



APRIMORAMENTO
DA GESTÃO DE
TECNOLOGIAS NO SUS

PLATAFORMA DE
TRADUÇÃO,
INTERCÂMBIO E
APROPRIAÇÃO SOCIAL
DO CONHECIMENTO

REVISÃO RÁPIDA



Denosumabe para Osteoporose

Sumário

Resumo Executivo -----	3
Contexto -----	3
Registro da tecnologia na Anvisa -----	3
Estágio de incorporação ao SUS -----	4
Inserção da tecnologia em protocolos clínicos nacionais --	4
Pergunta -----	4
Métodos -----	4
Critérios de inclusão e de seleção -----	4
Definição das estratégias e realização das buscas -----	4
Seleção das evidências -----	5
Avaliação da qualidade das evidências -----	5
Evidências -----	6
Síntese dos resultados -----	7
Conclusão -----	8
Referências -----	8
Identificação dos responsáveis pela elaboração -----	9
Declaração de potenciais conflitos de interesse dos responsáveis pela elaboração -----	9
Link de acesso ao protocolo de Revisão Rápida utilizado -----	9

Resumo Executivo

Tecnologia

O denosumabe é um anticorpo monoclonal humano que inibe a reabsorção óssea mediada por osteoclastos, por ligação e neutralização da proteína RANKL.

Indicação

Tratamento de osteoporose pós-menopáusicas, perda óssea em pacientes submetidos a ablação hormonal contra o câncer, e osteoporose masculina.

Pergunta

O denosumabe diminui a incidência de fraturas em mulheres pós-menopáusicas?

Métodos

Foram realizadas buscas nas seguintes bases de dados eletrônicas: MEDLINE (via Pubmed), The Cochrane Library e NICE Evidence Search.

Resultados

Foram identificados 34 artigos. Após seleção com base na leitura dos títulos e resumos, 32 artigos foram excluídos por não serem relevantes ou não se adequarem ao objetivo proposto. Dois estudos foram selecionados para compor esta resposta rápida (uma revisão sistemática e um relatório de avaliação de tecnologias em saúde). O denosumabe aumentou os valores da densitometria óssea, reduziu os marcadores de *turnover* ósseo em mulheres na pós-menopausa com osteoporose, e não esteve associado a efeitos colaterais significativos.

Conclusão

As evidências sugerem que o denosumabe diminui a fratura em mulheres pós-menopáusicas. Sugere-se a realização de estudos de custo-efetividade, uma vez que há diversas alternativas no Sistema Único de Saúde (SUS) com menor custo e resultados semelhantes.

Contexto

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.

Registro da tecnologia na Anvisa

Esse produto está registrado na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) para as seguintes indicações¹:

- Osteoporose pós-menopáusicas;
- Perda óssea em pacientes submetidos a ablação hormonal contra o câncer;
- Osteoporose masculina.

Atualmente existe apenas um registro na Anvisa.

Nome da Empresa: AMGEN BIOTECNOLOGIA DO BRASIL LTDA.

Nome comercial: Prolia

Princípio ativo: Denosumabe – Registro: 102440008

Apresentação: 60 mg/mL, solução injetável, seringa preenchida, 1 mL

Vencimento do registro: 05/2021

Estágio de incorporação ao SUS

Esse medicamento não foi avaliado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec).

Inserção da tecnologia em protocolos clínicos nacionais

Esse medicamento não está disponível nos protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas do Ministério da Saúde.

Pergunta

O denosumabe diminui a incidência de fraturas em mulheres pós-menopáusicas?

P: Mulheres pós-menopáusicas com osteoporose

I: Denosumabe

C: Nenhum tratamento

O: (1) Aumento da densitometria óssea da coluna lombar, quadril e do terceiro distal do rádio; (2) Mudança nos marcadores de turnover ósseo - degradação do colágeno tipo I (CTX) e do procolágeno sérico tipo I (P1NP); (3) Prevenção de fraturas

S: Revisão sistemática ou ensaio clínico randomizado (ECR)

Métodos

Critérios de inclusão e de seleção

Foram considerados elegíveis para inclusão revisões sistemáticas com metanálise e ensaios clínicos randomizados não contemplados nas revisões sistemáticas, cujo delineamento da avaliação tenha incluído um grupo de mulheres pós-menopáusicas com osteoporose tratadas com denosumabe *versus* placebo. Foram considerados estudos realizados nos idiomas inglês, espanhol e português. Nenhuma restrição em relação ao país ou data de publicação foi imposta.

Definição da estratégia e realização das buscas

A busca na literatura foi realizada nas bases de dados MEDLINE (via Pubmed), The Cochrane Library e NICE Evidence Search, em 24 de abril de 2017, conforme estratégias baseadas nos termos do acrônimo PICOS e apresentadas na Tabela 1.

Tabela 1. Estratégias de busca e resultados obtidos segundo as bases de dados utilizadas

Base	Estratégias	Identificados	Resultados
Pubmed	((("Osteoporosis"[Mesh]) AND "Denosumab"[Mesh]) AND ((meta analysis[ptyp] OR meta-analysis[tiab] OR meta-analysis[mh] OR (systematic[tiab] AND review[tiab])) NOT ((case[ti] AND report[ti]) OR editorial[ptyp] OR comment[ptyp] OR letter[ptyp] OR newspaper article [ptyp])))	24	1
The Cochrane Library	"Osteoporosis" AND "Denosumab"	1	0
NICE Evidence Search	"Osteoporosis" AND "Denosumab"	9	1

^a * Aplicado com filtro para HTA (*Health Technology Assessments* - Avaliação de Tecnologias em Saúde)

Seleção das evidências

Foram identificados 34 artigos. Após seleção com base na leitura dos títulos e resumos, 32 artigos foram excluídos por não serem relevantes ou não se adequarem ao objetivo proposto. Dois estudos foram selecionados para compor esta revisão de resposta rápida (uma revisão sistemática⁽²⁾ e um relatório de avaliação de tecnologias em saúde⁽³⁾), cujo objetivo foi avaliar a eficácia e segurança do denosumabe na prevenção de fraturas osteoporóticas em mulheres pós-menopáusicas; mudança da densitometria óssea e nos marcadores séricos de *turnover* ósseo - degradação do colágeno tipo I (CTX) e do procolágeno sérico tipo I (P1NP).

Avaliação da qualidade das evidências

A qualidade metodológica foi avaliada pelo escore proposto pela ferramenta *Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews* (AMSTAR)⁽⁴⁾ e estão apresentados na Tabela 3.

Evidências

As características e o sumário das evidências selecionadas estão apresentados na Tabela 2.

Tabela 2. Características dos estudos incluídos

Estudo	Objetivo	Métodos	Resultados	Limitações	Evidência
Hai Feng Gu <i>et al.</i> , 2015 ⁽²⁾	Examinar o efeito do denosumabe sobre densidade mineral óssea, marcadores de <i>turnover</i> e os eventos adversos quando comparado ao placebo em mulheres com osteoporose na pós-menopausa.	Metanálise	O denosumabe aumentou os valores da densitometria óssea, reduziu os marcadores de <i>turnover</i> ósseo em mulheres na pós-menopausa com osteoporose, e não está associado a efeitos colaterais significativos.	Embora todos os estudos incluídos na metanálise possuam alta qualidade, o número de evidências em torno da tecnologia (4 ECR) é pequeno. Sendo necessários mais estudos que examinem o efeito a longo prazo. Os estudos incluídos na metanálise não compararam a taxa de fratura entre os grupos denosumabe vs. placebo. Não houve dados suficiente para analisar o efeito do denosumabe sobre outros marcadores de turnover ósseo importantes, como fosfatase alcalina tartarato resistente (TRAP-5b), fosfatase alcalina óssea (BALP) e osteocalcina. Os níveis de denosumabe e vitamina D não foram examinados.	Score AMSTAR: 7/11
Waugh <i>et al.</i> , 2011 ⁽³⁾	Resumo da evidência sobre o uso do denosumabe para prevenção de fraturas osteoporóticas em mulheres na pós-menopausa – um relatório de avaliação de tecnologias em saúde.	Revisão sistemática com metanálise de ECR que examinou a eficácia e segurança do denosumabe em mulheres na pós-menopausa com osteoporose. A busca e a seleção dos dados foram realizadas nas bases MEDLINE, The Cochrane Library, EMBASE e Google Scholar com data até 30 de outubro de 2014.	Não há dúvida sobre a eficácia clínica do denosumabe, além de parecer seguro. A questão chave na análise de custo-efetividade é seu custo em relação ao zoledronato.	O grupo de revisão de evidências não considerou relevante o efeito dos fármacos sobre a densitometria óssea, devido à dúvida sobre o valor da densitometria óssea na avaliação dos efeitos da maioria dos fármacos na osteoporose, mas principalmente porque havia informação sobre fratura para todos os fármacos.	6/11

ISRN: Inibidor Seletivo de Recaptação de Serotonina e Noradrenalina; OR: odds ratio; RS: Revisão Sistemática; ECRs: Ensaio Clínico Randomizado; RR: Risco Relativo; HRSD: *Hamilton Rating Scale for Depression*; MADRS: *Montgomery and Asberg Rating Scale*; CDRS-R: *Children's Depression Rating Scale-Revised*; IC 95%: Intervalo de confiança de 95%.

Tabela 3. Avaliação da qualidade da evidência das revisões sistemáticas incluídas

Estudos	AMSTAR item											# Sim
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	
Hai Feng Gu <i>et al.</i> , 2015	S	S	S	N	N	S	S	N	S	N	S	7/11
Waugh <i>et al.</i> , 2011 ⁽³⁾	S	N	N	N	N	S	S	S	S	N	S	6/11

N: não; NA: não se aplica; S: sim. # Sim: número de sim; AMSTAR item: 1. A pergunta da revisão está bem estruturada? 2. A seleção de estudos e a extração de dados foram pareadas? 3. Foi realizada uma pesquisa/busca bibliográfica abrangente? 4. Houve busca na literatura cinzenta? 5. Os estudos incluídos e excluídos estão relacionados? 6. Os estudos incluídos estão descritos? 7. A qualidade metodológica dos estudos incluídos foi avaliada? 8. A qualidade metodológica dos estudos incluídos foi utilizada de forma adequada na formulação das conclusões? 9. Os métodos usados para agrupar os resultados foram adequados? 10. A probabilidade de viés de publicação foi estimada? 11. Os potenciais conflitos de interesse foram informados?

Síntese dos resultados

Mudança no percentual da densitometria óssea da coluna lombar⁽²⁾. Usando um modelo de efeito randomizado, a diferença da média (DM) indica que pacientes que receberam denosumabe aumentaram a densitometria óssea da coluna lombar significativamente quando comparados ao placebo (DM = 7,58%, IC [intervalo de confiança] 95% = 6,08-9,08%, $p < 0,001$ ¹. Houve heterogeneidade estatisticamente significativa entre os quatro estudos incluídos (I^2 [medida de heterogeneidade]= 93,10%, $p < 0,001$ ²).

Quadril total⁽²⁾. Os pacientes que receberam denosumabe aumentaram a densitometria óssea do quadril total significativamente comparados ao placebo (DM = 4,86%, IC95% = 3,82-5,89%, $p < 0,001$). Houve heterogeneidade estatisticamente significativa entre os quatro estudos incluídos ($I^2 = 90,76%$, $p < 0,001$).

Mudança nos marcadores séricos de turnover ósseo - degradação do colágeno tipo I (CTX)⁽²⁾. A diferença observada (DM = -66,16%, IC95% = -77,12% a -55,19%, $P < 0,001$) indica que pacientes que receberam denosumabe tiveram uma redução significativa de CTX, quando comparados ao grupo placebo. Houve heterogeneidade estatisticamente significativa entre os quatro estudos incluídos ($I^2 = 88,58%$, $p < 0,001$).

Mudança nos marcadores séricos de turnover ósseo - degradação do procolágeno sérico Tipo I (P1NP)⁽²⁾. A diferença (DM = -64,65%, IC95% = -82,32% a -7,16%, $P < 0,001$) indica que pacientes que receberam denosumabe tiveram uma redução significativa de P1NP, quando comparados ao grupo placebo. Houve heterogeneidade estatisticamente significativa entre os três estudos incluídos ($I^2 = 96,67%$, $p < 0,001$).

Eventos adversos⁽²⁾. Analisando por um modelo de efeito fixo, os quatro estudos incluídos apresentaram uma heterogeneidade estatisticamente não significativa ($I^2 = 22,78%$, $p = 0,274$). Os resultados indicam que a chance de ocorrência de eventos adversos entre denosumabe e placebo foi similar (OR [odds ratio] = 1,04, IC 95% = 0,89-1,22, $p = 0,625$).

¹ Refere-se à probabilidade da hipótese de igualdade de efeito entre os tratamentos em comparação.

² Refere-se à probabilidade da meta-análise ser homogênea.

Redução do número de fraturas osteoporóticas⁽²⁾. A frequência de fraturas de quadril foi reduzida em 40%, de 1,2% das mulheres no grupo placebo para 0,7% no grupo denosumabe. As fraturas vertebrais foram reduzidas em 69% de 2,6% no grupo placebo para 0,8% no grupo denosumabe.

A comparação indireta⁽³⁾ analisou o risco relativo (RR) de fratura para os medicamentos ranelato de estrôncio, raloxifeno, teriparatida, ácido zoledrônico e ibandronato em comparação ao placebo. A análise incluiu também uma estimativa ajustada do RR de fratura para denosumabe em comparação aos tratamentos ativos. A comparação indireta demonstrou que o denosumabe, o ranelato de estrôncio e o ácido zoledrônico proporcionaram uma redução estatisticamente significativa no risco de fraturas vertebrais (RR 0,32, 0,65 e 0,23, respectivamente) em comparação ao placebo. No entanto, o raloxifeno não apresentou um resultado significativo (RR 0,45). Denosumabe e o ácido zoledrônico reduziram o risco de fraturas de quadril em comparação com o placebo (RR 0,61 e 0,59 respectivamente, ambos estatisticamente significativos), o ranelato de estrôncio não apresentou diferença significativa (RR 0,89). Informações sobre o risco de fraturas do pulso em relação ao placebo estavam disponíveis para denosumabe (RR 0,84) e ranelato de estrôncio (RR 0,98), porém não apresentaram diferença estatisticamente significativa.

Informações sobre segurança estão disponíveis em 30 estudos com 14.000 pacientes, dos quais 11.000 eram mulheres na pós-menopausa⁽³⁾. Com base nestes estudos, denosumabe parece seguro. Porém, um resumo⁽⁵⁾ sobre segurança da agência reguladora norte-americana FDA (Food and Drug Administration) observou que pacientes que receberam denosumabe parece apresentar um risco ligeiramente aumentado de infecções graves da pele, ouvido, trato urinário e abdômen. Ademais, foi possível notar um aumento não significativo na incidência de câncer e preocupações teóricas sobre denosumabe suprimindo a formação óssea dinâmica levando a cicatrização tardia da fratura e fratura atípica.

■ Conclusão

O denosumabe aumentou os valores da densitometria óssea, reduziu os marcadores de *turnover* ósseo em mulheres na pós-menopausa com osteoporose, e não está associado a efeitos colaterais significativos.

Não há dúvida sobre a eficácia clínica do denosumabe, além de parecer seguro. A questão chave na análise de custo-efetividade é seu custo em relação ao ácido zoledrônico.

Embora as evidências demonstrem a eficácia e segurança da tecnologia avaliada, é importante destacar que o denosumabe não tem registro de genérico ou similar e não é disponibilizado no SUS. Portanto, devem ser consideradas as alternativas já incorporadas e disponibilizadas no SUS, com semelhante eficácia e segurança comprovada.

■ Referências

1. Bula do denosumabe registrada na Anvisa. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=27024372016&pIdAnexo=4165399. Acessada em: 12/05/2017.

2. Hai FG, Gu LJ, Wu Y, et al. Efficacy and safety of denosumab in postmenopausal women with osteoporosis. *Medicine*. v. 94, n. 44, nov. 2015.
3. Waugh N, Royle P, Scotland G, et al. Denosumab for prevention of osteoporosis fractures in postmenopausal women. *HTA*, v. 15, suppl. 1, 2011. DOI: 10.3310/hta15suppl1/06.
4. Shea BJ, Hamel C, Wells GA, et al. AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *J Clin Epidemiol*. 2009 Oct;62(10):1013-20.
5. US Food and Drug Administration. Background document for meeting of advisory committee for reproductive health drugs. 2009. Disponível em: <https://courses.washington.edu/bonephys/denosumab/FDA%20denosumab%20background.pdf>

■ Identificação dos responsáveis pela elaboração

Fernando Zanghelini

Doutor em Inovação Terapêutica

Universidade Federal de Pernambuco

E-mail: fernandozanghelini@gmail.com

■ Declaração de potenciais conflitos de interesse dos responsáveis pela elaboração

O autor afirma não haver conflitos de interesse a serem declarados.

► [Link de acesso ao protocolo de Revisão Rápida utilizado](#)