés dos ECR incluídos por tipo de desfecho.

D: Domínio; **DMO**: densidade mineral óssea.

9.4 Síntese dos resultados

Os quatro ECR incluídos (37,311–313) compararam denosumabe com placebo. Os desfechos primários avaliados nos estudos foram: incidência de novas fraturas em qualquer local (2 ECR); incidência de novas fraturas vertebrais (1 ECR), incidência de novas fraturas não vertebrais (1 ECR); eventos adversos em geral (2 ECR) e eventos adversos graves (2 ECR). Os desfechos secundários avaliados foram: a mudança percentual na densidade mineral óssea (DMO) de colo femoral (3 ECR), de coluna lombar (5 ECR) e de quadril total (5 ECR) em comparação com ao baseline.

10.4.1 Fraturas

Nos ECR, observamos que o denosumabe reduz o risco de novas fraturas em 42% comparado com placebo (314). O denosumabe reduz em 68% o risco de fraturas vertebrais e em 20% o risco de fraturas não vertebrais comparado com placebo (314) (**Tabela 6**). Para o desfecho de incidência de novas fraturas não foi possível realizar meta-análise dos dados devido ao número limitado de estudos.

Tabela 6. Resultados para desfechos relativos a novas fratura, relatado nos ECR.

Estudo	Time-point	Alternativa	n pts com evento	N pts total	% com evento	RR (IC 95%)
QUALQUER FRATURA						
Cumming, 2009	36 meses	Denosumabe	324 ^b	3702 ^b	9	0,58 (0,51; 0,66) ^a
	36 meses	Placebo	557 ^b	3691 ^b	15	
Koh, 2016	NR	Denosumabe	NR	NR	NR	NR
	NR	Placebo	NR	NR	NR	NR
Pitale, 2015	6 meses	Denosumabe	NR	NR	NR	NR
	6 meses	Placebo	NR	NR	NR	NR
Nakamura, 2012	NR	Denosumabe	NR	NR	NR	NR
	NR	Placebo	NR	NR	NR	NR
FRATURAS VERTEBRAIS						
Cumming, 2009	36 meses	Denosumabe	86	3702	2,3	0,32 (0,26; 0,41)
	36 meses	Placebo	264	3691	7,2	
Koh, 2016	NR	NR	NR	NR	NR	NR
	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Pitale, 2015	NR	NR	NR	NR	NR	NR
	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Nakamura, 2012	NR	NR	NR	NR	NR	NR
	NR	NR	NR	NR	NR	NR
FRATURAS NÃO VERTEBRAIS						
Cumming, 2009	36 meses	Denosumabe	238	3702	6,5	0,80 (0,67; 0,95)
	36 meses	Placebo	293	3691	8	
Koh, 2016	NR	NR	NR	NR	NR	NR
	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Pitale, 2015	NR	NR	NR	NR	NR	NR

	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Nakamura, 2012	NR	NR	NR	NR	NR	NR
	NR	NR	NR	NR	NR	NR

Legenda: RR: risco relativo. IC: intervalo de confiança. pts: pacientes. n ou N: número; NR: não reportado; a: calculado utilizando o site: https://www.medcalc.org/calc/relative_risk.php. b: refere-se a fraturas vertebrais e não vertebrais juntas.

10.4.2 Mudança da densidade mineral óssea

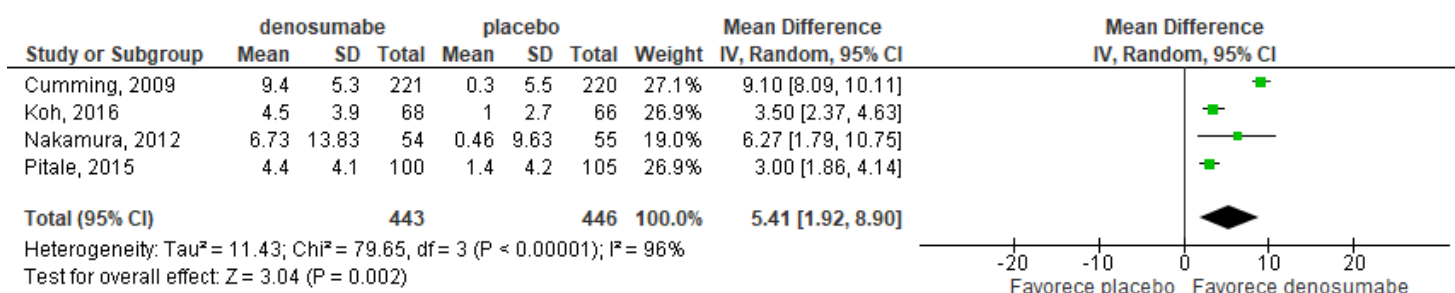
Observa-se que denosumabe apresentou superioridade em relação ao placebo independentemente do sítio, avaliado nos ECR (

Tabela 7). Esses achados são confirmados nas meta-análises (**Figura 6**), nas quais o denosumabe apresentou maiores aumentos da DMO do que o placebo, para coluna lombar (Diferença Média – DM: 5,41 [IC95%: 1,92; 8,90]), quadril total (DM: 1,65 [IC95%: [1,12; 2,19]) e colo femoral (DM: 1,79 [IC95%: 1,06; 2,52]).

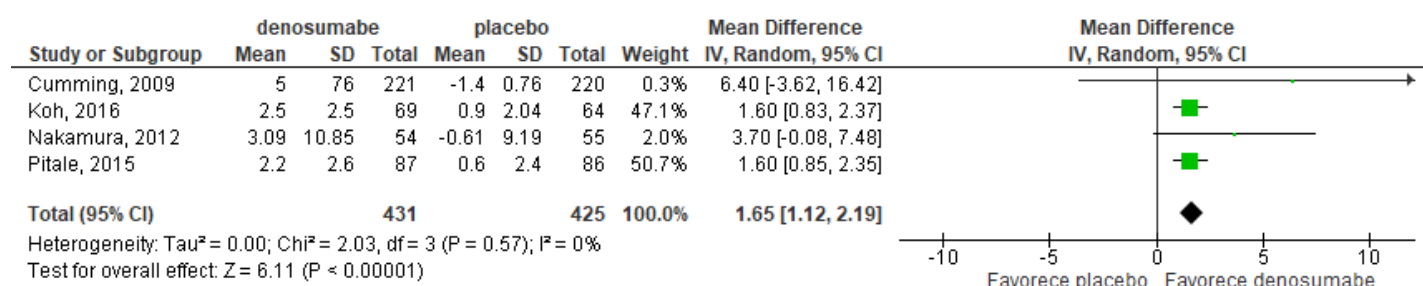
Tabela 7. Resultados para desfechos de mudança da densidade mineral óssea (T-score), nos ECR.

Estudo	Time-point	Alternativa	Média	DP	N	Valor de p
MUDANÇAS EM DMO NA COLUNA LOMBAR						
Cumming, 2009	36 meses	Denosumabe	9,4	5,3	221	NR
	36 meses	Placebo	0,3	5,5	220	
Koh, 2016	6 meses	Denosumabe	4,5	3,9	68	<0,0001
	6 meses	Placebo	1	2,7	66	
Pitale, 2015	6 meses	Denosumabe	4,4	4,1	100	< 0,0001
	6 meses	Placebo	1,4	4,2	105	
Nakamura, 2012	12 meses	Denosumabe	6.73	13,83	54	<0.0001
	12 meses	placebo	0.46	9,63	55	
MUDANÇAS EM DMO NO QUADRIL						
Cumming, 2009	36 meses	Denosumabe	5	0,76	221	NR
	36 meses	Placebo	-1,4	0,76	220	
Koh, 2016	6 meses	Denosumabe	2,5	2,5	69	<0.0001
	6 meses	Placebo	0,9	2,04	64	
Pitale, 2015	6 meses	Denosumabe	2,2	2,6	87	< 0,0001
	6 meses	Placebo	0,6	2,4	86	
Nakamura, 2012	12 meses	Denosumabe	3,09	10,85	54	<0.0001
	12 meses	placebo	-0,61	9,19	55	
MUDANÇAS EM DMO NO COLO FEMURAL						
Cumming, 2009	NR	NR	NR	NR	NR	NR
	NR	NR	NR	NR	NR	
Koh, 2016	6 meses	Denosumabe	2,4	3,07	69	0,0042
	6 meses	Placebo	0,9	2,7	64	
Pitale, 2015	6 meses	Denosumabe	2,8	3,7	87	0,0001
	6 meses	Placebo	0,65	3,6	86	
Nakamura, 2012	NR	NR	NR	NR	NR	NR
	NR	NR	NR	NR	NR	

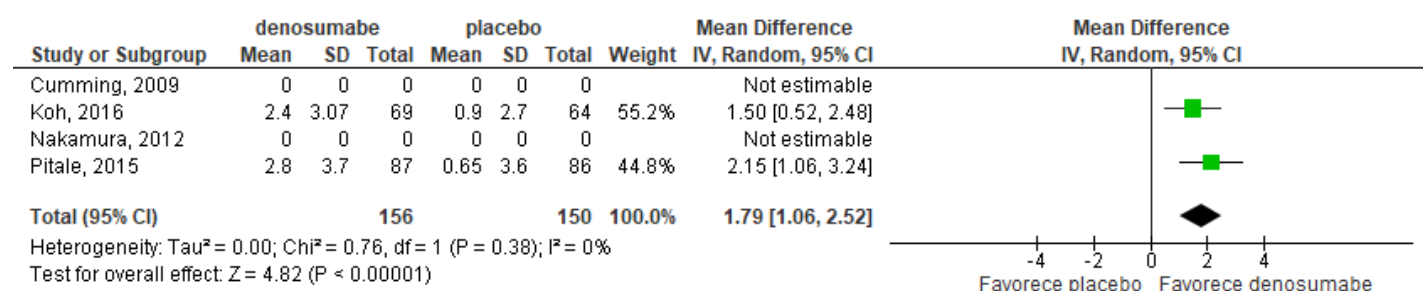
Legenda: DP: desvio-padrão. N: número; NR: não reportado.



a) Mudança percentual da densidade mineral óssea de coluna lombar em relação ao *baseline*.



b) Mudança percentual da densidade mineral óssea de quadril total em relação ao *baseline*.



c) Mudança percentual da densidade mineral óssea de colo femoral em relação ao *baseline*.

Figura 6. Forest plots das meta-análises em rede dos desfechos de densidade mineral óssea.

10.4.3 Segurança

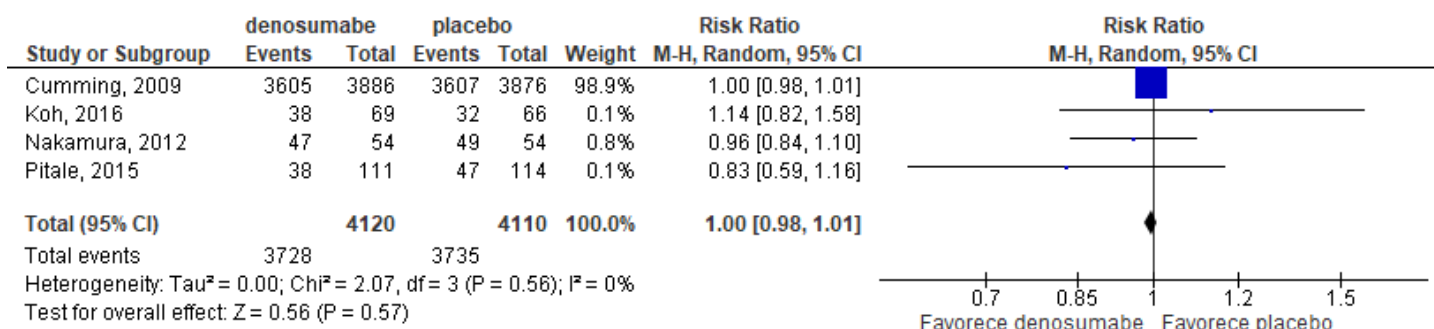
Dentre os ECR, entre denosumabe e placebo não houve diferença estatisticamente significantes entre os grupos quanto a incidência de eventos adversos em geral e de eventos adversos graves (Tabela 8 e Figura 7).

Tabela 8. Resultados para desfechos de eventos adversos, relatado nos ECR.

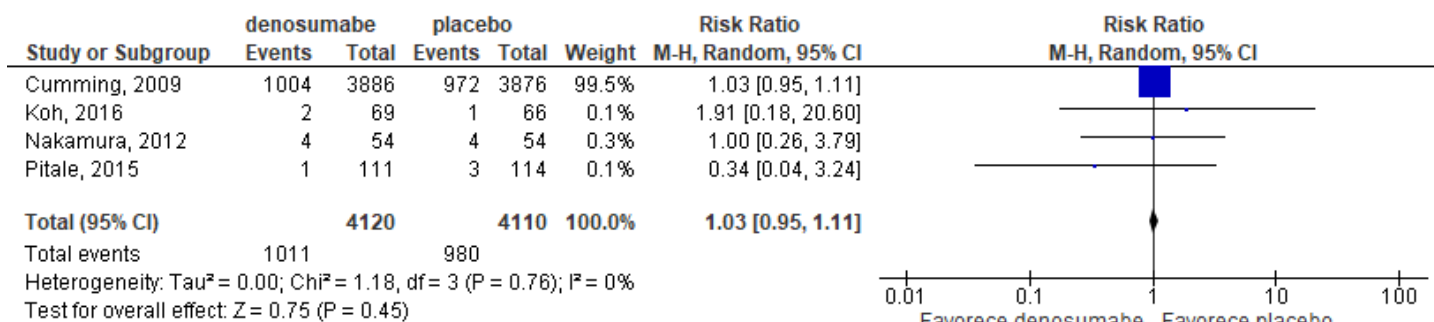
Estudo	Time-point	Alternativa	N pts com evento	N pts total	% com evento	Valor de p
INCIDÊNCIA GERAL DE EVENTOS ADVERSOS						
Cumming, 2009	36 meses	Denosumabe	3.605	3.886	92,8	0,91
	36 meses	Placebo	3.607	3.876	93,1	
Koh, 2016	6 meses	Denosumabe	38	69	55	NR
	6 meses	Placebo	32	66	48	
Pitale, 2015	6 meses	Denosumabe	38	111	34	NR

Estudo	Time-point	Alternativa	N pts com evento	N pts total	% com evento	Valor de p
Nakamura, 2012	6 meses	Placebo	47	114	41	NR
	12 meses	Denosumabe	47	54	87	NR
	12 meses	placebo	49	54	90,7	NR
INCIDÊNCIA DE EVENTOS ADVERSOS GRAVES						
Cumming, 2009	36 meses	Denosumabe	1.004	3.886	25,8	0,61
	36 meses	Placebo	972	3.876	25,1	
Koh, 2016	6 meses	Denosumabe	2	69	3	NR
	6 meses	Placebo	1	66	2	NR
Pitale, 2015	6 meses	Denosumabe	1	111	1	NR
	6 meses	Placebo	3	114	3	NR
Nakamura, 2012	12 meses	Denosumabe	4	54	7,4	NR
	12 meses	placebo	4	54	7,4	NR

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



a) Pacientes com evento adverso em geral.



b) Pacientes com evento adverso grave.

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

10. QUALIDADE DA EVIDÊNCIA DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

A qualidade geral do conjunto das evidências na comparação denosumabe vs. placebo, foi de baixa a muito baixa para os desfechos avaliados nas duas populações. Considerando pacientes com osteoporose e DRC estágios 4 e 5, nos

desfechos novas fraturas vertebrais, novas fraturas não vertebrais, eventos adversos em geral e eventos adversos graves a qualidade foi baixa e nos demais desfechos a qualidade foi muito baixa. Considerando pacientes com osteoporose em geral nos desfechos que apresentaram qualidade da evidência baixa foram DMO quadril total e DMO colo femoral, e os demais desfechos nesta população a qualidade foi muito baixa. Os principais fatores ponderados para o rebaixamento da qualidade da evidência foram risco de viés, inconsistência e imprecisão entre os estudos. Abaixo são apresentados a sumarização dos resultados dos desfechos avaliados e avaliação do conjunto das evidências com demais justificativas (**Tabela 9**).

Tabela 9: Sumarização dos resultados dos estudos incluídos (Summary of Findings (SoF) e avaliação da qualidade da evidência (do webapp Grade PRO).

Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Certeza da evidência					Nº de pacientes		Efeito		Certeza	Importância
		Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	denosumabe	placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Novas fraturas de qualquer tipo (População com osteoporose)												
1	ensaios clínicos randomizados	grave ^{a,g}	grave ^c	grave ^d	não grave	nenhum	324/3702 (8.8%)	557/3691 (15.1%)	RR 0.58 (0.51 para 0.66)	63 menos por 1.000 (de 74 menos para 51 menos)	⊕○○○ Muito baixa	CRÍTICO
Novas fraturas vertebrais (População com osteoporose e DRC estágios 4 e 5)												
1	ensaios clínicos randomizados	grave ^{h,i}	não grave	não grave	grave ^{f,j}	nenhum	1/36 (2.8%)	3/42 (7.1%)	RR 0.35 (0.04 para 3.23)	46 menos por 1.000 (de 69 menos para 159 mais)	⊕⊕○○ Baixa	CRÍTICO
Novas fraturas não vertebrais (População com osteoporose e DRC estágios 4 e 5)												
1	ensaios clínicos randomizados	grave ^{h,i}	não grave	não grave	grave ^{f,j}	nenhum	1/44 (2.3%)	2/46 (4.3%)	RR 0.51 (0.05 para 5.42)	21 menos por 1.000 (de 41 menos para 192 mais)	⊕⊕○○ Baixa	CRÍTICO
DMO coluna lombar (População com osteoporose)												
4	ensaios clínicos randomizados	grave ^{a,b}	grave ^c	grave ^d	não grave	nenhum	Percentual de mudança a favor do denosumabe: 5,41% (IC 95%: 1,92; 8,90), p=0,002.				⊕○○○ Muito baixa	IMPORTANTE
DMO coluna lombar (População com osteoporose e DRC estágios 4 e 5)												
1	ensaios clínicos randomizados	muito grave ^{h,i,k}	não grave	não grave	grave ^j	nenhum	Percentual de mudança a favor do denosumabe: 5,0% (IC 95% -0,8; 10,8), p>0,05.				⊕○○○ Muito baixa	IMPORTANTE
DMO quadril total (População com osteoporose)												



4	ensaios clínicos randomizados	grave ^{a,b}	não grave	grave ^d	não grave	nenhum	Percentual de mudança a favor do denosumabe: 1,65% (IC 95%: 1,12; 2,19), p<0,0001.			⊕⊕○○ Baixa	IMPORTANTE	
DMO quadril total (População com osteoporose e DRC estágios 4 e 5)												
1	ensaios clínicos randomizados	muito grave ^{h,i,k}	não grave	não grave	grave ^j	nenhum	Percentual de mudança a favor do denosumabe: 5,9% (IC 95% 3,0; 8,7), p≤ 0,0002.			⊕○○○ Muito baixa	IMPORTANTE	
DMO colo femoral (População com osteoporose)												
2	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave	grave ^d	não grave	nenhum	Percentual de mudança a favor do denosumabe: 1,79% (IC 95%: 1,06; 2,52), p<0,0001.			⊕⊕○○ Baixa	IMPORTANTE	
DMO colo femoral (População com osteoporose e DRC estágios 4 e 5)												
1	ensaios clínicos randomizados	muito grave ^{h,i,k}	não grave	não grave	grave ^j	nenhum	Percentual de mudança a favor do denosumabe: 5,9% (IC 95% 3,3; 8,5), p≤ 0,0002.			⊕○○○ Muito baixa	IMPORTANTE	
Eventos adversos geral (População com osteoporose)												
4	ensaios clínicos randomizados	grave ^{a,e}	não grave	grave ^d	grave ^f	nenhum	3728/4120 (90.5%)	3735/4110 (90.9%)	RR 1.00 (0.98 para 1.01)	0 menos por 1.000 (de 18 menos para 9 mais)	⊕○○○ Muito baixa	CRÍTICO
Eventos adversos em geral (População com osteoporose e DRC estágios 4 e 5)												
1	ensaios clínicos randomizados	grave ^{h,i}	não grave	não grave	grave ^{f,j}	nenhum	35/36 (97.2%)	35/37 (94.6%)	RR 1.03 (0.93 para 1.13)	28 mais por 1.000 (de 66 menos para 123 mais)	⊕⊕○○ Baixa	CRÍTICO
Eventos adversos graves (População com osteoporose)												
4	ensaios clínicos randomizados	grave ^{a,e}	não grave	grave ^d	grave ^f	nenhum	1011/4120 (24.5%)	980/4110 (23.8%)	RR 1.03 (0.95 para 1.11)	7 mais por 1.000 (de 12 menos para 26 mais)	⊕○○○ Muito baixa	CRÍTICO
Eventos adversos graves (População com osteoporose e DRC estágios 4 e 5)												
1	ensaios clínicos randomizados	grave ^{h,i}	não grave	não grave	grave ^{f,j}	nenhum	15/36 (41.7%)	13/37 (35.1%)	RR 1.18 (0.66 para 2.13)	63 mais por 1.000 (de 119 menos para 397 mais)	⊕⊕○○ Baixa	CRÍTICO

IC: Intervalo de confiança; **DM:** Diferença média; **RR:** Risco relativo.

- Justificativa:**
- a. ausência de informação quanto ao método utilizado para garantir o sigilo da alocação durante a randomização;
 - b. ausência de cegamento de participantes
 - c. heterogeneidade considerável
 - d. população diferente da proposta, estudo realizado em mulheres com osteoporose na pós-menopausa. Evidência avaliada para pacientes com osteoporose e doença renal crônica em estágios avançados (4 e 5).
 - e. ausência de informação de desvios da intervenção pretendida
 - f. o resultado ultrapassa a linha de nulidade.
 - g. ausência de dados dos desfechos relatados.
 - h. método de randomização não descrito, foi informado que a randomização foi estratificada de acordo com grupos de 5 anos.
 - i. houve perda de dados balanceada entre os grupos de intervenção, no entanto o motivo não foi relatado.
 - j. tamanho amostral pequeno, não teve poder suficiente para avaliar uma diferença no desfecho avaliado.
 - k. o desfecho de DMO foi relatado de forma incompleta (sem dados do grupo de controle).
-

11. LIMITAÇÕES

A seguir destacamos as principais limitações deste PTC, começando pela ausência de estudos que avaliaram o denosumabe e um comparador ativo na população estabelecida, pacientes com osteoporose e DRC estágios 4 e 5. Foi incluído apenas um estudo que comparou denosumabe e placebo nesta população específica. A maioria dos estudos nos pacientes com osteoporose excluía os pacientes com DRC grave. Há estudos de pacientes com DRC em uso do denosumabe que avaliam a prevenção de osteoporose (18,66,94), o que não corresponde à pergunta de pesquisa elaborada. Portanto, a escassez de estudos para esta população específica é um fator limitante.

Também ressaltamos a baixa qualidade da evidência do estudo incluído, sendo uma análise pós-hoc de um ECR, que foi considerado como tendo alto risco de viés.

Outra limitação foi a delimitação da estratégia de busca para termos apenas da tecnologia avaliada, denosumabe, de forma que estudos comparativos para outras opções podem não terem sido recuperados, apesar da busca utilizada ser ampla e sensível. Revisões sistemáticas que avaliaram esta tecnologia a outros medicamentos, de forma direta ou indireta foram avaliados. Dentre os estudos incluídos, não foram identificadas publicações adicionais que pudessem ser incluídos no presente PTC, o que reforça a ausência de estudos.

Uma outra possível limitação reside no fato de terem sido incluídos apenas ECR, no entanto, os estudos observacionais foram triados e nenhum estudo foi identificado com evidência de mundo real que realizasse a comparação entre denosumabe e placebo ou comparador ativo na população estabelecida, com no mínimo 30 participantes. Foram encontradas RS sobre o tema, mas que incluíam o ECR já relatado no PTC, e, portanto, não foram mantidos para não ocorrer sobreposição dos dados. Ressalta-se, entretanto, que essas revisões sistemáticas não incluíram, exclusivamente, estudos cuja amostra era composta por pacientes com osteoporose e insuficiência renal grave.

12. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Observa-se que o denosumabe apresenta um benefício maior para os pacientes com osteoporose em geral (quatro ECR) na redução do risco de novas fraturas, do que para os pacientes com osteoporose e DRC estágios 4 e 5 (análise pós-hoc com alto risco de viés). Com relação a mudança percentual da DMO em pacientes com osteoporose, desfecho intermediário, relatado em quatro ECR, o denosumabe demonstrou ser superior ao placebo em todos os sítios avaliados (coluna lombar, quadril total e colo femoral). Denosumabe apresentou maiores aumentos da DMO comparado ao grupo placebo, em 5,4% na coluna lombar, 1,6% no quadril total e em 1,8% no colo femoral.

Quanto à segurança, não houve diferença estatisticamente significativa entre denosumabe vs. placebo para incidência de eventos adversos em geral e eventos adversos graves, tanto para pacientes com osteoporose como para pacientes com osteoporose e DRC estágios 4 e 5.

Mesmo reformulando a pergunta de pesquisa, para abranger a população com osteoporose em geral, as evidências identificadas sobre denosumabe para o tratamento de pacientes com osteoporose são escassas e com algumas limitações. Considerou-se ainda que no PCDT atual não há um medicamento com indicação em bula específica para os para pacientes com osteoporose e DCR em estágios 4 e 5. Dentre as limitações deste PTC destacam-se a delimitação da estratégia de busca para a tecnologia de interesse, denosumabe, não incluindo os comparadores que poderiam compor a rede de evidências nas meta-análises. Outra limitação que destacamos é o desfecho primário de eficácia/efetividade (risco de novas fraturas) ter sido reportado por apenas um estudo incluídos quando consideramos a população com osteoporose em geral. Também destacamos a baixa qualidade das evidências devido as limitações metodológicas dos estudos incluídos. Mesmo com as limitações elencadas, acredita-se que o denosumabe pode ser uma opção adequada (eficaz e segura) para o tratamento dos pacientes com osteoporose e DRC estágios 4 e 5.

REFERÊNCIAS

1. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* . 2002;39(2):S1-266.
2. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl*. 2009;113:S1-130.
3. World Health Organization. Assessment of fracture risk and its implication to screening for postmenopausal osteoporosis: Technical report series 843. 1994;
4. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. *Systematic Reviews*. 2016 Dec;5(1):210.
5. Minozzi S; Cinquini M; Gianola S; et al. The revised Cochrane risk of bias tool for randomized trials (RoB 2) showed low interrater reliability and challenges in its application. *J Clin Epidemiol*. 2020;126(37–44).
6. Sterne JA, Hernan MA, Reeves BC, Savovic J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ (Clinical research ed)*. 2016 Oct;355:i4919.
7. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017 Sep 21;358(j4008):j4008.
8. Review Manager. (RevMan) [Computer Program]. Version 53 Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration,.
9. Guyatt GH; Oxman AD; Vist GE; et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008;336((7650)):924–6.
10. Al. HJTJCJ et. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.0 (updated July 2019). Cochrane, 2019 Handbook. 2019;
11. Anastasilakis AD, Polyzos SA, Gkiomisi A, Bisbinas I, Gerou S, Makras P. Comparative Effect of Zoledronic Acid Versus Denosumab on Serum Sclerostin and Dickkopf-1 Levels of Naive Postmenopausal Women With Low Bone Mass: A Randomized, Head-to-Head Clinical Trial. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2013 Aug;98(8):3206–12.
12. Anastasilakis AD, Toulis KA, Goulis DG, Polyzos SA, Delaroudis S, Giomisi A, et al. Efficacy and Safety of Denosumab in Postmenopausal Women with Osteopenia or Osteoporosis: A Systematic Review and a Meta-analysis. *Hormone and Metabolic Research*. 2009 Oct 17;41(10):721–9.
13. Beck TJ, Lewiecki EM, Miller PD, Felsenberg D, Liu Y, Ding B, et al. Effects of Denosumab on the Geometry of the Proximal Femur in Postmenopausal Women in Comparison with Alendronate. *Journal of Clinical Densitometry*. 2008 Jul;11(3):351–9.
14. Bekker PJ, Holloway DL, Rasmussen AS, Murphy R, Martin SW, Leese PT, et al. A Single-Dose Placebo-Controlled Study of AMG 162, a Fully Human Monoclonal Antibody to RANKL, in Postmenopausal Women. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2004 Mar 1;19(7):1059–66.
15. Bhanot RD, Kaur J, Bhat Z. Severe Hypocalcemia and Dramatic Increase in Parathyroid Hormone after Denosumab in a Dialysis Patient: A Case Report and Review of the Literature. *Case Reports in Nephrology*. 2019 Mar 21;2019:1–4.
16. Block GA, Bone HG, Fang L, Lee E, Padhi D. A single-dose study of denosumab in patients with various degrees of renal impairment. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2012 Jul 15;27(7):1471–9.
17. Bonani M, Fehr T, Mueller T, Blum M, Brockmann J, Frey D et al. 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. In: 46th Annual Meeting of the Swiss Society of Nephrology, SGN-SSN. 2014.
18. Bonani M, Frey D, Brockmann J, Fehr T, Mueller TF, Saleh L, et al. Effect of Twice-Yearly Denosumab on Prevention of Bone Mineral Density Loss in De Novo Kidney Transplant Recipients: A Randomized Controlled Trial. *American Journal of Transplantation*. 2016 Jun;16(6):1882–91.
19. 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. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2008 Jun 1;93(6):2149–57.
20. Bone HG, Bolognese MA, Yuen CK, Kendler DL, Miller PD, Yang Y-C, et al. Effects of Denosumab Treatment and Discontinuation on Bone Mineral Density and Bone Turnover Markers in Postmenopausal Women with Low Bone Mass. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011 Apr;96(4):972–80.
 21. Bone HG, Chapurlat R, Brandi M-L, Brown JP, Czerwiński E, Krieg M-A, et al. The Effect of Three or Six Years of Denosumab Exposure in Women With Postmenopausal Osteoporosis: Results From the FREEDOM Extension. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2013 Nov;98(11):4483–92.
 22. Bover J, Bailone L, López-Báez V, Benito S, Ciceri P, Galassi A, et al. Osteoporosis, bone mineral density and CKD–MBD: treatment considerations. *Journal of Nephrology*. 2017 Oct 21;30(5):677–87.
 23. Broadwell_A, Ebeling_PR, Franek_E, Goemaere_S, Wagman_RB, Yin_X et al. Safety and efficacy of denosumab among subjects with mild-to-moderate chronic kidney disease (CKD) in the ?fracture reduction evaluation of denosumab in osteoporosis every 6 months? extension study. In: American College of Rheumatology/Association of Rheumatology Health Professionals Annual Scientific Meeting, ACR/ARHP. 2017.
 24. Broadwell A, Chines A, Ebeling PR, Franek E, Huang S, Smith S, et al. Denosumab Safety and Efficacy Among Participants in the FREEDOM Extension Study With Mild to Moderate Chronic Kidney Disease. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2021 Jan 23;106(2):397–409.
 25. 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*. *Journal of Bone and Mineral Research [Internet]*. 2009 Jan;24(1):153–61. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1359/jbmr.0809010>
 26. Brown JP, Roux C, Ho PR, Bolognese MA, Hall J, Bone HG, et al. 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 bis. *Osteoporosis International*. 2014 Mar 28;
 27. Camacho PM, Petak SM, Binkley N, Clarke BL, Harris ST, Hurley DL, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Postmenopausal Osteoporosis — 2016. *Endocrine Practice*. 2016 Sep;22:1–42.
 28. Catton B, Surangiwalla S, Towheed T. 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. *International Journal of Rheumatic Diseases*. 2021 Jul;24(7):869–79.
 29. Cejka D, Benesch T, Krestan C, Roschger P, Klaushofer K, Pietschmann P, et al. Effect of Teriparatide on Early Bone Loss After Kidney Transplantation. *American Journal of Transplantation*. 2008 Sep;8(9):1864–70.
 30. Chen C-L, Chen N-C, Hsu C-Y, Chou K-J, Lee P-T, Fang H-C, et al. An Open-Label, Prospective Pilot Clinical Study of Denosumab for Severe Hyperparathyroidism in Patients With Low Bone Mass Undergoing Dialysis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2014 Jul 1;99(7):2426–32.
 31. Chen C-L, Chen N-C, Wu F-Z, Wu M-T. Impact of denosumab on cardiovascular calcification in patients with secondary hyperparathyroidism undergoing dialysis: a pilot study. *Osteoporosis International*. 2020 Aug 3;31(8):1507–16.
 32. Cheng B-C, Chen Y-C. Can lumbar spine bone mineral density predict readmission in denosumab-treated patients with chronic kidney disease? *Journal of Investigative Medicine*. 2017 Jan;65(1):53–6.
 33. Cheng B-C, Chen Y-C. Young patients and those with a low eGFR benefitted more from denosumab therapy in femoral neck bone mineral density. *Clinical Rheumatology*. 2017 Apr 18;36(4):929–32.
 34. Chu C-H, Yeh K-T, Lee R-P, Chen I-H, Yu T-C, Liu K-L, et al. Effects of denosumab on bone mineral density and renal function in postmenopausal women transitioning from raloxifene. *Tzu Chi Medical Journal [Internet]*. 2015 Dec;27(4):159–63. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1016319015000671>
 35. Cohen SB, Dore RK, Lane NE, Ory PA, Peterfy CG, Sharp JT, et al. Denosumab treatment effects on structural damage, bone mineral density, and bone turnover in rheumatoid arthritis: A twelve-month, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II clinical trial. *Arthritis & Rheumatism*. 2008 May;58(5):1299–309.

36. Connelly K, Collister D, Tangri N. Fracture risk and treatment in chronic kidney disease. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*. 2018 May;27(3):221–5.
37. Cummings SR, Martin JS, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR, et al. Denosumab for Prevention of Fractures in Postmenopausal Women with Osteoporosis. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2009 Aug 20;361(8):756–65. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa0809493>
38. Damasiewicz MJ, Ebeling PR. Management of mineral and bone disorders in renal transplant recipients. *Nephrology*. 2017 Mar;22:65–9.
39. Dave V, Chiang CY, Booth J, Mount PF. Hypocalcemia Post Denosumab in Patients with Chronic Kidney Disease Stage 4-5. *American Journal of Nephrology*. 2015;41(2):129–37.
40. Diédhiou D, Cuny T, Sarr A, Norou Diop S, Klein M, Weryha G. Efficacy and safety of denosumab for the treatment of osteoporosis: A systematic review. *Annales d'Endocrinologie*. 2015 Dec;76(6):650–7.
41. Diker-Cohen T, Rosenberg D, Avni T, Shepshelovich D, Tsvetov G, Gafter-Gvili A. Risk for Infections During Treatment With Denosumab for Osteoporosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2020 May 1;105(5):1641–58.
42. Egbuna OI, Cheung AM, Siddhanti S, Wang A, Daizadeh N, Anthony M et al. Treatment of osteoporosis by RANKL inhibition with denosumab in women at high cardiovascular risk and with renal impairment does not accelerate vascular calcification [abstract no: SA-PO2319]. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2010;21(640A).
43. Ellis GK, Bone HG, Chlebowski R, Paul D, Spadafora S, Smith J, et al. Randomized Trial of Denosumab in Patients Receiving Adjuvant Aromatase Inhibitors for Nonmetastatic Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2008 Oct 20;26(30):4875–82.
44. Ferrari-Lacraz S, Ferrari S. Do RANKL inhibitors (denosumab) affect inflammation and immunity? *Osteoporosis International*. 2011 Feb 23;22(2):435–46.
45. Festuccia F, Jafari MT, Moioli A, Fofi C, Barberi S, Amendola S, et al. Safety and efficacy of denosumab in osteoporotic hemodialysed patients. *Journal of Nephrology*. 2017 Apr 9;30(2):271–9.
46. Food and Drug Administration. Background document for meeting of Advisory Committee for Reproductive Health Drugs. Denosumab. 2009.
47. Fraser TR, Flogaitis I, Moore AE, Hampson G. The effect of previous treatment with bisphosphonate and renal impairment on the response to denosumab in osteoporosis: a 'real-life' study. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2020 Apr 29;43(4):469–75.
48. Freemantle N, Satram-Hoang S, Tang E-T, Kaur P, Macarios 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. *Osteoporosis International*. 2012 Jan 17;23(1):317–26.
49. Goldenstein PT, Jamal SA, Moysés RMA. Fractures in chronic kidney disease. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*. 2015 Jun;1.
50. Huynh ALH, Baker ST, Stewardson AJ, Johnson DF. Denosumab-associated hypocalcaemia: incidence, severity and patient characteristics in a tertiary hospital setting. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2016 Nov;25(11):1274–8.
51. Iseri K, Iyoda M, Watanabe M, Matsumoto K, Sanada D, Inoue T, et al. The effects of denosumab and alendronate on glucocorticoid-induced osteoporosis in patients with glomerular disease: A randomized, controlled trial. Moysés RMA, editor. *PLOS ONE*. 2018 Mar 15;13(3):e0193846.
52. Iseri K, Watanabe M, Yoshikawa H, Mitsui H, Endo T, Yamamoto Y, et al. Effects of Denosumab and Alendronate on Bone Health and Vascular Function in Hemodialysis Patients: A Randomized, Controlled Trial. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2019 Jun 4;34(6):1014–24.
53. Jamal SA, Bauer DC, Ensrud KE, Cauley JA, Hochberg M, Ishani A, et al. Alendronate Treatment in Women With Normal to Severely Impaired Renal Function: An Analysis of the Fracture Intervention Trial. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2007 Jan 22;22(4):503–8.
54. Jamal SA, Ljunggren O, Stehman-Breen C, Cummings S, McClung M, Goemaere S, et al. The effects of denosumab on bone mineral density (BMD) and fracture by level of renal function. *Bone*. 2010 Jun;47:S207–8.
55. Jamal SA, West SL, Miller PD. Bone and Kidney Disease: Diagnostic and Therapeutic Implications. *Current Rheumatology Reports*. 2012 Jun 18;14(3):217–23.

56. Kang MY, Besley J, Sun T, Paul S. Retrospective analysis of eligibility for denosumab in patients presenting with osteoporotic fractures and renal impairment treated by orthogeriatric service at Middlemore Hospital. *The New Zealand medical journal*. 2020;133(1515):16–24.
57. 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. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2010 Jan;25(1):72–81.
58. Khairallah P, Nickolas TL. Management of Osteoporosis in CKD. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2018 Jun 7;13(6):962–9.
59. Kumagai Y, Hasunuma T, Padhi D. A randomized, double-blind, placebo-controlled, single-dose study to evaluate the safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of denosumab administered subcutaneously to postmenopausal Japanese women. *Bone*. 2011 Nov;49(5):1101–7.
60. Kunizawa K, Hiramatsu R, Hoshino J, Mizuno H, Ozawa Y, Sekine A, et al. Denosumab for dialysis patients with osteoporosis: A cohort study. *Scientific Reports*. 2020 Dec 12;10(1):2496.
61. Lambe G, Malvathu R, Thomas HM, Graves A. Hypocalcaemic tetany occurring post a single denosumab dose in a patient with stage 4 chronic kidney disease, followed by calcium- and calcitriol-induced hypercalcaemia. *Nephrology*. 2015 Aug;20(8):583–4.
62. Leder BZ, Tsai JN, Uihlein A V., Burnett-Bowie S-AM, Zhu Y, Foley K, et al. Two Years of Denosumab and Teriparatide Administration in Postmenopausal Women With Osteoporosis (The DATA Extension Study): A Randomized Controlled Trial. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2014 May 1;99(5):1694–700.
63. 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. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2007 Aug 16;22(12):1832–41.
64. McClung MR, Lewiecki EM, Cohen SB, Bolognese MA, Woodson GC, Moffett AH, et al. Denosumab in Postmenopausal Women with Low Bone Mineral Density. *New England Journal of Medicine*. 2006 Feb 23;354(8):821–31.
65. McCormick BB, Davis J, Burns KD. Severe Hypocalcemia Following Denosumab Injection in a Hemodialysis Patient. *American Journal of Kidney Diseases*. 2012 Oct;60(4):626–8.
66. McKee H, Ioannidis G, Lau A, Treleaven D, Gangji A, Ribic C, et al. Correction to: Comparison of the clinical effectiveness and safety between the use of denosumab vs bisphosphonates in renal transplant patients. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2020 May;31(5):981.
67. Miller PD. Treatment of osteoporosis in chronic kidney disease and end-stage renal disease. *Current Osteoporosis Reports*. 2005 Mar;3(1):5–12.
68. Miller PD, Schwartz EN, Chen P, Misurski DA, Krege JH. Teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis and mild or moderate renal impairment. *Osteoporosis International*. 2007 Jan 30;18(1):59–68.
69. Miller PD, Bolognese MA, Lewiecki EM, McClung MR, Ding B, Austin M, et al. 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. *Bone*. 2008 Aug;43(2):222–9.
70. Miyaoka D, Imanishi Y, Kato E, Toi N, Nagata Y, Kurajoh M, et al. Effects of denosumab as compared with parathyroidectomy regarding calcium, renal, and bone involvement in osteoporotic patients with primary hyperparathyroidism. *Endocrine*. 2020 Sep 3;69(3):642–9.
71. Mok CC, Ho LY, Chan KL, Tse SM. SAT0475 DENOSUMAB VERSUS ORAL BISPHOSPHONATE FOR OSTEOPOROSIS IN LONG-TERM GLUCOCORTICOID USERS: A 12-MONTH RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2020 Jun;79(Suppl 1):1194.3-1194.
72. Monov, S.; Monova, D.; Shumnalieva, R.; Stambolova M. P288 - Denosumab in patients with chronic kidney diseases. *Osteoporosis International*. 2019 Jul 9;30(S2):253–773.
73. Nakamura T, Matsumoto T, Sugimoto T, Shiraki M. Dose–response study of denosumab on bone mineral density and bone turnover markers in Japanese postmenopausal women with osteoporosis. *Osteoporosis International*. 2012 Mar 17;23(3):1131–40.
74. Nakamura T, Matsumoto T, Sugimoto T, Hosoi T, Miki T, Gorai I, et al. *Clinical Trials Express: Fracture Risk*

- Reduction With Denosumab in Japanese Postmenopausal Women and Men With Osteoporosis: Denosumab Fracture Intervention Randomized Placebo Controlled Trial (DIRECT). *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2014 Jul 1;99(7):2599–607.
75. Nakano T, Shiraki M, Sugimoto T, Kishimoto H, Ito M, Fukunaga M, et al. 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. *Journal of Bone and Mineral Metabolism*. 2014 Jul 9;32(4):441–6.
 76. Niimi R, Kono T, Nishihara A, Hasegawa M, Kono T, Sudo A. Efficacy of Switching From Teriparatide to Bisphosphonate or Denosumab: A Prospective, Randomized, Open-Label Trial. *JBMR Plus*. 2018 Sep;2(5):289–94.
 77. Nitta K, Yajima A, Tsuchiya K. Management of Osteoporosis in Chronic Kidney Disease. *Internal Medicine*. 2017;56(24):3271–6.
 78. 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. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2012 Sep 1;97(9):3161–9.
 79. Ott SM. Therapy for patients with CKD and low bone mineral density. *Nature Reviews Nephrology*. 2013 Nov 8;9(11):681–92.
 80. Ott SM. Renal insufficiency and bone loss. *Current Opinion in Rheumatology*. 2019 Jul;31(4):394–9.
 81. Recknor C, Czerwinski E, Bone HG, Bonnick SL, Binkley N, Palacios S, et al. Denosumab Compared With Ibandronate in Postmenopausal Women Previously Treated With Bisphosphonate Therapy. *Obstetrics & Gynecology*. 2013 Jun;121(6):1291–9.
 82. Rizzoli R, Reginster J-Y, Boonen S, Bréart G, Diez-Perez A, Felsenberg D, et al. Adverse Reactions and Drug–Drug Interactions in the Management of Women with Postmenopausal Osteoporosis. *Calcified Tissue International*. 2011 Aug 3;89(2):91–104.
 83. Rossini M, Adami S, Bertoldo F, Diacinti D, Gatti D, Giannini S, et al. Guidelines for the diagnosis, prevention and management of osteoporosis. *Reumatismo*. 2016 Jun 23;68(1):1–39.
 84. Roux C, Hofbauer LC, Ho PR, Wark JD, Zillikens MC, Fahrleitner-Pammer A, et al. Denosumab compared with risedronate in postmenopausal women suboptimally adherent to alendronate therapy: Efficacy and safety results from a randomized open-label study. *Bone*. 2014 Jan;58:48–54.
 85. Salim SA, Nair LR, Thomas L, Garla V, Palabindala V, Agarwal M, et al. Denosumab-Associated Severe Hypocalcemia in a Patient With Chronic Kidney Disease. *The American Journal of the Medical Sciences*. 2018 May;355(5):506–9.
 86. Sanguaneko A, Upala S. ABSTRACT: SA-PO652 Efficacy of Teriparatide and Denosumab on Bone Mineral Density in Dialysis Patients: A Meta-Analysis. In: *American Society of Nephrology*. 2018.
 87. Schipper LG, Fleuren HWWA, van den Bergh JPW, Meinardi JR, Veldman BAJ, Kramers C. Treatment of osteoporosis in renal insufficiency. *Clinical Rheumatology*. 2015 Aug 29;34(8):1341–5.
 88. Seeman E, Delmas PD, Hanley DA, Sellmeyer D, Cheung AM, Shane E, et al. Microarchitectural deterioration of cortical and trabecular bone: Differing effects of denosumab and alendronate. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2010 Aug;25(8):1886–94.
 89. Sirventa AE, Enríquez R, Sáncheza M, González C, Millána I, Amorósa F. Extreme hypocalcaemia and hyperparathyroidism following denosumab. Is this drug safe in chronic kidney disease? *Revista Nefrología*. 2014;34(4):425–544.
 90. Smith MR, Egerdie B, Toriz NH, Feldman R, Tammela TLJ, Saad F, et al. Denosumab in Men Receiving Androgen-Deprivation Therapy for Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2009 Aug 20;361(8):745–55.
 91. Tadić I, Tasić L, Vujašinović Stupar N, Ilić K, Stevanović D. New drugs for osteoporosis therapy: a review of the clinical trials phase 2 and 3. *Acta Facultatis Medicae Naissensis*. 2014 Mar 1;31(1):29–39.
 92. Tarantino U, Iolascon G, Cianferotti L, Masi L, Marcucci G, Giusti F, et al. Clinical guidelines for the prevention and treatment of osteoporosis: summary statements and recommendations from the Italian Society for Orthopaedics and Traumatology. *Journal of Orthopaedics and Traumatology*. 2017 Nov 20;18(S1):3–36.
 93. Thongprayoon C, Acharya P, Acharya C, Chenbhanich J, Bathini T, Boonpheng B, et al. Hypocalcemia and bone mineral density changes following denosumab treatment in end-stage renal disease patients: a meta-analysis of observational studies. *Osteoporosis International*. 2018 Aug 30;29(8):1737–45.

94. Thongprayoon C, Acharya P, Aeddula NR, Torres-Ortiz A, Bathini T, Sharma K, et al. Effects of denosumab on bone metabolism and bone mineral density in kidney transplant patients: a systematic review and meta-analysis. *Archives of Osteoporosis*. 2019 Dec 9;14(1):35.
95. A. Toulis K, D. Anastasilakis A. Increased risk of serious infections in women with osteopenia or osteoporosis treated with denosumab. *Osteoporosis International*. 2010 Nov 15;21(11):1963–4.
96. Tsai JN, Uihlein A V, Lee H, Kumbhani R, Siwila-Sackman E, McKay EA, et al. Teriparatide and denosumab, alone or combined, in women with postmenopausal osteoporosis: the DATA study randomised trial. *The Lancet*. 2013 Jul;382(9886):50–6.
97. Voskaridou E, Papaefstathiou A, Christoulas D, Dimopoulou M, Repa K, Papatheodorou A, et al. Denosumab increases bone mineral density in patients with thalassemia major and osteoporosis: Results of a randomized, placebo-controlled, double blind, phase 2B clinical trial. 2017;S130.
98. Wang J, Yao M, Xu J -h., Shu B, Wang Y -j., Cui X -j. Bisphosphonates for prevention of osteopenia in kidney-transplant recipients: a systematic review of randomized controlled trials. *Osteoporosis International*. 2016 May 5;27(5):1683–90.
99. Watts NB, Roux C, Modlin JF, Brown JP, Daniels A, Jackson S, et al. Infections in postmenopausal women with osteoporosis treated with denosumab or placebo: coincidence or causal association? *Osteoporosis International*. 2012 Jan 3;23(1):327–37.
100. Watts NB. Long-term risks of bisphosphonate therapy. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*. 2014 Jul;58(5):523–9.
101. Wilson LM, Rebholz CM, Jirru E, Liu MC, Zhang A, Gayleard J, et al. Benefits and Harms of Osteoporosis Medications in Patients With Chronic Kidney Disease. *Annals of Internal Medicine*. 2017 May 2;166(9):649.
102. Yeh K, Wu W, Thu C, Wang J. OC4 – Effects of denosumab on bone mineral density in postmenopausal women transitioning from raloxifene. In: 5th Asia-Pacific Osteoporosis Meeting. 2014.
103. Zebaze RM, Libanati C, Austin M, Ghasem-Zadeh A, Hanley DA, Zanchetta JR, et al. Differing effects of denosumab and alendronate on cortical and trabecular bone. *Bone*. 2014 Feb;59:173–9.
104. Cummings SR, Martin JS, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR, et al. Denosumab for Prevention of Fractures in Postmenopausal Women with Osteoporosis. *New England Journal of Medicine*. 2009 Aug 20;361(8):756–65.
105. Jamal SA, Ljunggren Ö, Stehman-Breen C, Cummings SR, McClung MR, Goemaere S, et al. Effects of denosumab on fracture and bone mineral density by level of kidney function. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2011 Aug;26(8):1829–35.
106. World Health Organization. Assessment of fracture risk and its implication to screening for postmenopausal osteoporosis: Technical report series 843. 1994;
107. Adami G, Giollo A, Rossini M, Orsolini G, Benini C, Viapiana O, et al. Different fracture risk profile in patients treated with anti-osteoporotic drugs in real-life. *Reumatismo*. 2020 Jul;72(2):71–4.
108. Adami, G.; Fassio, A.; Viapiana, O.; Idolazzi, L.; Giollo, A.; Orsolini, G.; Gatti, D.; Rossini M. World Congress on Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (WCO-IOF-ESCEO 2020): Poster Abstracts. *Osteoporosis International*. 2020;31(1):133–621.
109. Almohaya M, Sami N, Winzenrieth R, Kendler D. 3D Modelling of hip DXA indicates cortical vBMD superior efficacy of denosumab versus alendronate. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2018;33:264.
110. Almohaya M, Sami N, Winzenrieth R, Kendler D. Greater increases of cortical and trabecular VBMD by 3D modeling of hip DXA in patients treated with denosumab vs. bisphosphonates. *Osteoporosis International*. 2019;30(SUPPL 2):S403.
111. Almohaya M, Winzenrieth R, Kendler D. The distribution of increases in hip cortical volumetric BMD in patients treated with denosumab and bisphosphonates by 3D modeling of hip DXA. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2019;34:40–1.
112. Ampatzidis K, Primavera G, Finocchiaro F, Palermo F, Tigano E, Sorace R, et al. Effects of a 24 months treatment with denosumab in a group of people suffering from osteoporosis: Our experience. *Italian Journal of Medicine*. 2016;10:1.
113. Anastasilakis A, Polyzos S, Yavropoulou M, Terpos E, Hawa G, Tsourdi E, et al. Effect of denosumab or teriparatide on circulating noggin levels in postmenopausal women with low bone mass. *Osteoporosis International*.

- 2019;30(SUPPL 2):S317–8.
114. Anastasilakis AD, Polyzos SA, Makras P, Rauner M, Sonleitner L, Hawa G, et al. Circulating noggin levels following treatment with denosumab or teriparatide in postmenopausal women with low bone mass. *Journal of musculoskeletal & neuronal interactions*. 2019 Sep;19(3):253–7.
 115. Augoulea A, Tsakonas E, Triantafyllopoulos I, Rizos D, Armeni E, Tsoltos N, et al. Comparative effects of denosumab or bisphosphonate treatment on bone mineral density and calcium metabolism in postmenopausal women. *Journal of Musculoskeletal Neuronal Interactions*. 2017;17(1):444–9.
 116. Beaudoin C, Jean S, Bessette L, Ste-Marie L-G, Moore L, Brown JP. Denosumab compared to other treatments to prevent or treat osteoporosis in individuals at risk of fracture: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2016 Sep;27(9):2835–44.
 117. Behanova M, Reichardt B, Stamm TA, Zwerina J, Klaushofer K, Kocijan R. Treatment Effects of Bisphosphonates and Denosumab on Survival and Refracture from Real-World Data of Hip-Fractured Patients. *Calcified Tissue International*. 2019 Dec 17;105(6):630–41.
 118. Bilezikian JP, Lin CJF, Brown JP, Wang AT, Yin X, Ebeling PR, et al. 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. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2019 Sep;30(9):1855–64.
 119. Bolland MJ, Grey A, Gamble G, Reid IR. Effective osteoporosis treatments reduce mortality: A meta-analysis. *Bone*. 2009;44:S38.
 120. Bolland MJ, Grey AB, Gamble GD, Reid IR. Effect of osteoporosis treatment on mortality: A meta-analysis. *Obstetrical and Gynecological Survey*. 2010;65(8):514–5.
 121. Bone HG, Chapurlat R, Brandi M-L, Brown JP, Czerwinski E, Krieg M-A, et al. The effect of three or six years of denosumab exposure in women with postmenopausal osteoporosis: results from the FREEDOM extension. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2013 Nov;98(11):4483–92.
 122. Bone H, Brandi M, Brown J, Chapurlat R, Cummings S, Czerwinski E, et al. Ten years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: Results from the freedom extension trial. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2016;75:173–4.
 123. Bone HG, Chapurlat R, Libanati C, Brandi ML, Brown JP, Czerwinski E, et al. Safety observations from denosumab long-term extension and cross-over studies in postmenopausal women with osteoporosis. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2011;26.
 124. Bone HG, Brown JP, Chapurlat R, Franchimont N, Brandi ML, Czerwinski E, et al. 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. *Endocrine Reviews*. 2012;33(3).
 125. Boonen S, McClung M, Minisola S, Lippuner K, Topping O, Rizzoli R, et al. Antifracture effects of denosumab in postmenopausal women at higher fracture risk: A subgroup analysis from the freedom trial. *Osteoporosis International*. 2010;21:S376–7.
 126. Bridgeman MB, Pathak R. Denosumab for the reduction of bone loss in postmenopausal osteoporosis: a review. *Clinical therapeutics*. 2011 Nov;33(11):1547–59.
 127. Broadwell A, Ebeling PR, Franek E, Goemaere S, Wagman RB, Yin X, et al. Safety and efficacy of denosumab among subjects in the FREEDOM extension study with mild-to-moderate chronic kidney disease (CKD). *Journal of Bone and Mineral Research*. 2017;32:S24.
 128. Broadwell A, Ebeling PR, Franek E, Goemaere S, Wagman RB, Yin X, et al. Safety and efficacy of denosumab among subjects with mild-to-moderate chronic kidney disease (CKD) in the ?fracture reduction evaluation of denosumab in osteoporosis every 6 months? extension study. *Arthritis and Rheumatology*. 2017;69.
 129. Brown EJP, Bone HG, Chapurlat R, Franchimont N, Brandi ML, Czerwinski E, et al. Six years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: Results from the first three years of the freedom. *Arthritis and Rheumatism*. 2011;63(12):4044–5.
 130. Cairolì E, Palmieri S, Goggi G, Roggero L, Arosio M, Chiodini I, et al. Denosumab or oral bisphosphonates in

- primary osteoporosis: a “real-life” study. *Journal of endocrinological investigation*. 2018 Aug;41(8):1005–13.
131. Cedeno-Veloz BA, Erviti Lopez J, Gutiérrez-Valencia M, Leache Alegría L, Saiz LC, Sánchez Latorre M, et al. Efficacy of antiresorptive treatment in osteoporotic older adults: A systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. *Osteoporosis International*. 2020;31(SUPPL 1):S255–6.
 132. Chandran T, Venkatachalam I. Efficacy and safety of denosumab compared to bisphosphonates in improving bone strength in postmenopausal osteoporosis: a systematic review. *Singapore medical journal*. 2019 Jul;60(7):364–78.
 133. Chapurlat R, Papapoulos S, Brown JP, Franchimont N, Brandi ML, Czerwiński E, et al. Treatment of postmenopausal women with osteoporosis for six years with denosumab: Three-year results from the freedom extension. *Annals of the Rheumatic Disease*. 2013;71.
 134. Chapurlat R, Papapoulos S, Bone HG, Brandi ML, Brown J, Czerwinski E, et al. Long-term denosumab treatment of postmenopausal women with osteoporosis: Results from the first year extension study of the FREEDOM trial. *Arthritis and Rheumatism*. 2010;62:2157.
 135. Chavassieux P, Portero-Muzy N, Roux JP, Horlait S, Dempster DW, Wang A, et al. Reduction of Cortical Bone Turnover and Erosion Depth After 2 and 3 Years of Denosumab: Iliac Bone Histomorphometry in the FREEDOM Trial. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2019 Apr;34(4):626–31.
 136. Choi N-K, Solomon DH, Tsacogianis TN, Landon JE, Song H-J, Kim SC. Comparative safety and effectiveness of denosumab versus zoledronic acid in patients with osteoporosis: A cohort study. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2016;25:272–3.
 137. Cirstoiu C, Cirstoiu M, Secara D, Munteanu O, Bodean O. Denosumab treatment improves cortical mass and density in postmenopausal patients treated for osteoporosis. *Osteoporosis International*. 2013;24:S618.
 138. Coppola C, Agnusdei D. Effectsof teriparatideor denosumab in elderly women with severe osteoporosis and hip fractures: A 2-year retrospective, single centre, observational study. *Osteoporosis International*. 2020;31(SUPPL 1):S199.
 139. Crandall CJ, Newberry SJ, Diamant A, Lim Y-W, Gellad WF, Booth MJ, et al. Comparative effectiveness of pharmacologic treatments to prevent fractures: an updated systematic review. *Annals of internal medicine*. 2014 Nov;161(10):711–23.
 140. Cummings SR, Martin JS, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *Obstetrical and Gynecological Survey*. 2009;64(12):805–7.
 141. Cummings S, Wang A, Martin JS, McClung M, Claus C, Libanati C, et al. The effect of denosumab on bone turnover markers (BTM) in postmenopausal women with osteoporosis. *Bone*. 2010;46:S28.
 142. Cummings SR, Ferrari S, Eastell R, Gilchrist N, Jensen J-EB, McClung M, et al. Vertebral Fractures After Discontinuation of Denosumab: A Post Hoc Analysis of the Randomized Placebo-Controlled FREEDOM Trial and Its Extension. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2018 Feb;33(2):190–8.
 143. D’Silva KM, Cromer SJ, Yu EW, Fischer M, Kim SC. Risk of Incident Atrial Fibrillation With Zoledronic Acid Versus Denosumab: A Propensity Score-Matched Cohort Study. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2021 Jan;36(1):52–60.
 144. Dempster DW, Brown JP, Fahrleitner-Pammer A, Kendler D, Rizzo S, Valter I, et al. Effects of Long-Term Denosumab on Bone Histomorphometry and Mineralization in Women With Postmenopausal Osteoporosis. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2018 Jul;103(7):2498–509.
 145. Di Gregorio S, Del Rio L, Rodriguez-Tolra J, Bonel E, García M, Winzenrieth R. Comparison between different bone treatments on areal bone mineral density (aBMD) and bone microarchitectural texture as assessed by the trabecular bone score (TBS). *Bone*. 2015 Jun;75:138–43.
 146. Eastell R, Christiansen C, Grauer A, Kutilek S, Libanati C, McClung M, et al. Relationship between reduction in bone turnover markers (BTM) and change in bone mineral density (BMD) in women with postmenopausal osteoporosis treated with denosumab. *Osteoporosis International*. 2010;21:S185–6.
 147. Ebina K, Kashii M, Hirao M, Hashimoto J, Noguchi T, Koizumi K, et al. Comparison of the effects of denosumab between a native vitamin D combination and an active vitamin D combination in patients with postmenopausal

- osteoporosis. *Journal of Bone and Mineral Metabolism*. 2017;35(5):571–80.
148. Elsalrawy AHE. Comparing clinical and economic outcomes of denosumab and teriparatide medications in postmenopausal women with osteoporosis. *Osteoporosis International*. 2018;29(1):S219.
 149. Ferrari S, Butler PW, Kendler DL, Miller PD, Roux C, Wang AT, et al. Ten-year continued nonvertebral fracture (NVFX) reduction in postmenopausal osteoporosis with denosumab (DMAB) treatment. *Osteoporosis International*. 2018;29(1):S56–7.
 150. Ferrari S, Butler PW, Kendler DL, Miller PD, Roux C, Wang AT, et al. Further Nonvertebral Fracture Reduction Beyond 3 Years for Up to 10 Years of Denosumab Treatment. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2019 Aug;104(8):3450–61.
 151. Freemantle N, Diez-Perez A, Cooper C, Man H, Shepherd S, Badamgarav E, et al. Efficacy of denosumab relative to other osteoporosis therapies for prevention of fractures in postmenopausal osteoporosis: Results of an adjusted indirect and mixed treatment comparison. *Osteoporosis International*. 2010;21:S17–8.
 152. Freemantle N, Cooper C, Diez-Perez A, Gitlin M, Radcliffe H, Shepherd S, et al. Results of indirect and mixed treatment comparison of fracture efficacy for osteoporosis treatments: a meta-analysis. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2013 Jan;24(1):209–17.
 153. Galesanu C, Lisnic N, Moisii L. Denosumab significantly increases BMD compared with alendronate in postmenopausal women. *Osteoporosis International*. 2015;26(1):S150.
 154. Galesanu C, Gheorghe L, Lisnic N, Zaharia V. Denosumab vs. zoledronic acid in treatment of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporosis International*. 2017;28:S295.
 155. Galesanu C. Biological therapy or bisphosphonates in postmenopausal women with osteoporosis? *Calcified Tissue International*. 2018;102(1):S137.
 156. Galesanu C, Gheorghe L, Lisnic N, Aancute P. Bisphosphonates or biological therapy in postmenopausal women with osteoporosis? What is the best? *Osteoporosis International*. 2020;31(SUPPL 1):S394.
 157. Genant H, Radcliffe H, Libanati C, Engelke K, Zanchetta J, Høiseth A, et al. BMD and BMC improvements in hip total, trabecular, and cortical bone following denosumab treatment: QCT results from the freedom trial. *Osteoporosis International*. 2011;22:S116–7.
 158. Genant HK, Libanati C, Engelke K, Zanchetta JR, Høiseth A, Yuen CK, et al. Improvements in hip trabecular, subcortical, and cortical density and mass in postmenopausal women with osteoporosis treated with denosumab. *Bone*. 2013 Oct;56(2):482–8.
 159. Grey A, Bolland M. Effect of osteoporosis treatment on mortality. *Bone*. 2012;50:S27.
 160. Hosoi T, Matsumoto T, Sugimoto T, Miki T, Gorai I, Yoshikawa H, et al. Results of 2-year data from denosumab fracture intervention randomized placebo controlled trial (direct). *Osteoporosis International*. 2013;24(1):S177.
 161. Ishikawa K, Tani S, Tsuchiya K, Matsuoka A, Maruyama H, Emori H, et al. The effect of antiresorptive drugs on spinal instrumentation in patients with osteoporosis. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2019;34:115.
 162. Jamal SA, Ebeling PR, Ljunggren O, Stehman-Breen C, Cummings SR, McClung MR, et al. The effects of denosumab (DMAB) on bone mineral density (BMD), fracture and safety outcomes by level of renal function. *Arthritis and Rheumatism*. 2010;62:982.
 163. Jamal SA, Ljunggren O, Stehman-Breen C, Cummings S, McClung M, Goemaere S, et al. The effects of denosumab on bone mineral density (BMD) and fracture by level of renal function. *Bone*. 2010;47:S207–8.
 164. Javaid K, Judge A, Gallagher C, Vasilakis N. Assessing the impact of prescribing antiosteoporosis medication after an index fracture as part of a national clinical audit. *Osteoporosis International*. 2018;29:S646–7.
 165. Jean S, Bessette L, Ste-Marie L-G, Brown JP. Denosumab compared to other treatments to prevent or treat osteoporosis: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2015;30.
 166. Jin Y-Z, Lee JH. Effect of medications on secondary prevention of Osteoporotic Vertebral Compression Fracture: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Calcified Tissue International*. 2018;102(1):S137–8.
 167. Jones O, Lewis K. The impact of delaying denosumab injections and choice of subsequent management on fracture rate. *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease*. 2020;12:25–6.
 168. Kang T, Park SY, Suh SW, Hong JY, Lee SH. Comparison of the efficacy of denosumab and zoledronic acid in postmenopausal women. *Calcified Tissue International*. 2019;104:S163.

169. Karopoulou E, Augoulea A, Triantafyllopoulos I, Rizos D, Armeni E, Pliatsika P, et al. Comparative effects of denosumab or bisphosphonate treatment on bone mineral density and calcium metabolism in postmenopausal women. *Maturitas*. 2017;100:156.
170. Kendler D. Sustainability of anti-fracture efficacy and safety of denosumab in postmenopausal osteoporosis. *Osteoporosis International*. 2013;24:S653–4.
171. Kendler DL, Chines A, Brandi ML, Papapoulos S, Lewiecki EM, Reginster J-Y, et al. The risk of subsequent osteoporotic fractures is decreased in patients experiencing fracture while on denosumab. *Arthritis and Rheumatology*. 2016;68:428–30.
172. Kendler DL, Chines A, Brandi ML, Papapoulos S, Lewiecki EM, Reginster J-Y, et al. The risk of subsequent osteoporotic fractures is decreased in patients experiencing fracture while on denosumab: Results from the freedom and freedom extension studies. *Endocrine Reviews*. 2017;38(3).
173. Kendler DL, Chines A, Brandi ML, Papapoulos S, Lewiecki EM, Reginster J-Y, et al. The risk of subsequent osteoporotic fractures is decreased in subjects experiencing fracture while on denosumab: results from the FREEDOM and FREEDOM Extension studies. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2019 Jan;30(1):71–8.
174. Lan X, Ma H, Zhang Z, Ye D, Min J, Cai F, et al. Denosumab versus bisphosphonates for treatment of postmenopausal osteoporosis: A meta-analysis. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2019;12(9):11037–48.
175. Langdahl BL, Teglbjærg CS, Ho P-R, 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. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2015 Apr;100(4):1335–42.
176. Leder BZ, Tsai JN, Neer RM, Uihlein A V, Wallace PM, Burnett-Bowie S-AM. Response to Therapy With Teriparatide, Denosumab, or Both in Postmenopausal Women in the DATA (Denosumab and Teriparatide Administration) Study Randomized Controlled Trial. *Journal of clinical densitometry : the official journal of the International Society for Clinical Densitometry*. 2016;19(3):346–51.
177. Li FY, Chang KC, Shao SC, Lai ECC. Comparative cardiovascular events associated with denosumab versus zoledronate in the elderly: A multiinstitutional cohort study in Taiwan. *European Journal of Hospital Pharmacy*. 2021;28(SUPPL 1):A153–4.
178. Libanati C, Lin CJF, Adami S, Cosman F, Czerwiński E, De Gregório LH, et al. Relationship between total hip BMD T-score and incidence of nonvertebral fracture with up to 8 years of denosumab treatment. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2015;30.
179. Lin T, Wang C, Cai X-Z, Zhao X, Shi M-M, Ying Z-M, et al. Comparison of clinical efficacy and safety between denosumab and alendronate in postmenopausal women with osteoporosis: a meta-analysis. *International journal of clinical practice*. 2012 Apr;66(4):399–408.
180. Lippuner K, Lamy O, Theiler R, Merlin C, Pendl G, Del Ponte A, et al. Baseline patient characteristics of a prospective observational study to evaluate the care map of women with postmenopausal osteoporosis (PMO) in Switzerland (CAMPOS). *Value in Health*. 2014;17(7):A389.
181. Lou S, Lv H, Yin P, Li Z, Tang P, Wang Y. Combination therapy with parathyroid hormone analogs and antiresorptive agents for osteoporosis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2019 Jan;30(1):59–70.
182. Lv F, Cai X, Yang W, Gao L, Chen L, Wu J, et al. Denosumab or romosozumab therapy and risk of cardiovascular events in patients with primary osteoporosis: Systematic review and meta-analysis. *Bone*. 2020 Jan;130:115121.
183. Matsuno H. Assessment of Distal Radius Bone Mineral Density in Osteoporosis Patients Receiving Denosumab, Including Those with Rheumatoid Arthritis and Those Receiving Oral Glucocorticoids. *Drugs in R&D*. 2016 Dec;16(4):347–53.
184. McClung M, Bauer D, Christiansen C, Ebeling P, Grauer A, Lakatos P, et al. The effects of denosumab on fracture risk reduction related to baseline bone resorption. *Arthritis and Rheumatism*. 2009;60:593.
185. McClung M, Bone HG, Adachi JD, Boonen S, Christiansen C, Eastell R, et al. Denosumab and risk of fractures in

- subgroups of women with osteoporosis. *Arthritis and Rheumatism*. 2009;60:869.
186. McClung M, Cummings S, Yang Y-C, Vittinghoff E, Adami S, Bianchi G, et al. Relationship between increases in BMD on denosumab and reduction in fracture risk. *Arthritis and Rheumatism*. 2009;60:883.
 187. McClung MR, Lippuner K, Brandi ML, Kaufman J-M, Zanchetta JR, Krieg M-A, et al. In postmenopausal women with osteoporosis, denosumab significantly improved trabecular bone score (TBS), an index of trabecular microarchitecture. *Arthritis and Rheumatism*. 2012;64:S832.
 188. McClung MR, Lippuner K, Brandi ML, Zanchetta JR, Bone HG, Chapurlat R, et al. Effect of denosumab on trabecular bone score in postmenopausal women with osteoporosis. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2017 Oct;28(10):2967–73.
 189. Messori A, Fadda V, Maratea D, Trippoli S, Marinai C. Anti-reabsorptive agents in women with osteoporosis: determining statistical equivalence according to evidence-based methods. *Journal of endocrinological investigation*. 2014 Aug;37(8):769–73.
 190. Miedany Y El, Gaafary M El, Toth M, Hegazi MO, Aroussy N El, Hassan W, et al. Is there a potential dual effect of denosumab for treatment of osteoporosis and sarcopenia? *Clinical rheumatology*. 2021 Oct;40(10):4225–32.
 191. Muñoz AH, Di Giovanni C, Alonso LM, Del Carmen Burgos Anguita M, Ruíz MER, Del Mar Gálvez Rodríguez M, et al. Relationship between urinary calcium and treatment with anti-osteoporotic drugs. *Maturitas*. 2015;81(1):165–6.
 192. Murad MH, Drake MT, Mullan RJ, Mauck KF, Stuart LM, Lane MA, et al. Clinical review. Comparative effectiveness of drug treatments to prevent fragility fractures: a systematic review and network meta-analysis. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2012 Jun;97(6):1871–80.
 193. Nakamura T, Matsumoto T, Sugimoto T, Hosoi T, Miki T, Gorai I, et al. 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). *Journal of Bone and Mineral Research*. 2012;27.
 194. Nango N, Kubota S, Nomura K, Horiguchi Y, Chiba K, Machida M. Bone remodeling measurement by quantifying new bone formation and resorbed bone mass in calcified bones using quantitative computed tomography. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2019;34:142–3.
 195. Nevitt MC, Silverman SL, Viswanathan H, Yang Y-C, Wang A, Boonen S, et al. Impact of incident clinical vertebral fractures on back pain outcomes in postmenopausal women who participated in the FREEDOM trial. *Arthritis and Rheumatism*. 2010;62:971.
 196. Orwoll E, Teglbjærg CS, Langdahl B, Chapurlat R, Czerwinski E, Kendler DL, et al. A phase 3 study of the efficacy and safety of denosumab in men with low bone mineral density: Design of the adamo trial. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2011;26.
 197. Palacios S, Kalouche-Khalil L, Rizzoli R, Zapalowski C, Resch H, Adachi JD, et al. Treatment with denosumab reduces secondary fracture risk in women with postmenopausal osteoporosis. *Climacteric : the journal of the International Menopause Society*. 2015;18(6):805–12.
 198. Papapoulos SE. New evidence in the treatment of osteoporosis with Denosumab. *Osteoporosis International*. 2010;21:S396.
 199. Papapoulos S, McClung MR, Franchimont N, Adachi JD, Bone HG, Benhamou C-L, et al. Long-term denosumab treatment maintains low incidence of fracture in postmenopausal women ≥75 years with osteoporosis. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2012;27.
 200. Papapoulos S, Lewiecki EM, Dakin P, Wagman RB, Wang A, Daizadeh NS, et al. Safety observations with three years of denosumab exposure: Comparison between subjects who received denosumab during FREEDOM and subjects who crossed over to denosumab during the FREEDOM Extension. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2015;30.
 201. Papapoulos S, Lippuner K, Roux C, Lin CJF, Kendler DL, Lewiecki EM, et al. The effect of 8 or 5 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the FREEDOM Extension study. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2015 Dec;26(12):2773–83.
 202. Pasha P, Al Lawati S, Almohaya M, Winzenrieth R, Kendler D. Greater increase of hip trabecular VBMD by 3D

- modeling of hip DXA in patients treated with denosumab as compared to bisphosphonates. *Osteoporosis International*. 2020;31(SUPPL 1):S287–8.
203. Pedersen AB, Heide-Jørgensen U, Sørensen HT, Prieto-Alhambra D, Ehrenstein V. Comparison of Risk of Osteoporotic Fracture in Denosumab vs Alendronate Treatment within 3 Years of Initiation. *JAMA Network Open*. 2019;2(4):1–11.
 204. Petranova T, Boyanov M, Shinkov A, Petkova R, Intorcica M. Characteristics of women with postmenopausal osteoporosis (pMO) receiving denosumab (DMAB) or monthly oral bisphosphonates (obps) in bulgarian clinical practice. *Osteoporosis International*. 2016;27(SUPPL 1):S274–5.
 205. Reginster J, Bianic F, Campbell R, Martin M, Williams S, Fitzpatrick L. Abaloparatide for risk reduction of nonvertebral and vertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: A network meta-analysis. *Value in Health*. 2017;20(9):A527.
 206. Reginster J-Y, Bianic F, Campbell R, Martin M, Williams SA, Fitzpatrick LA. Abaloparatide for risk reduction of nonvertebral and vertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: An updated network metaanalysis. *Osteoporosis International*. 2018;29(1):S49.
 207. Rizzoli R, Boonen S, Bone HG, Minisola S, Wang A, Benhamou CL, et al. The effect of denosumab on vertebral fracture risk by type and subgroup: Results from the FREEDOM trial. *Osteoporosis International*. 2010;21:S357–8.
 208. Rosenberg D, Avni T, Tsvetov G, Gafter-Gvili A, Diker-Cohen T. Denosumab is not associated with risk of malignancy: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2021 Mar;32(3):413–24.
 209. Roura J, Rovira M, Socoro N, Sotoca JM. Concomitant prescription of drugs for osteoporosis and medication that increase the risk of falls. *European Journal of Hospital Pharmacy*. 2020;27(SUPPL 1):A181.
 210. Saito S, Sugo Y, Tsuburai T, Kurasawa K, Nakamura T, Yoshikata H, et al. Activated vitamin D3 formulations can be safely used as concomitant medication for prevention of denosumab-induced hypocalcemia in women with postmenopausal osteoporosis. *The journal of obstetrics and gynaecology research*. 2019 Apr;45(4):908–14.
 211. Sánchez A, Brun LR, Salerni H, Costanzo PR, Maffei L, Premrou V, et al. Densitometric response in postmenopausal osteoporosis treated with strontium ranelate or denosumab. *Actualizaciones en Osteología*. 2017;13(1):9–16.
 212. Schöb M, Malgo F, Winter EM, Papapoulos SE, Appelman-Dijkstra NM. Treatments of osteoporosis increase bone material strength index in patients with low bone mass. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2019;34:338–9.
 213. Scotland G, Waugh N, Royle P, McNamee P, Henderson R, Hollick R. Denosumab for the prevention of osteoporotic fractures in post-menopausal women: a NICE single technology appraisal. *PharmacoEconomics*. 2011 Nov;29(11):951–61.
 214. Sheedy K, Camara M, Camacho P. Comparison of the efficacy, adverse effects, and cost of zoledronic acid and denosumab in the treatment of osteoporosis. *Endocrine Practice*. 2015;21(3):275–9.
 215. Silverman S, Viswanathan HN, Yang Y-C, Wang A, Boonen S, Ragi-Eis S, et al. Impact of clinical fractures on health-related quality of life is dependent on time of assessment since fracture: results from the FREEDOM trial. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2012 Apr;23(4):1361–9.
 216. Simon JA, Recknor C, Moffett AHJ, Adachi JD, Franek E, Lewiecki EM, et al. Impact of denosumab on the peripheral skeleton of postmenopausal women with osteoporosis: bone density, mass, and strength of the radius, and wrist fracture. *Menopause (New York, NY)*. 2013 Feb;20(2):130–7.
 217. Sone T, Kon N, Gaither KW, Okubo N, Osakabe T, Nakayama Y, et al. Effects of 3-year denosumab treatment on hip structure in Japanese postmenopausal women and men with osteoporosis. *Bone Reports*. 2017;7:164–71.
 218. Sosa M, Gómez De Tejada MJ, Sosa-Cabrera N, Jodar-Gimeno E, Quesada-Gómez JM. Comparison of denosumab versus zoledronic on tbs: A head to head study. *Osteoporosis International*. 2016;27(SUPPL 1):S427.
 219. 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). *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2015 Feb;26(2):765–74.

220. Susan E. Spratt. To treat osteoporosis, Denosumab appears more effective than Zoledronate. Denosumab has the advantage in building bone density, and has fewer side effects. *DukeMedicine healthnews*. 2014 Mar;20(3):1–2.
221. Suzuki T, Nakamura Y, Kato H. Efficacy of 4-year denosumab treatment alone or in combination with teriparatide in Japanese postmenopausal osteoporotic women. *Modern rheumatology*. 2019 Jul;29(4):676–81.
222. Sutton EE, Riche DM. Denosumab, a RANK ligand inhibitor, for postmenopausal women with osteoporosis. *The Annals of pharmacotherapy*. 2012;46(7–8):1000–9.
223. Tadić I, Tasić L, Stupar N V, Ilić K, Stevanović D. New drugs for osteoporosis therapy: A review of the clinical trials phase 2 and 3. *Acta Facultatis Medicae Naissensis*. 2014;31(1):29–39.
224. Tan X, Wen F, Yang W, Xie J-Y, Ding L-L, Mo Y-X. Comparative efficacy and safety of pharmacological interventions for osteoporosis in postmenopausal women: a network meta-analysis (Chongqing, China). *Menopause (New York, NY)*. 2019 Aug;26(8):929–39.
225. Tepie MF, Cheng L-I, Dakin P, Spanger L, Stolshek B, Wagman R, et al. A retrospective cohort study assessing the incidence of non-vertebral and hip fractures in women receiving treatment for postmenopausal osteoporosis in routine clinical practice. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2015;30.
226. Tetsunaga T, Tetsunaga T, Nishida K, Tanaka M, Sugimoto Y, Takigawa T, et al. Denosumab and alendronate treatment in patients with back pain due to fresh osteoporotic vertebral fractures. *Journal of orthopaedic science : official journal of the Japanese Orthopaedic Association*. 2017 Mar;22(2):230–6.
227. Thomas T, Cheung AM, Shane E, Zanchetta JR, Kearns A, Hans D, et al. Changes in lumbar spine QCT, DXA and TBS following treatment with denosumab (DMAB), alendronate (ALN), or placebo (PBO) in postmenopausal women with low bone mass. *Osteoporosis International*. 2014;25:S123.
228. Thomas T, Cheung AM, Shane E, Zanchetta JR, Kearns A, Hans D, et al. Changes in lumbar spine QCT, DXA, and tbs in postmenopausal women with low bone mass treated with denosumab, alendronate, or placebo. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2013;28.
229. Thongprayoon C, Acharya P, Aeddula NR, Torres-Ortiz A, Bathini T, Sharma K, et al. Effects of denosumab on bone metabolism and bone mineral density in kidney transplant patients: a systematic review and meta-analysis. *Archives of osteoporosis*. 2019 Mar;14(1):35.
230. Tsai JN, Uihlein A V, Burnett-Bowie SM, Neer RM, Derrico NP, Lee H, et al. Effects of Two Years of Teriparatide, Denosumab, or Both on Bone Microarchitecture and Strength (DATA-HRpQCT study). *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2016 May;101(5):2023–30.
231. Tsai JN, Uihlein A V, Burnett-Bowie S-AM, Neer RM, Zhu Y, Derrico N, et al. Comparative effects of teriparatide, denosumab, and combination therapy on peripheral compartmental bone density, microarchitecture, and estimated strength: the DATA-HRpQCT Study. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2015 Jan;30(1):39–45.
232. Tsai J, Wallace P, Burnett-Bowie S-A, Uihlein A, Neer R, Lee H. Biochemical markers of bone turnover and the prediction of the BMD response to teriparatide, denosumab or both in postmenopausal women in the DATA study. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2015;30.
233. Tsai J, Jiang L, Lee H, Hans D, Leder B. Combination treatment with teriparatide and denosumab improves spine trabecular microarchitecture in data-switch: A randomized controlled trial. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2017;32:S110.
234. Van De Laarschot DM, McKenna MJ, Zillikens MC. Medical management of atypical femur fractures: A systematic literature review. *Osteoporosis International*. 2019;30(SUPPL 2):S424.
235. von Keyserlingk C, Hopkins R, Anastasilakis A, Toulis K, Goeree R, Tarride J-E, et al. Clinical efficacy and safety of denosumab in postmenopausal women with low bone mineral density and osteoporosis: a meta-analysis. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2011 Oct;41(2):178–86.
236. Wallace P, Uihlein A, Burnett-Bowie S-A, Neer R, Leder B. Bone mineral density response rates with teriparatide, denosumab, or both: A responder analysis of the DATA study. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2015;30.
237. Wang J, Ma T-T, Zhang Y-N, Zhang J-P, Guo J-X. Prevention of vertebral and non-vertebral fractures in postmenopausal women with anti-osteoporosis drugs: A network meta-analysis. *Chinese Journal of Tissue Engineering Research*. 2015;19(4):648–56.
238. Watts NB, Brown JP, Papapoulos S, Lewiecki EM, Kendler DL, Dakin P, et al. 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. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2017 Jul;32(7):1481–5.
239. Williams S, Weiss R, Wang Y, Cui L, Nichols H, Gernert A. Characterization of patients new to osteoporosis therapies. *Journal of Managed Care and Specialty Pharmacy*. 2019;25:S83.
 240. Wilson LM, Rebholz CM, Jirru E, Liu MC, Zhang A, Gayleard J, et al. Benefits and Harms of Osteoporosis Medications in Patients With Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Annals of internal medicine*. 2017 May;166(9):649–58.
 241. Winzenrieth R, Di Gregorio S, Bonel E, Humbert L, García M, Del Rio L. Cortical and trabecular compartments behavior in patients under bone treatments using 3D parameters obtained from DXA. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2017;32:S164.
 242. Winzenrieth R, Humbert L, Di Gregorio S, Bonel E, García M, Del Rio L. Effects of osteoporosis drug treatments on cortical and trabecular bone in the femur using DXA-based 3D modeling. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2018 Oct;29(10):2323–33.
 243. Wu C-H, Hung W-C, Chang I-L, Tsai T-T, Chang Y-F, McCloskey E V, et al. Pharmacologic intervention for prevention of fractures in osteopenic and osteoporotic postmenopausal women: Systemic review and meta-analysis. *Bone Reports*. 2020;13.
 244. Xuan S, Ma J, Liu GG. Meta-analysis of efficacy and safety of denosumab in postmenopausal osteoporosis. *Value in Health*. 2015;18(3):A153.
 245. Yanbeyi ZA, Hansen KE. Denosumab in the treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: a systematic review and meta-analysis. *Drug design, development and therapy*. 2019;13:2843–52.
 246. Yang L, Kang N, Yang J-C, Su Q-J, Liu Y-Z, Guan L, et al. Drug efficacies on bone mineral density and fracture rate for the treatment of postmenopausal osteoporosis: a network meta-analysis. *European review for medical and pharmacological sciences*. 2019 Mar;23(6):2640–68.
 247. Zebaze RM, Libanati C, McClung MR, Zanchetta JR, Kendler DL, Høiseth A, et al. Reduced hip cortical porosity upon denosumab treatment: A likely mechanism contributing to the reduction of hip fracture risk in women with osteoporosis. *Arthritis and Rheumatism*. 2013;65:S370–1.
 248. Zebaze RM, Boyd SK, Nishiyama KK, Hanley DA, Zanchetta JR, Thomas T, et al. Denosumab decreases cortical porosity in postmenopausal women with low bone mineral density. *Osteoporosis International*. 2011;22:S527.
 249. Zebaze RM, Libanati C, Austin M, Bilezikian JP, Seeman E. Denosumab reduces intracortical porosity more than alendronate in the compact-appearing cortex and outer transitional zone. *Osteoporosis International*. 2012;23:S291.
 250. Zebaze RM, Libanati C, McClung MR, Zanchetta JR, Kendler DL, Høiseth A, et al. Reduced hip cortical porosity with denosumab (DMAB) treatment in women with osteoporosis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2014;73.
 251. Zhang L, Pang Y, Shi Y, Xu M, Xu X, Zhang J, et al. Indirect comparison of teriparatide, denosumab, and oral bisphosphonates for the prevention of vertebral and nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *Menopause (New York, NY)*. 2015 Sep;22(9):1021–5.
 252. Zhu HM, Tang H, Cheng Q, He L, Li PQ, Xue QY, et al. 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. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2017;31.
 253. Zullo AR, Lee Y, Lary C, Daiello LA, Kiel DP, Berry SD. Comparative effectiveness of denosumab, teriparatide, and zoledronic acid among frail older adults: a retrospective cohort study. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2021 Mar;32(3):565–73.
 254. Anastasilakis AD, Toulis KA, Goulis DG, Polyzos SA, Delaroudis S, Giomisi A, et al. Efficacy and safety of denosumab in postmenopausal women with osteopenia or osteoporosis: a systematic review and a meta-analysis. *Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et métabolisme*. 2009 Oct;41(10):721–9.

255. Barrionuevo P, Kapoor E, Asi N, Alahdab F, Mohammed K, Benkhadra K, et al. Efficacy of Pharmacological Therapies for the Prevention of Fractures in Postmenopausal Women: A Network Meta-Analysis. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2019 May;104(5):1623–30.
256. Diker-Cohen T, Rosenberg D, Avni T, Shepshelovich D, Tsvetov G, Gafter-Gvili A. Risk for Infections During Treatment With Denosumab for Osteoporosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2020 May;105(5).
257. Ding L-L, Wen F, Wang H, Wang D-H, Liu Q, Mo Y-X, et al. 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*. 2020 May;31(5):961–71.
258. Govindarajan V, Diaz A, Perez-Roman RJ, Burks SS, Wang MY, Levi AD. Osteoporosis treatment in patients undergoing spinal fusion: a systematic review and meta-analysis. *Neurosurgical focus*. 2021 Jun;50(6):E9.
259. Gu H-F, Gu L-J, Wu Y, Zhao X-H, Zhang Q, Xu Z-R, et al. Efficacy and Safety of Denosumab in Postmenopausal Women With Osteoporosis: A Meta-Analysis. *Medicine*. 2015 Nov;94(44):e1674.
260. Hopkins RB, Goeree R, Pullenayegum E, Adachi JD, Papaioannou A, Xie F, et al. The relative efficacy of nine osteoporosis medications for reducing the rate of fractures in post-menopausal women. *BMC musculoskeletal disorders*. 2011 Sep;12:209.
261. Jin Y-Z, Lee JH, Xu B, Cho M. 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. *BMC musculoskeletal disorders*. 2019 Aug;20(1):399.
262. Lyu H, Jundi B, Xu C, Tedeschi SK, Yoshida K, Zhao S, et al. Comparison of Denosumab and Bisphosphonates in Patients With Osteoporosis: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2019 May;104(5):1753–65.
263. Nayak S, Greenspan SL. Osteoporosis Treatment Efficacy for Men: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2017 Mar;65(3):490–5.
264. Seeto AH, Abrahamsen B, Ebeling PR, Rodríguez AJ. Cardiovascular Safety of Denosumab Across Multiple Indications: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2021 Jan;36(1):24–40.
265. Silva-Fernández L, Rosario MP, Martínez-López JA, Carmona L, Loza E. Denosumab for the treatment of osteoporosis: a systematic literature review. *Reumatologia clinica*. 2013;9(1):42–52.
266. Simpson EL, Martyn-St James M, Hamilton J, Wong R, Gittoes N, Selby P, et al. Clinical effectiveness of denosumab, raloxifene, romosozumab, and teriparatide for the prevention of osteoporotic fragility fractures: A systematic review and network meta-analysis. *Bone*. 2020 Jan;130:115081.
267. Vestergaard P, Mosekilde L, Langdahl B. Fracture prevention in postmenopausal women. *BMJ clinical evidence*. 2011 May;2011.
268. Wu J, Zhang Q, Yan G, Jin X. Denosumab compared to bisphosphonates to treat postmenopausal osteoporosis: a meta-analysis. *Journal of orthopaedic surgery and research*. 2018 Aug;13(1):194.
269. Yang X-C, Deng Z-H, Wen T, Luo W, Xiao W-F, Zhao R-B, et al. Network Meta-Analysis of Pharmacological Agents for Osteoporosis Treatment and Fracture Prevention. *Cellular physiology and biochemistry : international journal of experimental cellular physiology, biochemistry, and pharmacology*. 2016;40(3–4):781–95.
270. Zhang Y, Zhang L, Li S, Sun F, Li J, Ke A, et al. Effect of denosumab, a fully human monoclonal antibody to RANKL, on bone mineral density and fractures: A meta-analysis. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2017;10(4):5931–40.
271. Zhou Z, Chen C, Zhang J, Ji X, Liu L, Zhang G, et al. Safety of denosumab in postmenopausal women with osteoporosis or low bone mineral density: a meta-analysis. *International journal of clinical and experimental pathology*. 2014;7(5):2113–22.
272. Adami S, Libanati C, Boonen S, Cummings SR, Ho P-R, Wang A, et al. Denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis does not interfere with fracture-healing: results from the FREEDOM trial. *The Journal of bone and joint surgery American volume*. 2012 Dec;94(23):2113–9.
273. Anastasilakis AD, Polyzos SA, Gkiomisi A, Saridakis ZG, Digkas D, Bisbinas I, et al. Denosumab versus zoledronic

- acid in patients previously treated with zoledronic acid. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2015 Oct;26(10):2521–7.
274. Beck TJ, Lewiecki EM, Miller PD, Felsenberg D, Liu Y, Ding B, et al. Effects of denosumab on the geometry of the proximal femur in postmenopausal women in comparison with alendronate. *Journal of clinical densitometry : the official journal of the International Society for Clinical Densitometry*. 2008;11(3):351–9.
 275. Bekker PJ, Holloway DL, Rasmussen AS, Murphy R, Martin SW, Leese PT, et al. A single-dose placebo-controlled study of AMG 162, a fully human monoclonal antibody to RANKL, in postmenopausal women. 2004. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2005 Dec;20(12):2275–82.
 276. Berry SD, Dufour AB, Trivison TG, Zhu H, Yehoshua A, Barron R, et al. Changes in bone mineral density (BMD): a longitudinal study of osteoporosis patients in the real-world setting. *Archives of osteoporosis*. 2018 Nov;13(1):124.
 277. 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. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2008 Jun;93(6):2149–57.
 278. Bone HG, Bolognese MA, Yuen CK, Kendler DL, Miller PD, Yang Y-C, et al. Effects of denosumab treatment and discontinuation on bone mineral density and bone turnover markers in postmenopausal women with low bone mass. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2011 Apr;96(4):972–80.
 279. Bone HG, Wagman RB, Brandi ML, Brown JP, Chapurlat R, Cummings SR, et al. 10 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the phase 3 randomised FREEDOM trial and open-label extension. *The lancet Diabetes & endocrinology*. 2017 Jul;5(7):513–23.
 280. Boonen S, Adachi JD, Man Z, Cummings SR, Lippuner K, Törring O, et al. Treatment with denosumab reduces the incidence of new vertebral and hip fractures in postmenopausal women at high risk. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2011 Jun;96(6):1727–36.
 281. Brown JP, Roux C, Ho PR, Bolognese MA, Hall J, Bone HG, et al. 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. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2014 Jul;25(7):1953–61.
 282. Choi N-K, Solomon DH, Tsacogianis TN, Landon JE, Song HJ, Kim SC. Comparative Safety and Effectiveness of Denosumab Versus Zoledronic Acid in Patients With Osteoporosis: A Cohort Study. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2017 Mar;32(3):611–7.
 283. Cohen SB, Dore RK, Lane NE, Ory PA, Peterfy CG, Sharp JT, et al. Denosumab treatment effects on structural damage, bone mineral density, and bone turnover in rheumatoid arthritis: a twelve-month, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II clinical trial. *Arthritis and rheumatism*. 2008 May;58(5):1299–309.
 284. Dempster DW, Zhou H, Recker RR, Brown JP, Recknor CP, Lewiecki EM, et al. Differential Effects of Teriparatide and Denosumab on Intact PTH and Bone Formation Indices: AVA Osteoporosis Study. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2016 Apr;101(4):1353–63.
 285. Eastell R, Christiansen C, Grauer A, Kutilek S, Libanati C, McClung MR, et al. Effects of denosumab on bone turnover markers in postmenopausal osteoporosis. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2011 Mar;26(3):530–7.
 286. Genant HK, Engelke K, Hanley DA, Brown JP, Omizo M, Bone HG, et al. Denosumab improves density and strength parameters as measured by QCT of the radius in postmenopausal women with low bone mineral density. *Bone*. 2010 Jul;47(1):131–9.
 287. Hsu T-W, Hsu C-N, Wang S-W, Huang C-C, Li L-C. Comparison of the Effects of Denosumab and Alendronate on Cardiovascular and Renal Outcomes in Osteoporotic Patients. Vol. 8, *Journal of Clinical Medicine*. 2019.
 288. 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. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2010 Jan;25(1):72–81.
289. Kendler DL, McClung MR, Freemantle N, Lillstol M, Moffett AH, Borenstein J, et al. Adherence, preference, and satisfaction of postmenopausal women taking denosumab or alendronate. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2011 Jun;22(6):1725–35.
 290. Kumagai Y, Hasunuma T, Padhi D. A randomized, double-blind, placebo-controlled, single-dose study to evaluate the safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of denosumab administered subcutaneously to postmenopausal Japanese women. *Bone*. 2011 Nov;49(5):1101–7.
 291. Leder BZ, Tsai JN, Uihlein A V, Burnett-Bowie S-AM, Zhu Y, Foley K, et al. Two years of Denosumab and teriparatide administration in postmenopausal women with osteoporosis (The DATA Extension Study): a randomized controlled trial. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2014 May;99(5):1694–700.
 292. 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. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2007 Dec;22(12):1832–41.
 293. McClung MR, Lewiecki EM, Cohen SB, Bolognese MA, Woodson GC, Moffett AH, et al. Denosumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *The New England journal of medicine*. 2006 Feb;354(8):821–31.
 294. McClung MR, Lewiecki EM, Geller ML, Bolognese MA, Peacock M, Weinstein RL, et al. Effect of denosumab on bone mineral density and biochemical markers of bone turnover: 8-year results of a phase 2 clinical trial. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2013 Jan;24(1):227–35.
 295. Miller PD, Bolognese MA, Lewiecki EM, McClung MR, Ding B, Austin M, et al. 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. *Bone*. 2008 Aug;43(2):222–9.
 296. Miller PD, Wagman RB, Peacock M, Lewiecki EM, Bolognese MA, Weinstein RL, et al. Effect of denosumab on bone mineral density and biochemical markers of bone turnover: six-year results of a phase 2 clinical trial. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2011 Feb;96(2):394–402.
 297. 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. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2016 Aug;101(8):3163–70.
 298. Nakamura T, Matsumoto T, Sugimoto T, Hosoi T, Miki T, Gorai I, et al. Clinical Trials Express: fracture risk reduction with denosumab in Japanese postmenopausal women and men with osteoporosis: denosumab fracture intervention randomized placebo controlled trial (DIRECT). *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2014 Jul;99(7):2599–607.
 299. Niimi R, Kono T, Nishihara A, Hasegawa M, Kono T, Sudo A. Efficacy of Switching From Teriparatide to Bisphosphonate or Denosumab: A Prospective, Randomized, Open-Label Trial. *JBMR plus*. 2018 Sep;2(5):289–94.
 300. 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. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2012 Sep;97(9):3161–9.
 301. 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. *Obstetrics and gynecology*. 2013 Jun;121(6):1291–9.
 302. Reid IR, Miller PD, Brown JP, Kendler DL, Fahrleitner-Pammer A, Valter I, et al. Effects of denosumab on bone histomorphometry: the FREEDOM and STAND studies. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2010 Oct;25(10):2256–65.
 303. Roux C, Hofbauer LC, Ho PR, Wark JD, Zillikens MC, Fahrleitner-Pammer A, et al. Denosumab compared with risedronate in postmenopausal women suboptimally adherent to alendronate therapy: efficacy and safety results

- from a randomized open-label study. *Bone*. 2014 Jan;58:48–54.
304. Samelson EJ, Miller PD, Christiansen C, Daizadeh NS, Graze L, Anthony MS, et al. RANKL inhibition with denosumab does not influence 3-year progression of aortic calcification or incidence of adverse cardiovascular events in postmenopausal women with osteoporosis and high cardiovascular risk. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2014 Feb;29(2):450–7.
305. Seeman E, Delmas PD, Hanley DA, Sellmeyer D, Cheung AM, Shane E, et al. Microarchitectural deterioration of cortical and trabecular bone: differing effects of denosumab and alendronate. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2010 Aug;25(8):1886–94.
306. Shimizu T, Arita K, Murota E, Hiratsuka S, Fujita R, Ishizu H, et al. Effects after starting or switching from bisphosphonate to romosozumab or denosumab in Japanese postmenopausal patients. *Journal of Bone and Mineral Metabolism*. 2021 Sep 13;39(5):868–75.
307. Tsai JN, Uihlein A V, Lee H, Kumbhani R, Siwila-Sackman E, McKay EA, et al. Teriparatide and denosumab, alone or combined, in women with postmenopausal osteoporosis: the DATA study randomised trial. *Lancet (London, England)*. 2013 Jul;382(9886):50–6.
308. Yusuf AA, Cummings SR, Watts NB, Feudjo MT, Sprafka JM, Zhou J, et al. Real-world effectiveness of osteoporosis therapies for fracture reduction in post-menopausal women. *Archives of osteoporosis*. 2018 Mar;13(1):33.
309. Watts NB, Roux C, Modlin JF, Brown JP, Daniels A, Jackson S, et al. Infections in postmenopausal women with osteoporosis treated with denosumab or placebo: coincidence or causal association? *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2012 Jan;23(1):327–37.
310. Zebaze RM, Libanati C, Austin M, Ghasem-Zadeh A, Hanley DA, Zanchetta JR, et al. Differing effects of denosumab and alendronate on cortical and trabecular bone. *Bone*. 2014 Feb;59:173–9.
311. Nakamura T, Matsumoto T, Sugimoto T, Shiraki M. Dose–response study of denosumab on bone mineral density and bone turnover markers in Japanese postmenopausal women with osteoporosis. *Osteoporosis International [Internet]*. 2012 Mar 17;23(3):1131–40. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00198-011-1786-8>
312. Pitale S, Thomas M, Rathi G, Deshmukh V, Kumar P, Reddy S, et al. A randomized placebo-controlled trial of the efficacy of denosumab in Indian postmenopausal women with osteoporosis. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism [Internet]*. 2015;19(1):148. Available from: <http://www.ijem.in/text.asp?2015/19/1/148/146871>
313. Koh J-M, Chung DJ, Chung Y-S, Kang M-I, Kim I-J, Min Y-K, et al. Assessment of Denosumab in Korean Postmenopausal Women with Osteoporosis: Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial with Open-Label Extension. *Yonsei Medical Journal [Internet]*. 2016;57(4):905. Available from: <https://eymj.org/DOIx.php?id=10.3349/ymj.2016.57.4.905>
314. Cummings SR, Martin JS, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR, et al. Denosumab for Prevention of Fractures in Postmenopausal Women with Osteoporosis. *New England Journal of Medicine*. 2009 Aug 20;361(8):756–65.

Análise de Custo-Efetividade

Denosumabe para o tratamento de osteoporose e doença renal crônica em estágios 4 e 5

Brasília - DF

2022

APRESENTAÇÃO

Este documento se refere à avaliação econômica de denosumabe para o tratamento de pacientes com osteoporose e doença renal crônica em estágios 4 e 5, demandada pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, do Ministério da Saúde (SCTIE/MS). Este estudo foi elaborado pela equipe de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (HAOC), com o objetivo de avaliar a custo-efetividade do denosumabe para o tratamento de pacientes com osteoporose e insuficiência renal grave, na perspectiva do SUS.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram que não possuem conflitos de interesse com a matéria.

1. INTRODUÇÃO

Essa avaliação tem por objetivo analisar a relação de custo-efetividade incremental do uso de denosumabe comparado a placebo, na perspectiva do SUS. O desenho do estudo seguiu premissas das Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde (1).

Para a análise foi elaborado um modelo econômico de custo-efetividade em Microsoft Office Excel® (Microsoft Corporation, Redmond, WA, EUA). Com a finalidade de aumentar a clareza e transparência do estudo, os principais aspectos são sumarizados conforme o *checklist CHEERS Task Force Report* (2) e apresentados no Quadro 11.

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

Antecedentes e objetivos	<p>A osteoporose é um sério problema de saúde pública. Tanto a DRC quanto a osteoporose podem evoluir subclínicamente ao longo dos anos, com insuficiência renal e fratura. A DRC e a osteoporose são doenças comuns em idosos e costumam apresentar-se simultaneamente. Os estágios 4 e 5 da DRC apresentam quantidade e qualidade óssea prejudicada que se associa com risco aumentado de fratura (3). Por exemplo, os pacientes com DRC estágio 5 possuem um risco de fratura não vertebral que é de quatro a seis vezes maior do que o risco de fratura de controles pareados por idade e gênero (4,5). As fraturas são a principal causa de morbidade e, em comparação com os pacientes com DRC sem fraturas, os pacientes com fraturas apresentam um risco múltiplo de mortalidade aumentado (6,7).</p> <p>Embora o tratamento da osteoporose em pacientes com DRC nos estágios 1 a 3 não seja diferente da população em geral, desde que não haja anormalidades bioquímicas que sugiram a presença de DRC e distúrbio mineral e ósseo, já o tratamento da osteoporose em pacientes com DRC estágios 4 e 5 continua sendo um grande desafio. A complexidade da fisiopatologia da fragilidade óssea nesses pacientes, bem como a falta de dados sobre a eficácia e segurança dos medicamentos para osteoporose em pacientes com DRC estágios 4 e 5 (8).</p> <p>As fraturas osteoporóticas impõem severos encargos físicos, psicossociais e financeiros tanto para o paciente quanto para a sociedade. As fraturas por fragilidade estão associadas a altas taxas de mortalidade, que podem ultrapassar 20% no primeiro ano após a fratura (3,9). Essas consequências devastadoras das fraturas osteoporóticas resultam em altos custos econômicos para a sociedade, uma vez que as fraturas geram despesas com tratamento médico, cirurgias, internações hospitalares e reabilitação. Esses custos tendem a aumentar com o envelhecimento da população e, conseqüentemente, maior prevalência de osteoporose e suas complicações (10).</p> <p>A evidência clínica no tratamento de pacientes com osteoporose e DRC estágio 4, o denosumabe apresentou vantagem com relação ao placebo em 36 meses de acompanhamento, aumentando a DMO colo femoral e quadril total em 5,9% (IC 95% 3,3; 8,5) e 5,9% (IC 95% 3,0; 8,7), respectivamente. Apesar de não haver diferença estatisticamente significativa entre os grupos, quanto ao risco de fratura vertebral (risco relativo, RR 0,35, intervalo de confiança de 95%, IC 95% 0,04; 3,23) e fratura não vertebral (RR 0,51, IC 95% 0,05; 5,42). Com relação a segurança, na comparação entre denosumabe e placebo não houve diferenças na incidência de eventos adversos graves, eventos adversos graves relacionados à infecção e eventos adversos cardiovasculares graves (11).</p> <p>O arsenal atual de medicamentos para osteoporose não foi desenvolvido ou adequadamente estudado em pacientes com DRC nos estágios 4 e 5, neste contexto destacamos o denosumabe, apesar de apresentar resultados discretos de eficácia e segurança, é uma opção terapêutica válida a ser considerada para os pacientes com osteoporose e DRC estágios 4 e 5 e, portanto, este estudo visa avaliar a relação de custo-efetividade do denosumabe para estes pacientes.</p>
População-alvo	Indivíduos com osteoporose e doença renal crônica grave (estágios 4 e 5)

Tipo de avaliação econômica	Custo-efetividade
Perspectiva de análise	Sistema Único de Saúde
Comparadores	Denosumabe versus placebo (co-intervenções em ambos os grupos, com suplementação de cálcio 1.000 mg / dia e de vitamina D, 400 a 800 UI / dia)
Horizonte temporal	Foi considerado o período de 10 anos
Taxa de desconto	5% para custos e efeitos
Mensuração da efetividade	Fratura evitada e Anos de vida ganho
Estimativa de recursos e custos	Custos diretos médicos (aquisição, administração, monitoramento, acompanhamento multiprofissional e admissão hospitalar relacionadas à osteoporose)
Moeda, data dos preços e conversão	BRL, R\$
Modelo escolhido	Modelo de estados transicionais do tipo cadeias de Markov
Análise de sensibilidade	Probabilística multidirecional (PSA), determinística multidirecional (OWSA) e análise de cenários

Fonte: Elaboração própria.

2. MÉTODOS

Racional da avaliação econômica

Para avaliação de denosumabe para indivíduos com osteoporose e doença renal crônica, estágios 4 e 5, foi considerada a evidência comparativa disponível e por isso apenas placebo foi considerado como comparador. Entretanto, essa consideração não deve ser vista como uma limitação do modelo, uma vez que segundo os especialistas consultados, o paciente que apresenta este perfil, de fato, não tem opção para tratamento disponível no SUS, uma vez que os medicamentos bifosfonatos possuem contraindicação de uso para esta população.

Outra consideração importante deve-se à indisponibilidade de evidência comparativa para denosumabe e placebo sobre risco de deterioração/manutenção da função renal. Dessa forma, dados de segurança não foram considerados na avaliação econômica.

Dessa forma, foi construído modelo de decisão econômica considerando a incidência de fraturas vertebrais e não vertebrais, obtidas para cada alternativa comparada, morte relacionada à fratura e morte por todas as causas, o que está em consenso com os modelos econômicos propostos para osteoporose (12).

População

O modelo considerou uma coorte hipotética de indivíduos (93% de mulheres) com osteoporose, doença renal crônica, estágio 4 e com idade média inicial de 80 anos. Isso porque essas foram as características da população incluída no estudo e, portanto, para as quais os dados de eficácia estão disponíveis (11).

Intervenção e comparadores

Denosumabe comparado a placebo, neste caso, representando a opção disponível no SUS “ausência de tratamento”. Co-intervenções em ambos os grupos, com suplementação de cálcio 1.000 mg / dia e de vitamina D, 400 a 800 UI / dia.

Recomenda-se o uso de denosumabe em injeção subcutânea única de 60 mg administrada 1 vez a cada 6 meses, ou seja, duas injeções ao ano (13). Não há duração de tratamento máxima estabelecida em bula, sendo que alguns modelos propõem uso de 5 ou 10 anos, considerando intolerância ao tratamento (12). Assim, na presente avaliação é considerada a duração de 10 anos.

Desfechos da avaliação econômica

Custos médicos diretos para 10 anos de horizonte temporal e efetividade em termos de fraturas evitadas, anos de vida ganho e respectivas razões de custo-efetividade incremental (RCEI) foram considerados os desfechos dessa análise.

Método analítico escolhido

Um modelo de estados transicionais do tipo cadeias de Markov foi escolhido para avaliação de custo-efetividade, uma vez que se trata de uma condição crônica e a evidência atual sugere diferença de eficácia (fraturas evitadas) para denosumabe em relação a placebo.

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 que para população com idade média inicial de 80 anos pode ser compreendido como um horizonte *lifetime*. Ciclos anuais foram considerados para estimativa de custos e efeitos, sendo ajustados pela taxa de desconto de 5% a cada ciclo (1).

Efeitos

Os desfechos primários novas fraturas vertebrais e não vertebrais povoaram o modelo econômico como probabilidades de transição para os estados de saúde de nova fratura.

Não foi identificada evidência para mortes relacionadas a fraturas ou mortes por todas as causas nesta população, de forma que esses dados foram imputados no modelo considerando evidência independente das alternativas terapêuticas, mas fixos para sexo e faixa etária. Assim, para mortes relacionadas a fraturas foi considerado parâmetro de excesso de mortalidade, o qual é atribuído aos 3-6 meses subsequentes à fratura (12,14), de forma que uma vez que o paciente alcança um dos estados de saúde de nova fratura, ele tem dois caminhos possíveis dentro do ciclo de 1 ano: retornar ao estado anterior ou prosseguir no modelo para morte relacionada à fratura.

Mortalidade por todas as causas foi imputada no modelo considerando tábua da vida do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) (15).

Segurança não foi considerada nas avaliações, uma vez que no PTC (material suplementar 1) foi identificada similaridade entre as opções para todos os desfechos considerados (isto é, incidência de eventos adversos, eventos adversos graves, eventos adversos graves relacionados com infecções ou eventos adversos cardiovasculares graves), bem como pela ausência de evidência comparativa sobre deterioração/manutenção da função renal.

O modelo da análise de custo-efetividade considerou seis estados de saúde, a saber: i) estado inicial (com fraturas prevalentes); 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 8).

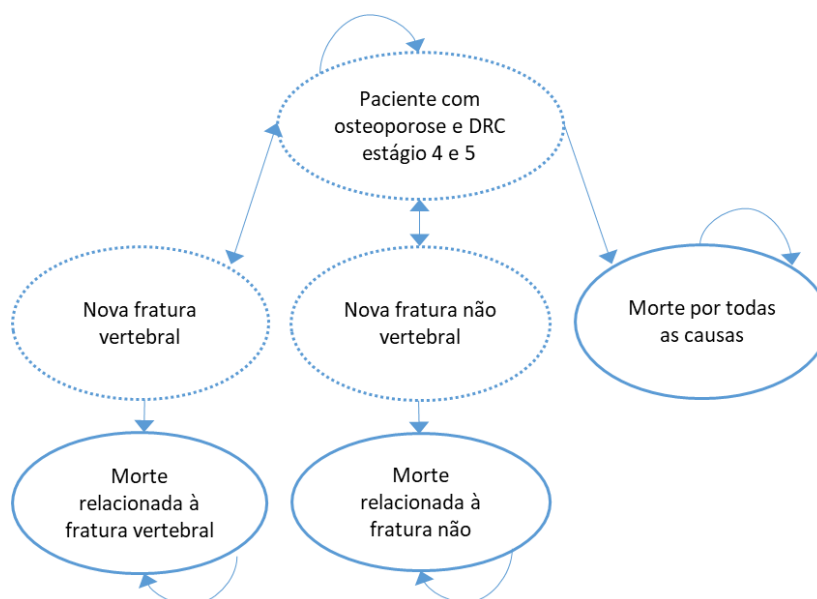


Figura 8. Modelo conceitual da avaliação de custo-efetividade e custo-utilidade.

Identificação, mensuração e valoração de custos

Foram considerados custos diretos médicos para aquisição das alternativas, monitoramento, acompanhamento multiprofissional e admissão hospitalar relacionadas à osteoporose (fraturas e morte relacionadas a fraturas) com base na maioria dos modelos econômicos consultados (12).

Preços de aquisição de denosumabe foram obtidos do Banco de Preços em Saúde (preços mínimos – caso base e preços por média ponderada e preço máximo para análises de sensibilidade), considerando compras municipais e estaduais. O custo de tratamento anual foi calculado considerando a posologia apresentada em bula (13). Demais custos foram obtidos da Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (16) e a frequência anual de utilização destes recursos foi obtida de literatura de osteoporose e resultados do modelo econômico.

Suposições do modelo

Como todo modelo econômico, foi necessário 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 do estudo identificado no PTC e, portanto, representam valores médios para a população com idade média de 80 anos. Assim, não há ajuste da eficácia em função da idade pelo desconhecimento deste comportamento;
- Mortes relacionadas a fraturas não foram identificadas. Assim, foram considerados dados da literatura de osteoporose, o que é inespecífico para a terapia;
- Decaimento de eficácia em função de não adesão não foi considerado 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.

Análises de sensibilidade

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

Para a análise de sensibilidade probabilística multidirecional foram executadas 1000 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 e proporção de utilização de recursos em saúde; e distribuição gama para preços. Custos oriundos da SIGTAP não foram variados na análise de sensibilidade, mas apenas a frequência de utilização. 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 análise de sensibilidade determinística 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. (17).

Para análises de sensibilidade determinísticas unidirecional (cenários) foram consideradas variações dos preços de denosumabe. Entretanto, para manter a objetividade e clareza deste relato, são apresentados resultados apenas do caso-base. Demais resultados estão disponíveis mediante consulta ao modelo ou pesquisador.

Validação

Seguindo diretrizes de boas práticas de modelagem (18,19), 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 não foi possível devido à ausência de estudos de custo-efetividade publicados para a mesma população e alternativas terapêuticas.

3. RESULTADOS

Parâmetros de entrada (*inputs*) dos modelos de custo-efetividade e custo-utilidade

Foi estimada a razão de custo-efetividade para o denosumabe e a razão incremental de custo-efetividade (RICE). Esta última determinada pela diferença tanto dos custos quanto da efetividade das alternativas avaliadas neste estudo, representada na seguinte fórmula: $RICE = (C1 - C2) / (E1 - E2)$. Sendo: C1 = Custos no cenário com uso de denosumabe; C2 = Custos no cenário com uso de placebo; E1 = Efetividade no cenário com uso de denosumabe e E2 = Efetividade no cenário com uso de placebo.

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 (Tabela 10).

Tabela 10. Probabilidades de transição.

Alternativa	Probabilidade de transição		Distribuição	Fonte
	Estado inicial → nova fratura vertebral	Estado inicial → nova fratura não vertebral		
Denosumabe	0,009	0,008	Beta	Jamal, 2011 (11)
Placebo	0,024	0,015	Beta	Jamal, 2011 (11)

Fonte: Elaboração própria.

Os resultados de custos são apresentados na

Tabela **11**. Foram considerados preços de aquisição mínimos identificados na BPS para compras estatais e municipais de 30/01/2020 a 30/07/2021.

Tabela 11. Custeio.

Parâmetro						
Aquisição	Preço unidade posológica	Quantidade anual	Distribuição para PSA	Custo anual	Distribuição para PSA	Fonte
Denosumabe	R\$ 578,00	2 injeções	Não incluído em PSA	R\$ 1.156,00	Gama	Bula (13) e BPS (20)
Administração	Procedimento	Quantidade anual		Custo		Fonte
Denosumabe	Autoadministração	2	Não incluído em PSA	R\$ 0	Não incluído em PSA	Suposição
Acompanhamento	Procedimento	Quantidade anual		Custo		Fonte
Atendimento em geriatria	03.01.09.001-7 - Atendimento em geriatria (1 TURNO)	1	Gama	R\$ 21,98	Não incluído em PSA	SIGTAP (16) e Davis et al. (12)
Densitometria óssea	02.04.06.002-8 - Densitometria óssea duo-energética de coluna	0,5	Gama	R\$ 55,10	Não incluído em PSA	SIGTAP (16) e Davis et al. (12)
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 (16) e Davis et al. (12)
Atendimento multiprofissional ^a	03.01.01.004-8 - Consulta de profissionais de nível superior na atenção especializada (exceto médico)	10%	Beta	R\$ 6,30	Não incluído em PSA	SIGTAP (16) e Davis et al. (12)
Consulta médica com especialista ^b	03.01.01.007-2 - Consulta médica em atenção especializada	17%	Beta	R\$ 10,00	Não incluído em PSA	SIGTAP (16) e Davis et al. (12)
Internação hospitalar (União, Estados e Municípios)	5,7 dias em média	23%	Beta	R\$ 1.411,24	Não incluído em PSA	TabNet (21) e Davis et al. (12)
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 (16) e Davis et al. (12)
	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 (16) e Davis et al. (12)

Atendimento multiprofissional^a	03.01.01.004-8 - Consulta de profissionais de nível superior na atenção especializada (exceto médico)	0,5%	Beta	R\$ 6,30	Não incluído em PSA	SIGTAP (16) e Davis et al. (12)
Consulta médica com especialista^b	03.01.01.007-2 - Consulta médica em atenção especializada	1%	Beta	R\$ 10,00	Não incluído em PSA	SIGTAP (16) e Davis et al. (12)
Internação hospitalar (União, Estados e Municípios)^c	5,7 dias em média	82%	Beta	R\$ 1.411,24	Não incluído em PSA	TabNet (21) e Davis et al. (12)
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 (16) e suposição
Internação hospitalar (União, Estados e Municípios)	5,3 dias em média	100%	Beta	R\$ 1.298,34	Não incluído em PSA	TabNet (21) e Davis et al. (12)
Custo total ponderado			Não aplicável	R\$ 1.309,34	Não aplicável	

Fonte: Elaboração própria.

a - Nutricionista, fisioterapeuta, psicólogo e preparador físico; b - Ginecologista, endocrinologista, reumatologista e ortopedista; c – Custos com órteses e próteses embutido na AIH.

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. Nesta análise denosumabe apresentou custos incrementais de R\$ 6,6 mil para um benefício modesto em termos de fraturas evitadas (0,12) e pouco significativo para anos de vida ganho (0,002).

Tabela 12. Custos, desfechos e RCEI por paciente.

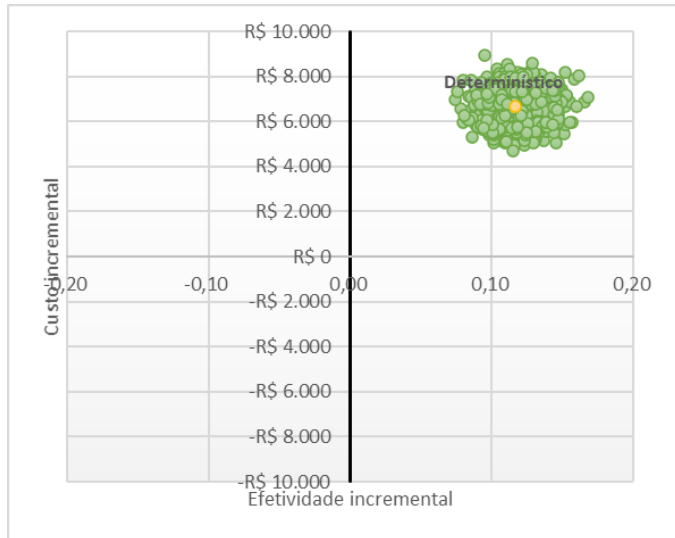
Comparadores	Custos	Fratura	RCEI por fratura evitada	Anos de vida	RCEI por ano de vida ganho
Denosumabe	R\$ 7.500	0,093	R\$ 57.074	7,282	R\$ 3.023.649
Ausência de tratamento / placebo	R\$ 857	0,209	-	7,280	-

RCEI: relação de custo-efetividade incremental.

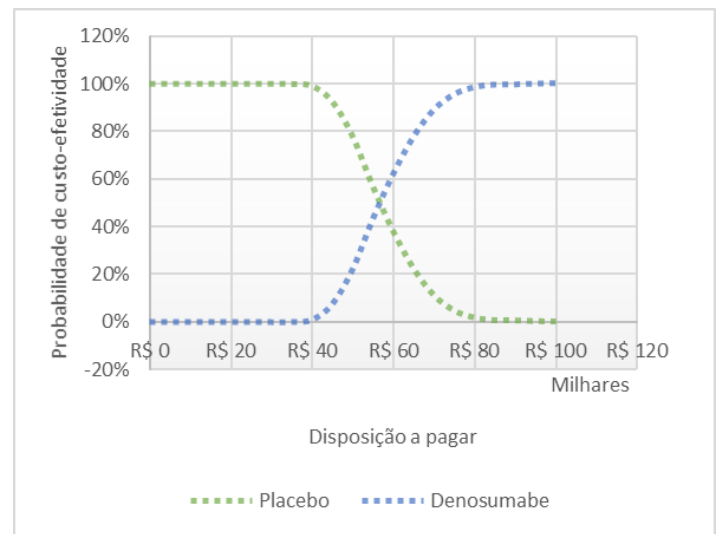
Resultados das análises de sensibilidade probabilística

Levando em consideração as incertezas dos valores inseridos no modelo, realizou-se a análise de sensibilidade probabilística. Na Figura 9 são representados os planos de custo-efetividade incrementais, mostrando pouca ou nenhuma incerteza nos benefícios e nos custos incrementais, uma vez que as simulações situadas nos quadrantes superiores ao 0 (eixo y) indicam que denosumabe é mais caro que placebo (100% das simulações), enquanto as simulações situadas nos quadrantes à direita do 0 (eixo x) indicam que denosumabe é mais benéfico que placebo para os desfechos avaliados. Assim, denosumabe é melhor que placebo em 100% das simulações para fratura evitada e anos de vida ganho (Figura 9). As análises de sensibilidade corroboram a análise determinística, sugerindo que há 0% de probabilidade de denosumabe ser custo-efetivo para um limiar de 0,7 ou 1,0 PIB per capita para fratura evitada e anos de vida ganho (Figura 9).

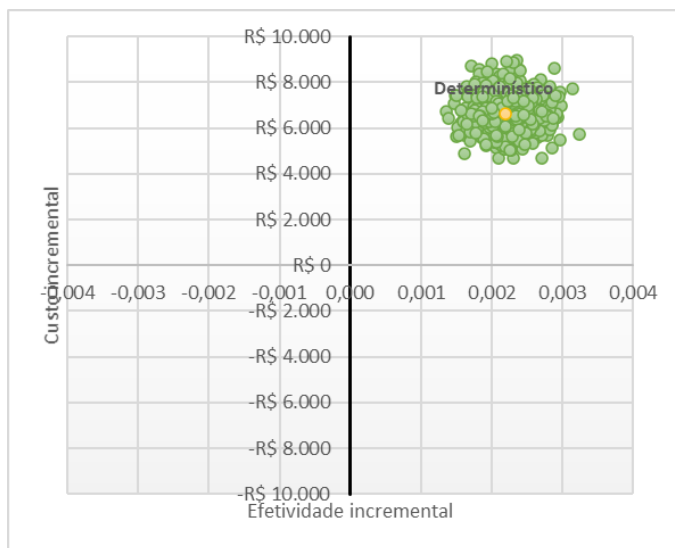
a) Fratura evitada (denosumabe vs placebo)



c) Fratura evitada (denosumabe vs placebo)



b) Anos de vida ganho (teriparatida vs alendronato)



d) Anos de vida ganho (teriparatida vs alendronato)

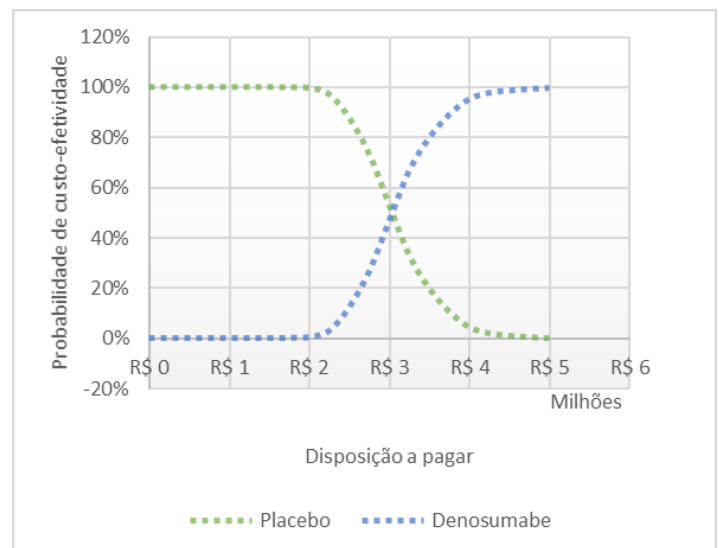


Figura 9. Representações considerando análises de sensibilidade probabilísticas: a) plano de custo-efetividade incremental para fratura evitada; b) plano de custo-efetividade incremental para ano de vida ganho; c) curva de aceitabilidade de custo-efetividade para fratura evitada; d) curva de aceitabilidade de custo-efetividade para ano de vida ganho.

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 10, representados pela probabilidade de fratura vertebral de placebo, preço de denosumabe e probabilidade de fratura não vertebral de placebo. Apesar da incerteza, em qualquer um dos extremos denosumabe não é custo-efetivo (eficiente) considerando limiares de custo-efetividade de 0,7 ou 1,0 PIB per capita, já que a RCEI variou de R\$ 51.279 a R\$ 64.078 para fratura evitada e de R\$ 2.716.659 a R\$ 3.333.819 para ano de vida ganho.

Resultados das análises de sensibilidade determinística unidirecional (cenários)

Como esperado, em nenhuma das análises de cenários em que o preço de denosumabe foi modificado, denosumabe apresentou resultados mais favoráveis aos identificados no caso-base uma vez que nos cenários alternativos foram considerados preços maiores aos considerados no caso-base (isto é, preço por média ponderada e preço máximo). Resultados não são apresentados para manter a objetividade do relatório, mas podem ser consultados no modelo matemático ou solicitados aos pesquisadores.

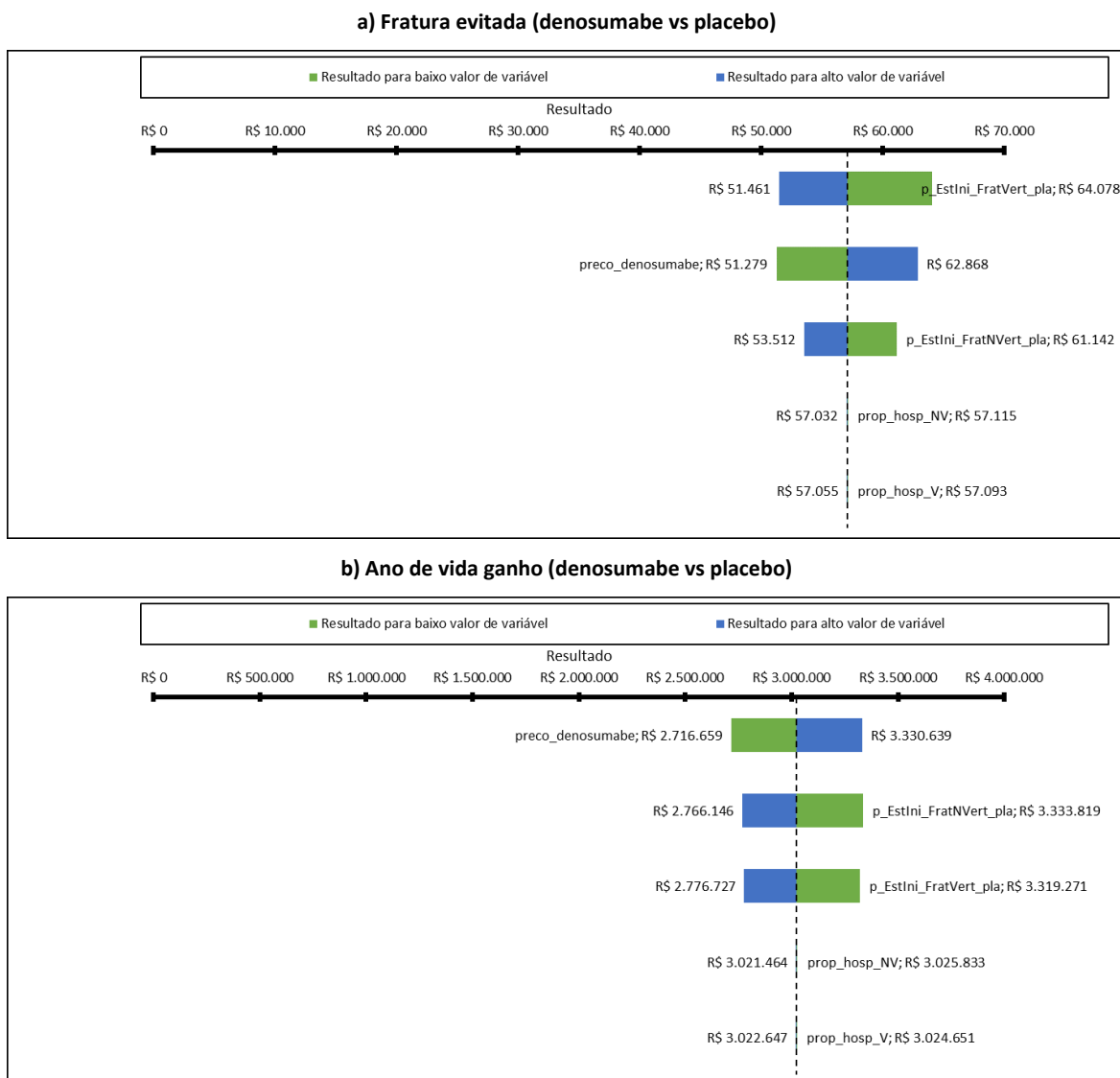


Figura 10. Análise de sensibilidade determinística multidirecional da RCEI, considerando $\pm 10\%$ para parâmetros.

4. CONCLUSÕES DA AVALIAÇÃO ECONÔMICA

O uso de denosumabe parece resultar em benefício clínico modesto na comparação com placebo, mediante incremento grande de custos. Entretanto, a análise de eficiência mais favorável foi para o desfecho fratura evitada comparado ao desfecho anos de vida ganho, sugerindo que o uso de denosumabe para essa população (80 anos de idade em média) pouco influencia na expectativa de vida.

Esta avaliação econômica apresenta algumas limitações: i) impossibilidade de identificar a eficiência dos tratamentos, considerando *switch*; ii) ausência de ajuste da eficácia em função da idade; iii) ausência de uma análise de custo-utilidade pela ausência de parâmetros de utilidade para população brasileira ou minimamente idosos com osteoporose e doença renal crônica; iv) estimativas de proporção de utilização de recursos foram obtidas de estudos internacionais pela ausência destes dados para o Brasil.

5. REFERÊNCIAS

1. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Diretrizes Metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. 2ª edição. Brasília; 2014.
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. Evenepoel P, Cunningham J, Ferrari S, Haarhaus M, Javaid MK, Lafage-Proust M-H, et al. European Consensus Statement on the diagnosis and management of osteoporosis in chronic kidney disease stages G4–G5D. *Nephrol Dial Transplant* [Internet]. 2021 Jan 1;36(1):42–59. Available from: <https://academic.oup.com/ndt/article/36/1/42/5938134>
4. Jadoul M, Albert JM, Akiba T, Akizawa T, Arab L, Bragg-Gresham JL, et al. Incidence and risk factors for hip or other bone fractures among hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Kidney Int* [Internet]. 2006 Oct;70(7):1358–66. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0085253815521273>
5. Rodriguez Garcia M, Naves Diaz M, Cannata Andia JB. Bone metabolism, vascular calcifications and mortality: associations beyond mere coincidence. *J Nephrol* [Internet]. 18(4):458–63. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16245255>
6. Tentori F, McCullough K, Kilpatrick RD, Bradbury BD, Robinson BM, Kerr PG, et al. High rates of death and hospitalization follow bone fracture among hemodialysis patients. *Kidney Int* [Internet]. 2014 Jan;85(1):166–73. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0085253815561425>
7. Naves M, Diaz-Lopez JB, Gomez C, Rodriguez-Rebollar A, Rodriguez-Garcia M, Cannata-Andea JB. The effect of vertebral fracture as a risk factor for osteoporotic fracture and mortality in a Spanish population. *Osteoporos Int* [Internet]. 2003 Jun 1;14(6):520–4. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00198-003-1405-4>
8. Wilson LM, Rebolz CM, Jirru E, Liu MC, Zhang A, Gayleard J, et al. Benefits and Harms of Osteoporosis Medications in Patients With Chronic Kidney Disease. *Ann Intern Med* [Internet]. 2017 May 2;166(9):649. Available from: <http://annals.org/article.aspx?doi=10.7326/M16-2752>
9. Hannan EL, Magaziner J, Wang JJ, Eastwood EA, Silberzweig SB, Gilbert M, et al. Mortality and Locomotion 6 Months After Hospitalization for Hip Fracture. *JAMA* [Internet]. 2001 Jun 6;285(21):2736. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.285.21.2736>

10. 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* [Internet]. 2013 Dec 11;8(1–2):136. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11657-013-0136-1>
11. Jamal SA, Ljunggren Ö, Stehman-Breen C, Cummings SR, McClung MR, Goemaere S, et al. Effects of denosumab on fracture and bone mineral density by level of kidney function. *J Bone Miner Res* [Internet]. 2011 Aug;26(8):1829–35. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jbmr.403>
12. 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)*. 2020 Jun;24(29):1–314.
13. Amgen Biotecnologia do Brasil Ltda. Prolia® (denosumabe). Taboão da Serra; 2021. p. 16.
14. 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)*. 2002;6(29).
15. IBGE. Tábuas Completas de Mortalidade 2019. Tábua completa de mortalidade. 2019.
16. Ministério da Saúde. SIGTAP - Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS. Datasus. 2021.
17. 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*. 2020 Nov;38(11):1237–45.
18. 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.
19. 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.
20. BRASIL. Ministério da Saúde. Banco de Preços - BPS.
21. DATASUS - Departamento de Informática do SUS. Informações de saúde (TABNET).

Análise Impacto Orçamentário

Denosumabe para o tratamento de osteoporose e doença renal crônica em estágios 4 e 5

APRESENTAÇÃO

Este relatório se refere à avaliação de incorporação de denosumabe para o tratamento de indivíduos com osteoporose e doença renal crônica em estágios 4 e 5 no SUS, demandada Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, do Ministério da Saúde (SCTIE/MS). A presente análise de impacto orçamentário foi elaborada por colaboradores da Secretaria-Executiva da Conitec, como parte da conduta de atualização do PCDT da Osteoporose, com o objetivo de estimar o impacto orçamentário da incorporação do denosumabe para o tratamento de osteoporose no SUS.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram que não possuem conflitos de interesse com a matéria.

1. INTRODUÇÃO

Essa seção descreve a estimativa de impacto orçamentário da incorporação de denosumabe como alternativa de tratamento de indivíduos com osteoporose e doença renal crônica (DRC) em estágios 4 e 5 (TFG < 30) no âmbito do SUS, sendo considerado como comparador a ausência de tratamento (caso-base) ou ausência de tratamento, calcitonina, pamidronato e estrogênios conjugados que são as opções sem a contraindicação de tratamento de pacientes com DRC no PCDT de osteoporose vigente. O desenho do estudo seguiu premissas das Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde (1).

Para a análise foi elaborado um modelo do tipo planilha eletrônica em Microsoft Office Excel® (Microsoft Corporation, Redmond, WA, EUA). Com a finalidade de aumentar a clareza e transparência do estudo, os principais aspectos são sumarizados conforme o *checklist CHEERS Task Force Report* (2) (Quadro 11).

Quadro 12. Características da avaliação econômica (caso-base).

População-alvo	Indivíduos com osteoporose e doença renal crônica em estágio 4 e 5
Perspectiva de análise	Sistema Único de Saúde
Comparação	Denosumabe (em avaliação para incorporação) Ausência de tratamento Calcitonina Pamidronato (disponível no SUS, porém com histórico de desabastecimento) Estrogênios conjugados Todos os comparadores com suplementação de cálcio e vitamina D
Horizonte temporal	5 anos
Taxa de desconto	Não aplicável, como preconizado para análises de impacto orçamentário
Estimativa de custos	Custos diretos médicos (aquisição, administração, monitoramento, acompanhamento multiprofissional e admissão hospitalar relacionadas à osteoporose)
Moeda	BRL, R\$
Modelo escolhido	Planilha eletrônica
Análise de sensibilidade	Determinística multidirecional (OWSA) e determinística unidirecional.

Fonte: Elaboração própria.

2. MÉTODOS

População

Na análise principal, foi identificado o número de usuários do componente especializado da assistência farmacêutica com osteoporose através do Sabeis (3), sem restrição para medicamento. Considerando números de quando alendronato pertencia ao componente especializado (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 de alendronato, foram estimados cenários em que a população do Sabeis foi somada à população que trata osteoporose apenas via componente básico. Essa soma está sujeita à incerteza, uma vez que pacientes que utilizam o componente especializado

para osteoporose podem simultaneamente adquirir alendronato. Nestes cenários foi identificado que, em média 2,40% das mulheres idosas (população IBGE) apresentavam osteoporose e utilizavam o SUS via componente básico ou especializado de assistência farmacêutica. 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 doença renal crônica em estágios 4 e 5 foram considerados dados da literatura, a saber: 24% de prevalência de DRC entre indivíduos com osteoporose (6) e 6,4% de prevalência de estágios 4 e 5 entre indivíduos com DRC (7). O racional para definição da população elegível é apresentado na figura abaixo.

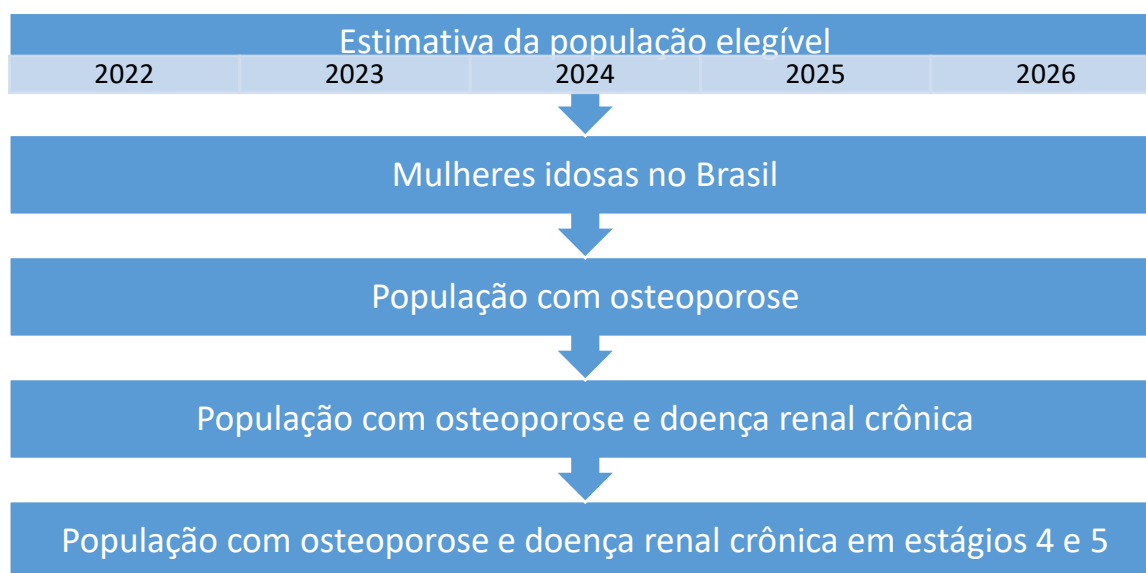


Figura 11. Estimativa da população elegível para 2022-2026 (caso-base).

A taxa de difusão (ou *market share*) representa a proporção de pacientes que efetivamente teria acesso à tecnologia dentro a população elegível. Uma vez que a análise considera denosumabe como alternativa aos tratamentos disponíveis no SUS, em nenhum cenário foi considerado que em cinco anos 100% da população elegível utilizaria denosumabe. Além disso, foram considerados dois cenários de *market share para cenário atual e para cenário proposto*: i) cenários em que o único comparador disponível é “ausência de tratamento” (opinião de especialista); e ii) cenários em que os comparadores são “ausência de tratamento”, calcitonina, pamidronato e estrogênios conjugados (opinião de especialista e PCDT) (

Tabela 13).

Tabela 13. Taxas de difusão adotadas na análise de impacto orçamentário para tecnologias em avaliação e disponíveis no SUS.

Cenários/opções terapêuticas	2022	2023	2024	2025	2026
Cenário Atual 1					
Denosumabe	0%	0%	0%	0%	0%
Ausência de tratamento / placebo	100%	100%	100%	100%	100%
Calcitonina	0%	0%	0%	0%	0%
Pamidronato	0%	0%	0%	0%	0%
Estrogênio conjugado	0%	0%	0%	0%	0%
	100%	100%	100%	100%	100%
Cenário Proposto 1					
Denosumabe	20%	40%	60%	80%	80%
Ausência de tratamento / placebo	80%	60%	40%	20%	20%
Calcitonina	0%	0%	0%	0%	0%
Pamidronato	0%	0%	0%	0%	0%
Estrogênio conjugado	0%	0%	0%	0%	0%
	100%	100%	100%	100%	100%
Cenário Atual 2					
Denosumabe	0%	0%	0%	0%	0%
Ausência de tratamento / placebo	60%	60%	60%	60%	60%
Calcitonina	30%	30%	30%	30%	30%
Pamidronato	8%	8%	8%	8%	8%
Estrogênio conjugado	2%	2%	2%	2%	2%
	100%	100%	100%	100%	100%
Cenário Proposto 2					
Denosumabe	26%	38%	49%	60%	60%
Ausência de tratamento / placebo	40%	35%	30%	25%	25%
Calcitonina	25%	20%	15%	10%	10%
Pamidronato	7%	5%	5%	4%	4%
Estrogênio conjugado	2%	2%	1%	1%	1%
	100%	100%	100%	100%	100%

Fonte: Elaboração própria.

Identificação, mensuração e valoração de custos

A análise principal considera estimativa conduzida na perspectiva do SUS, considerando apenas os custos diretos com a aquisição e administração das tecnologias, em horizonte temporal de cinco anos (2022 a 2026). Mediante consulta ao modelo ou solicitação aos pesquisadores é possível conhecer estimativas em que são considerados outros custos médicos diretos (consultas, fraturas, internações, morte etc.).

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;
- Adesão ou descontinuação de tratamentos não são consideradas no modelo.

Análise de sensibilidade

Foram realizadas análises de sensibilidade determinísticas 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).

As mesmas variáveis incluídas em PSA da avaliação econômica foram também consideradas em análise de sensibilidade determinística multidirecional com variação de $\pm 10\%$ para valores de entrada – percentual que pode ser otimizado. Para análises de sensibilidade determinísticas unidirecionais (cenários alternativos) foram consideradas variações de preço, população estimada por demanda epidemiológica e suposição de cobertura apenas para população usuária exclusivamente do SUS. Entretanto, para manter a objetividade deste relato, são apresentados resultados apenas do caso-base e demais resultados estão disponíveis mediante consulta ao modelo ou pesquisador.

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.

3. RESULTADOS

Parâmetros de entrada (*inputs*) do modelo de impacto orçamentário

O fluxograma de identificação da população elegível é apresentado resumidamente na figura 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 (93%) dos indivíduos com osteoporose e doença renal crônica em estágios 4 e 5 apresenta esse perfil (11).

Estimativa da população elegível						Fonte
2022	2023	2024	2025	2026		
Mulheres idosas no Brasil						
8.521.983	8.891.246	9.277.216	9.679.262	10.096.926	IBGE	
População com osteoporose						
205.990	214.915	224.245	233.963	244.058	2,4% da população IBGE (SABEIS + BNAFAR)	
População com osteoporose e doença renal crônica						
49.437	51.580	53.819	56.151	58.574	24% da população com osteoporose (Fonte: Komaroff 2003)	
População com osteoporose e doença renal crônica em estágios 4 e 5						
3.164	3.301	3.344	3.594	3.749	6,4% da população com DRC (Fonte: Bastos 2009)	

Figura 12. Estimativa da população elegível para 2022-2026 (caso-base obtido pela combinação de demanda epidemiológica e demanda aferida).

Os custos considerados na análise são apresentados na tabela abaixo.

Tabela 14. Custeio.

Parâmetro				
Aquisição	Preço unidade posológica	Quantidade anual	Custo anual	Fonte
Denosumabe	R\$ 578,00	2 injeções	R\$ 1.156,00	Bula (12) e BPS (13)
Calcitonina	R\$ 6,36 (14 doses)	26 frascos	R\$ 165,36	Bula e BPS (13)
Pamidronato	R\$ 78,15 (2 doses)	2 frascos	R\$ 156,30	Bula e BPS (13)
Estrogênios conjugados	R\$ 0,81	365 comprimidos	R\$ 295,65	Bula e BPS (13)
Administração	Procedimento	Quantidade anual	Custo anual	Fonte
Denosumabe	Autoadministração	2	R\$ 0	Suposição
Calcitonina	Autoadministração	365	R\$ 0	Suposição
Pamidronato	03.01.10.001-2 - Administração de medicamentos na atenção especializada+03.01.09.001-7 - Atendimento em geriatria (1 TURNO)	4	R\$ 113,12	SIGTAP (14)
Estrogênios conjugados	Autoadministração	365	R\$ 0	Suposição

Fonte: Elaboração própria.

Resultados determinísticos do caso-base

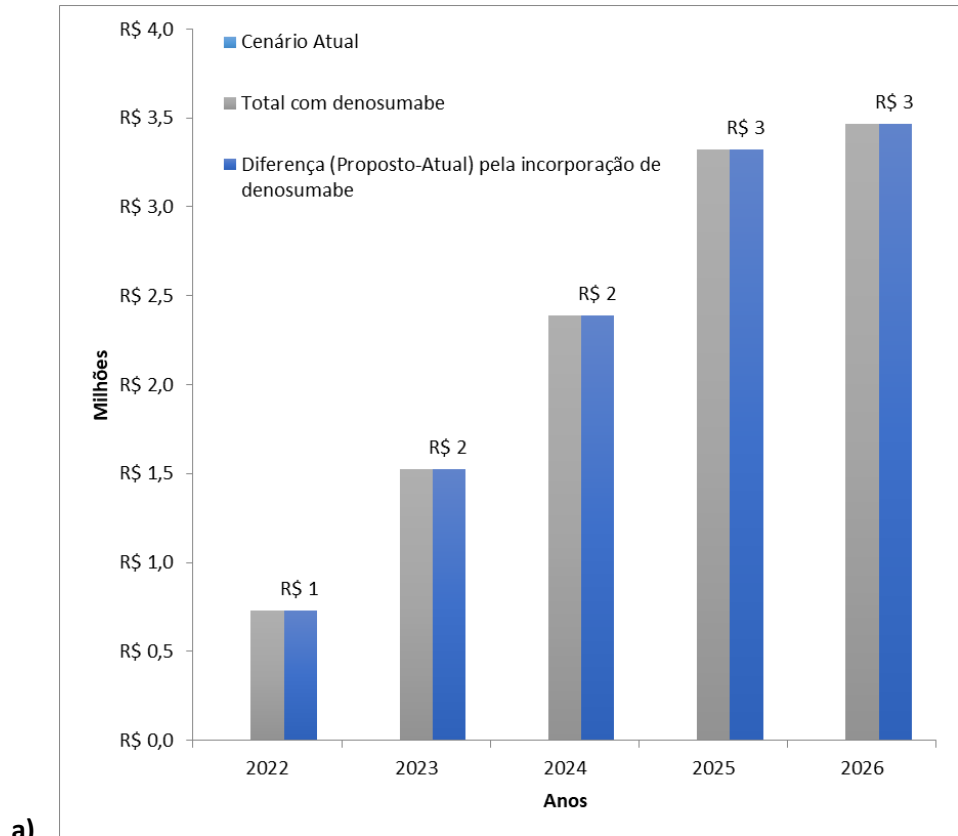
Corroborando com os achados da avaliação econômica, a incorporação de denosumabe levaria a incremento do orçamento do SUS. O impacto orçamentário, ao longo de cinco anos, da incorporação de denosumabe seria de R\$

11.437.233,00 no cenário em que considera como comparador apenas “ausência de tratamento” e como custos apenas os custos de aquisição e de R\$ 8.903.086,00 no cenário em que considera como comparador “ausência de tratamento”, calcitonina, pamidronato e estrogênio conjugado. Resultados em detalhes podem ser consultados na **Tabela 15** e **Figura 13** abaixo.

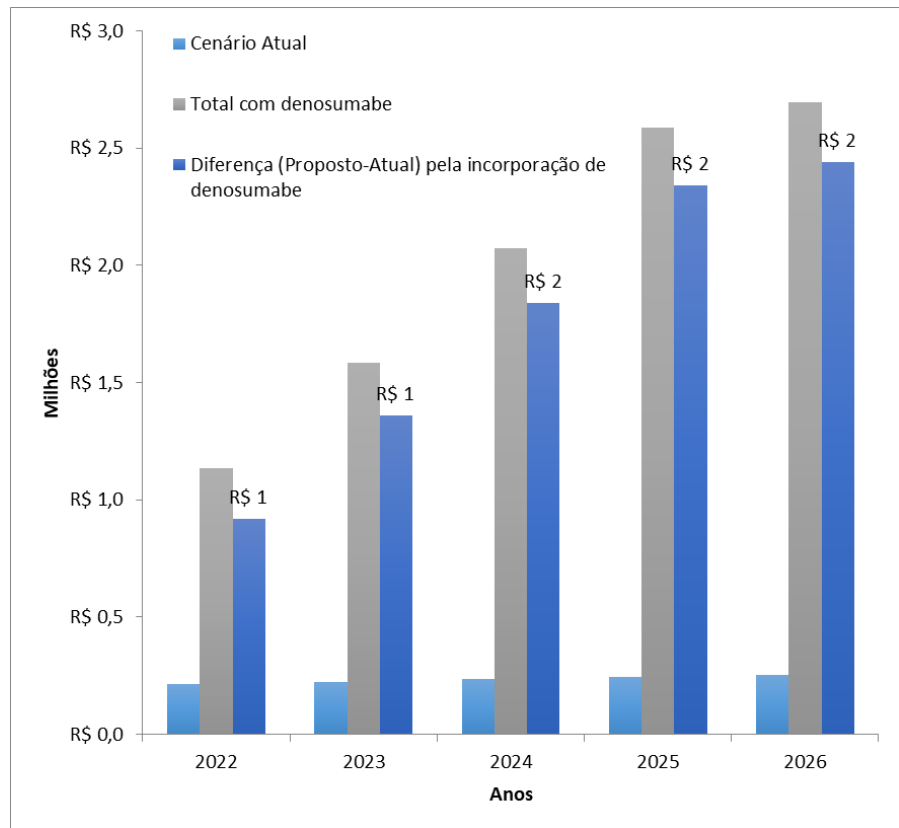
Tabela 15. Impacto orçamentário anual, considerando somente custos de aquisição e administração.

Considerando somente custos de aquisição					
CENÁRIO ATUAL 1	2022	2023	2024	2025	2026
Denosumabe	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0
Ausência de tratamento / placebo	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0
Calcitonina	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0
Pamidronato	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0
Estrogênio conjugado	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0
TOTAL	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0
CENÁRIO PROPOSTO 1					
Denosumabe	R\$ 731.517	R\$ 1.526.427	R\$ 2.389.034	R\$ 3.323.424	R\$ 3.466.831
Ausência de tratamento / placebo	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0
Calcitonina	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0
Pamidronato	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0
Estrogênio conjugado	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0
Total com denosumabe	R\$ 731.517	R\$ 1.526.427	R\$ 2.389.034	R\$ 3.323.424	R\$ 3.466.831
Diferença (Proposto-Atual) pela incorporação de denosumabe	R\$ 731.517	R\$ 1.526.427	R\$ 2.389.034	R\$ 3.323.424	R\$ 3.466.831
CENÁRIO ATUAL 2	2022	2023	2024	2025	2026
Denosumabe	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0
Ausência de tratamento / placebo	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0
Calcitonina	R\$ 156.960	R\$ 163.761	R\$ 170.870	R\$ 178.275	R\$ 185.967
Pamidronato	R\$ 39.563	R\$ 41.277	R\$ 43.069	R\$ 44.935	R\$ 46.874
Estrogênio conjugado	R\$ 18.478	R\$ 19.278	R\$ 20.115	R\$ 20.987	R\$ 21.893
TOTAL	R\$ 215.000	R\$ 224.316	R\$ 234.054	R\$ 244.197	R\$ 254.734
CENÁRIO PROPOSTO 2					
Denosumabe	R\$ 950.971	R\$ 1.431.026	R\$ 1.951.045	R\$ 2.492.568	R\$ 2.600.123
Ausência de tratamento / placebo	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0
Calcitonina	R\$ 130.800	R\$ 109.174	R\$ 85.435	R\$ 59.425	R\$ 61.989
Pamidronato	R\$ 34.617	R\$ 30.958	R\$ 26.918	R\$ 22.468	R\$ 23.437
Estrogênio conjugado	R\$ 18.478	R\$ 14.459	R\$ 10.058	R\$ 10.494	R\$ 10.946
Total com denosumabe	R\$ 1.134.866	R\$ 1.585.616	R\$ 2.073.455	R\$ 2.584.954	R\$ 2.696.496
Diferença (Proposto-Atual) pela incorporação de denosumabe	R\$ 919.866	R\$ 1.361.300	R\$ 1.839.401	R\$ 2.340.757	R\$ 2.441.761

Fonte: Elaboração própria.



a)



b)

Figura 13. Impacto orçamentário da incorporação de denosumabe considerando a) ‘ausência de tratamento’ como comparador; b) ‘ausência de tratamento’, calcitonina, pamidronato e estrogênio conjugado como comparadores.

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 14** abaixo. As variáveis que mais influenciaram o impacto orçamentário foram a prevalência de pacientes com DRC dentre aqueles com osteoporose, a prevalência de pacientes em estágios 4 e 5 dentre aqueles com DRC, a proporção de pacientes com osteoporose dentre a população geral e o preço de denosumabe. Entretanto, em qualquer um dos extremos foi identificado que as terapias promoveriam aumento dos gastos ao longo de cinco anos, variando de R\$ 10,3 a R\$ 12,6 milhões para o cenário em que apenas ‘ausência de tratamento’ é considerado comparador e de R\$ 8,0 a R\$ 9,9 milhões para o cenário em que ‘ausência de tratamento’, calcitonina, pamidronato e estrogênios conjugados são comparadores.

Resultados das análises de cenários alternativos, com variação de parâmetros que extrapolam a variação de 10% da representação de Tornado, não são apresentados, mas podem ser consultadas no modelo ou com os pesquisadores.

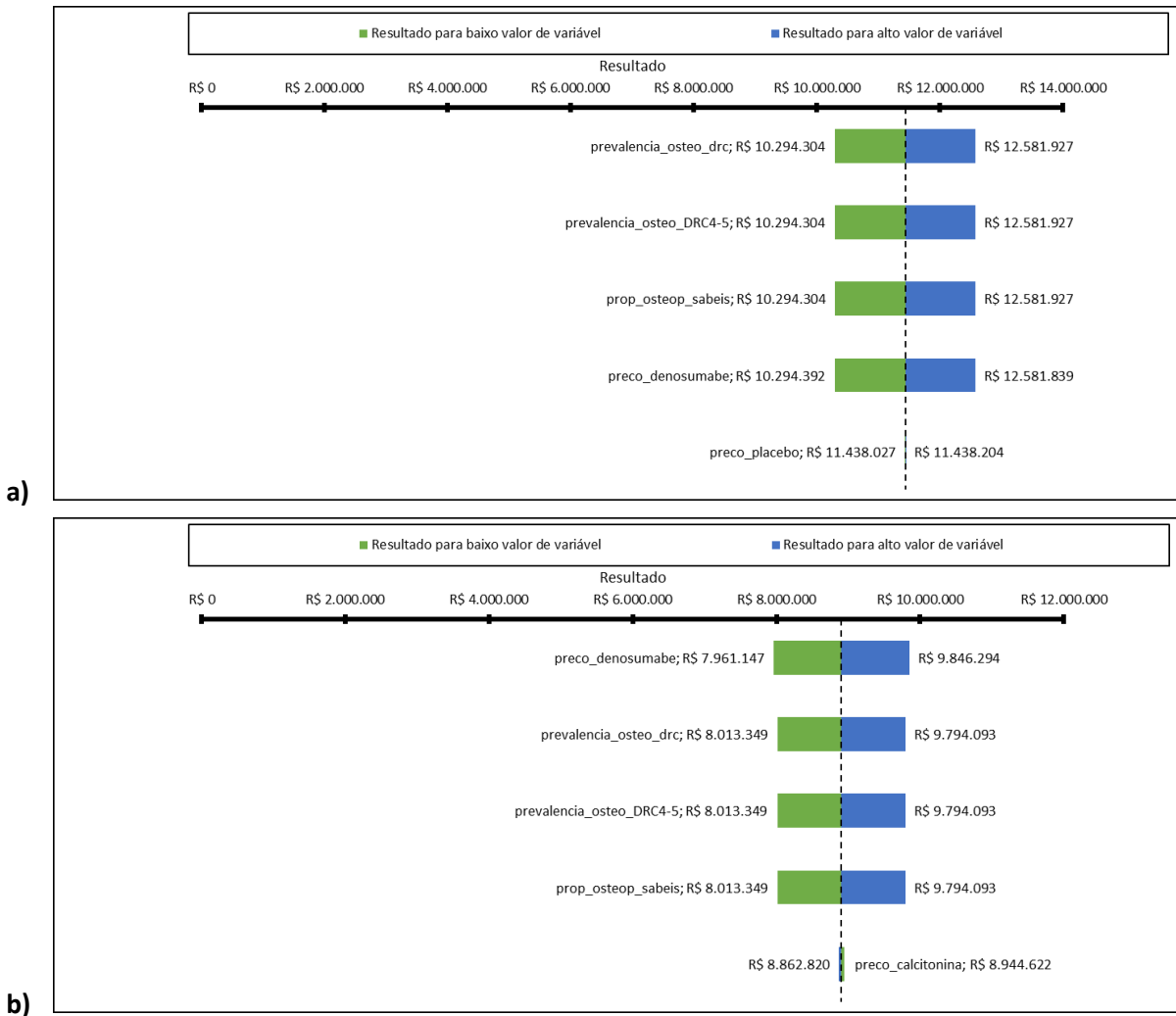


Figura 14. Análise de sensibilidade determinística multidirecional do impacto orçamentário em cinco anos da incorporação de denosumabe, considerando $\pm 10\%$ para parâmetros nos cenários em que a) ‘ausência de tratamento’ é comparador; b) ‘ausência de tratamento’, calcitonina, pamidronato e estrogênio conjugado são comparadores.

4. CONCLUSÕES SOBRE ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Para uma população elegível considerando combinação de demanda epidemiológica e aferida foram estimados de 3,1 a 3,8 mil indivíduos ao ano com osteoporose e doença renal crônica em estágios 4 e 5. A incorporação de denosumabe elevou o orçamento ao longo de cinco anos (R\$ 8,9 a 11,4 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 as proporções de pacientes com doença renal crônica em estágios 4 e 5 dentro da população com osteoporose. 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 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* de tratamento, haveria incerteza para qual tratamento os pacientes trocariam, uma vez que a preferência de prescrição por calcitonina, pamidronato ou estrogênio conjugado é bastante reduzida nessa população. Finalmente, não foi possível realizar validação cruzada, pela ausência de modelos na literatura com pergunta semelhante.

5. REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde S de CT e IED de C e T. DIRETRIZES METODOLÓGICAS - Análise de Impacto Orçamentário - Manual para o Sistema de Saúde do Brasil. 2012. 76 p.
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. 2020.
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. 2021.
6. Klawansky S, Komaroff E, Cavanaugh PF, Mitchell DY, Gordon MJ, Connelly JE, et al. Relationship between age,

- renal function and bone mineral density in the US population. *Osteoporos Int* [Internet]. 2003 Jul 3;14(7):570–6. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00198-003-1435-y>
7. Bastos RMR, Bastos MG, Ribeiro LC, Bastos RV, Teixeira MTB. Prevalência da doença renal crônica nos estágios 3, 4 e 5 em adultos. *Rev Assoc Med Bras* [Internet]. 2009;55(1). Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-42302009000100013&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt
 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*. 2020 Nov;38(11):1237–45.
 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. Jamal SA, Ljunggren Ö, Stehman-Breen C, Cummings SR, McClung MR, Goemaere S, et al. Effects of denosumab on fracture and bone mineral density by level of kidney function. *J Bone Miner Res* [Internet]. 2011 Aug;26(8):1829–35. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jbmr.403>
 12. Amgen Biotecnologia do Brasil Ltda. Prolia® (denosumabe). Taboão da Serra; 2021. p. 16.
 13. BRASIL. Ministério da Saúde. Banco de Preços - BPS.
 14. Ministério da Saúde. SIGTAP - Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS. Datasus. 2021.

