



**Instituto Nacional de Cardiologia  
Coordenação de Ensino e Pesquisa  
Programa de Pós-Graduação  
Mestrado Profissional em Avaliação de Tecnologias em Saúde**

**Denosumabe para tratamento da osteoporose em  
mulheres na pós-menopausa**

**Parecer Técnico Científico**

**Letícia Wigg de Araujo Lagos  
Julho / 2019**

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CDEC	<i>Canadian Drug Expert Committee</i>
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS
DMO	Densitometria óssea
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FRAX <sup>®</sup>	<i>Fracture Assessment Tool</i>
IMC	Índice de massa corporal
MS	Ministério da Saúde
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
PCDT	Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas
SUS	Sistema Único de Saúde

## SUMÁRIO

1. CONDIÇÃO DE SAÚDE OU DOENÇA .....	2
2. TECNOLOGIA/INTERVENÇÃO .....	6
3. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA .....	8
4. RESULTADOS.....	10
5. RECOMENDAÇÕES NACIONAIS E INTERNACIONAIS .....	16
6. RECOMENDAÇÃO .....	17
7. REFERÊNCIAS .....	18

## APÊNDICES

## 1. CONDIÇÃO DE SAÚDE OU DOENÇA

### 1.1 - Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

A osteoporose é considerada um grande problema de saúde pública no mundo devido a sua elevada prevalência. Estima-se que mais de 200 milhões de pessoas em todo o mundo são acometidos por esta doença<sup>1</sup>. Aproximadamente 30% das mulheres na pós-menopausa nos países desenvolvidos têm osteoporose, sendo que pelo menos 40% dessas mulheres irão apresentar uma ou mais fraturas por fragilidade ao longo da vida<sup>2</sup>. O envelhecimento das populações em todo o mundo será responsável por um grande aumento na incidência de osteoporose em mulheres na pós-menopausa<sup>3</sup>.

No Brasil, estimativas revelam que a população brasileira propensa a desenvolver osteoporose aumentou de 7,5 milhões, em 1980, para 15 milhões, em 2000, com uma taxa anual de 100 mil fraturas de quadril. Entretanto, apenas uma a cada três pessoas com osteoporose é diagnosticada; dessas, apenas uma em cada cinco recebe algum tipo de tratamento. Dados exatos sobre a prevalência da osteoporose e incidência de quedas e fraturas, assim como sobre custos relacionados a esses eventos, ainda são escassos no Brasil, um país grande, com características extremamente diversas entre as regiões<sup>3,4</sup>.

A osteoporose é clinicamente definida como uma doença osteometabólica caracterizada por diminuição da massa óssea e deterioração da microarquitetura do tecido ósseo com conseqüente aumento da fragilidade óssea e da suscetibilidade a fraturas<sup>5</sup>. As complicações clínicas da osteoporose incluem não só fraturas, mas também dor crônica, depressão, deformidade, perda da independência e aumento da mortalidade<sup>6</sup>.

Trata-se de uma patologia silenciosa, cuja progressão é gradual e indolor, geralmente não demonstrando sintomas até a ocorrência da primeira fratura<sup>7</sup>. A maioria das fraturas decorrentes da osteoporose levam a mudanças esqueléticas, com deformidades, causando dor e podendo levar a invalidez ou mesmo a morte<sup>8</sup>. Aproximadamente 5% dos indivíduos que apresentam fratura de quadril morrem durante a internação hospitalar, 12% morrem nos meses subsequentes e 20% morrem no ano seguinte<sup>6</sup>.

A ocorrência das fraturas aumenta diretamente com a idade. A diminuição da densidade óssea reflete o efeito de diversos processos associados<sup>9</sup>.

Os fatores de risco para o desenvolvimento de osteoporose podem ser divididos em modificáveis e fixos. Os fatores de risco fixos incluem a idade avançada, o sexo feminino, história familiar de osteoporose, fratura prévia e etnias amarela e branca. Entre os fatores modificáveis estão a ingestão de álcool, uso de cigarro, dieta com baixos índices de cálcio, atividade física insuficiente, índice de massa corporal (IMC) elevado e quedas frequentes<sup>10</sup>.

A osteoporose se desenvolve como consequência de uma desordem no processo de remodelação óssea. Durante a menopausa ocorre como consequência da redução na produção de estrogênio, assim, a renovação óssea encontra-se aumentada, com formação óssea diminuída em cada unidade de remodelação, processo que leva a perda de massa óssea<sup>10</sup>.

Os estrogênios, por sua ação antirreabsortiva, atuam prevenindo a perda de massa óssea, diminuindo o risco de fraturas. Dessa forma, a reposição de estrogênio é um dos objetivos da terapia de reposição hormonal em mulheres climatéricas, prevenindo a perda óssea em mulheres na pós-menopausa, diminuindo o risco de fraturas<sup>11</sup>. Estima-se que as mulheres, entre os 40 anos e a menopausa, percam aproximadamente 0,5% a 3% de sua massa óssea por ano e que após esse período a perda tem seu ritmo acelerado para 2% a 3% ao ano<sup>9</sup>.

Fatores genéticos também são responsáveis pelas variações na massa óssea em diferentes grupos étnicos e raciais. Indivíduos da raça negra possuem maior pico de massa óssea e, portanto, são menos predispostos a sofrerem de osteoporose que brancos e asiáticos<sup>11</sup>.

Outro importante fator de risco para uma nova fratura é a ocorrência de uma fratura inicial. Um risco aumentado de 86% para qualquer fratura nova foi demonstrado em pessoas que já sofreram fratura. Da mesma forma, pacientes com história de fratura vertebral têm um aumento de 2,3 vezes no risco de fratura de quadril e um aumento de 1,4 vezes no risco de fratura do antebraço distal<sup>12</sup>.

Os principais tipos de osteoporose descritos são: osteoporose pós-menopausa, osteoporose senil (pessoas com mais de 70 anos) e osteoporose secundária (atinge pessoas com doença renal, doença hepática, doença endócrina, desordens hematológicas ou que usam alguns medicamentos, como por exemplo, corticóides)<sup>13</sup>.

O exame mais adequado para o diagnóstico da osteoporose é a densitometria óssea (DMO), que permite avaliar o estágio da doença e serve como método de

acompanhamento do tratamento. É um exame indolor que mede a massa óssea na coluna vertebral e no fêmur<sup>13</sup>.

A OMS define a osteoporose como uma condição em que a densidade mineral óssea identificada na DMO é igual ou inferior a 2,5 desvios padrão abaixo do pico de massa óssea encontrada no adulto jovem, e a osteopenia ou baixa massa óssea como uma condição em que a densidade mineral óssea encontra-se entre 1 a 2,5 desvios padrão abaixo do pico de massa óssea encontrada no adulto jovem<sup>14</sup>. Assim, o número de desvios padrão abaixo do normal, também conhecido como escore T, deve ser usado para definir a doença.

Além disso, a fratura recente em qualquer grande sítio esquelético em um adulto com mais de 50 anos de idade deve ser considerada como um evento significativo para o diagnóstico da osteoporose<sup>15</sup>.

O risco de fratura, entretanto, é multifatorial, com fatores clínicos já citados contribuindo para o risco além daquele refletido pelos resultados da densitometria óssea, indicando que deveria haver uma análise integrada entre o exame padrão e os fatores de risco clínicos. Baseado nisso, a OMS desenvolveu o índice FRAX<sup>®</sup> (*Fracture Assessment Tool*), que avalia os fatores de risco pessoal associados ou não aos resultados da DMO, calculando o risco de um indivíduo com idade entre 40 e 90 anos, sem tratamento, ter fratura osteoporótica em 10 anos<sup>16</sup>.

O FRAX<sup>®</sup> calcula o risco maior de fratura osteoporótica com base na validação internacional de fatores individuais de risco, incluindo idade, sexo, peso, altura, ocorrência de fratura prévia, história de fratura de quadril em mãe ou pai, tabagismo atual, uso de glicocorticoides (5 mg de prednisona/dia ou equivalente por período igual ou superior a 3 meses), artrite reumatóide, outras condições clínicas associadas a osteoporose (hipogonadismo, doença hepática crônica, menopausa precoce), ingestão alcoólica de três ou mais doses/dia e osteoporose. Entretanto, esse instrumento ainda não está validado para uso na população brasileira<sup>16</sup>.

Além da história clínica e exame físico podem ser colhidos exames laboratoriais como hemograma, dosagem de cálcio, albumina, creatinina e cálcio urinário de 24 horas. Os exames laboratoriais são realizados para excluir outros diagnósticos que apresentem clínica semelhante a osteoporose, como por exemplo: osteomalácia e mieloma múltiplo. Além disso, avaliam a gravidade da doença e são utilizados para acompanhamento do tratamento<sup>17</sup>.

Em 2050, a incidência mundial de fratura de quadril deve aumentar em 240% nas mulheres e 310% nos homens. O número estimado de fraturas de quadril em todo o mundo aumentará de 1,66 milhão em 1990 para 6,26 milhões em 2050<sup>18</sup>. Dessa forma, é necessário avaliar a eficácia de novos medicamentos em comparação com os já consagrados.

## **1.2 - Tratamento recomendado**

A prevenção e o tratamento da osteoporose são feitos por meio de ações medicamentosas e não medicamentosas.

As medidas não medicamentosas procuram alterar os fatores de risco modificáveis, como por exemplo:

- Assegurar aporte alimentar de cálcio e vitamina D: é necessário que os níveis de cálcio e vitamina D estejam dentro do padrão necessário, pois estão diretamente relacionados com a formação e manutenção de massa óssea. O cálcio é absorvido pelos ossos e a vitamina D auxilia essa absorção e ajuda a melhorar o desempenho muscular, o equilíbrio e a diminuir o risco de queda;
- Exercício físico: tem papel importante no aumento e na preservação da massa óssea. Além disso, aumenta a densidade muscular, a resistência, a força e equilíbrio, além de reduzir o número de quedas;
- Prevenção de quedas: importante realizar a revisão de medicamentos psicoativos e outros associados ao risco de quedas, avaliação de problemas neurológicos, correção de distúrbios visuais e auditivos além de medidas de segurança do ambiente;
- Redução ou interrupção do uso de cigarro, cafeína e álcool<sup>19</sup>.

A ingestão adequada de cálcio deve ser de 1200 mg por dia a partir dos 51 anos, para ambos os sexos, e o limite máximo tolerável para ingestão de cálcio são 2500 mg diários<sup>20</sup>. É recomendada a ingestão de vitamina D de 800-1.000 UI por dia. Caso o paciente não consiga alcançar os níveis indicados através da alimentação, é possível utilizar suplementos de cálcio e colecalciferol<sup>21</sup>.

A terapia medicamentosa da osteoporose pode ser dividida em duas categorias principais de acordo com a forma de ação: fármacos que inibem a reabsorção óssea e os que estimulam a formação óssea.

Os fármacos que inibem a reabsorção consistem na terapia de reposição hormonal, nos bifosfonatos, nos moduladores seletivos dos receptores de estrogênio e na calcitonina. Os agentes que estimulam a formação óssea incluem o fluoreto e a teriparatida<sup>22</sup>.

De acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Ministério da Saúde (MS) o tratamento medicamentoso padrão é feito com bifosfonatos, sendo que os mais utilizados e disponíveis no Sistema Único de Saúde (SUS) são: Alendronato de sódio, Risedronato de sódio e o Pamidronato dissódico. Os bifosfonatos apresentam eventos adversos: fraturas atípicas com o uso prolongado e problemas gastrointestinais devido a administração oral<sup>19</sup>.

O Alendronato e o Risedronato são bifosfonatos de terceira geração, utilizados por via oral, em dose diária ou semanal<sup>23</sup>. O Pamidronato é um bisfosfonato de segunda geração, é administrado por via intravenosa, uma vez a cada três meses e pode ser utilizado por pacientes com intolerância à administração oral<sup>19</sup>. O Pamidronato associado a ingestão de cálcio e vitamina D aumenta a densidade óssea e é bem tolerado no tratamento da osteoporose na pós-menopausa<sup>24</sup>.

A calcitonina sintética atua diminuindo os níveis plasmáticos de cálcio através da inibição da atividade osteoclástica, com consequente diminuição da atividade absorviva dessas células. É administrada por via subcutânea ou na forma de spray nasal, com efeitos rápidos, porém com duração limitada devido ao desenvolvimento de taquifilaxia, que ocorre dentro de poucos dias após o início do uso<sup>22</sup>.

Outro medicamento que atua na reabsorção óssea é o Denosumabe. Em estudos de comparação com o placebo, o Denosumabe demonstrou ser seguro e eficaz<sup>25</sup>, sendo necessários estudos que o comparem com o tratamento padrão utilizado no SUS.

## 2. TECNOLOGIA

O Denosumabe é um anticorpo IgG2 monoclonal humano produzido por tecnologia de DNA recombinante, desenvolvido pela empresa Amgen Biotecnologia LTDA.

Ele atua inibindo a proteína RANKL (ligante RANK) que atua como o sinal principal para a remodelação óssea. A afinidade entre o Denosumabe e a proteína RANKL evita a ativação do seu receptor RANK que fica localizado na superfície de precursores dos osteoclastos e nos próprios osteoclastos. A prevenção da ligação entre

RANKL/RANK inibe a formação, função e sobrevivência dos osteoclastos, reduzindo assim a reabsorção óssea<sup>26</sup>.

O Denosumabe é indicado, segundo a bula registrada na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), para tratamento da osteoporose em mulheres na pós-menopausa com um risco aumentado de fraturas, reduzindo significativamente o risco de fraturas vertebrais, não vertebrais e do quadril.

Estudos pós comercialização indicaram casos de reações de hipersensibilidade relacionadas ao medicamento, incluindo erupção na pele, edema facial, eritema e reações anafiláticas. Foram relatados também casos de hipocalcemia sintomática grave, dor musculoesquelética e hiperparatireoidismo por elevação acentuada do hormônio da paratireóide em pacientes com insuficiência renal grave ou em diálise.

Foi registrado na ANVISA, em outubro de 2011, com o nome comercial Prolia<sup>®</sup> sob o número 102440008. Esse registro tem data de vencimento em maio/2021<sup>26</sup>.

Em 2010, o Prolia<sup>®</sup> foi aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA) para uso em mulheres na pós-menopausa com osteoporose e risco de fraturas, definido como história de fratura osteoporótica ou múltiplos fatores de risco para fratura, ou para pacientes que falharam ou são intolerantes a outra terapia de osteoporose disponível<sup>21</sup>.

A dose recomendada de Prolia<sup>®</sup> é de 60 mg/ml administrados na forma de uma injeção subcutânea única, a cada seis meses, na coxa, no abdômen ou na face posterior do braço. Os pacientes que utilizam o Denosumabe devem ser adequadamente suplementados com 1.000mg/dia de cálcio e 400 UI/ dia de vitamina D<sup>26</sup>.

## 2.1 - Custo do Tratamento

A dose recomendada do Denosumabe é 60mg/ml (seringa pré preenchida) a cada seis meses. Dessa forma, o custo semestral do medicamento varia conforme a tabela 1, pois é administrado domiciliar, pelo próprio paciente, sem custos adicionais.

**Tabela 1: Custo do Denosumabe (Prolia<sup>®</sup>) de acordo com valores da CMED**

Medicamento	Dose recomendada	ICMS 0%	ICMS 0%	ICMS 20%	ICMS 20%
		PF	PMC	PF	PMC
Denosumabe (Prolia <sup>®</sup> )	60mg/ml (seringa pré preenchida)	R\$558,46	R\$772,04	R\$698,08	R\$965,05

Fonte: Portal da ANVISA – Câmara de regulação do mercado de medicamentos<sup>27</sup> CMED - Câmara de regulação do mercado de medicamentos; ICMS – imposto sobre a circulação de mercadorias e serviços, informado o maior e menor percentual; PF – preço de fábrica; PMC – preço máximo ao consumidor.

### 3. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA

#### 3.1 - Pergunta estruturada

O Denosumabe é mais eficaz e seguro que os bifosfonatos em reduzir o número de fraturas de quadril e fraturas vertebrais em mulheres na pós-menopausa com osteoporose?

**Tabela 2. Tabela estruturada para elaboração do Relatório (PICO).**

<b>População</b>	Mulheres pós-menopausa com osteoporose
<b>Intervenção</b>	Denosumabe
<b>Comparação</b>	Bifosfonatos
<b>Desfechos</b>	Redução de fraturas de quadril e vertebrais; Eventos adversos;
<b>Tipo de estudo</b>	Revisões Sistemáticas com ou sem Metanálise

Fonte: elaboração própria

#### 3.2 - Busca por evidências

Foram realizadas buscas nas bases de dados Medline e Lilacs utilizando-se uma combinação dos termos referentes a osteoporose pós-menopausa e Denosumabe. Além disso, foram incluídos estudos considerados relevantes após busca por referências cruzadas.

As estratégias de busca foram compatíveis com os descritores de cada base pesquisada, conforme descrito no Apêndice A. Além disso, foram usados termos livres localizados na literatura para ampliar a busca.

Foram incluídos apenas artigos que tenham atendido aos seguintes critérios:

**- População:**

Foram incluídas publicações nas quais a intervenção estudada foi aplicada no grupo de mulheres na pós-menopausa com osteoporose.

**- Intervenção:**

Foram incluídas publicações nas quais a intervenção utilizada tenha sido o Denosumabe.

**- Comparador:**

Foram incluídas publicações nas quais o comparador utilizado tenham sido os bifosfonatos.

**- Desfechos:**

Foram incluídas publicações que descrevam ao menos um dos desfechos mencionados no PICOS/ item desfecho.

**- Tipo de estudos:**

Foram incluídas apenas revisões sistemáticas com ou sem metanálise sobre o tema.

**- Idiomas:**

A busca de publicações foi realizada sem qualquer restrição inicial de idioma, embora posteriormente, na fase de seleção, tenham sido incluídos apenas estudos publicados em português e inglês.

**- Período dos estudos:**

Não houve restrição de data.

Foram excluídos: artigos duplicados e artigos outros que não revisão sistemática.

A seleção foi realizada apenas por um revisor, em duas fases distintas, sendo inicialmente pela análise do título e resumo e posteriormente pelo texto completo.

A lista com os artigos excluídos e os motivos das suas exclusões se encontra no Apêndice B.

Os artigos que atenderam aos critérios definidos anteriormente foram avaliados quanto a qualidade do seu rigor metodológico segundo critérios definidos pela ferramenta AMSTAR 2. A avaliação da qualidade metodológica também foi realizada por um revisor.

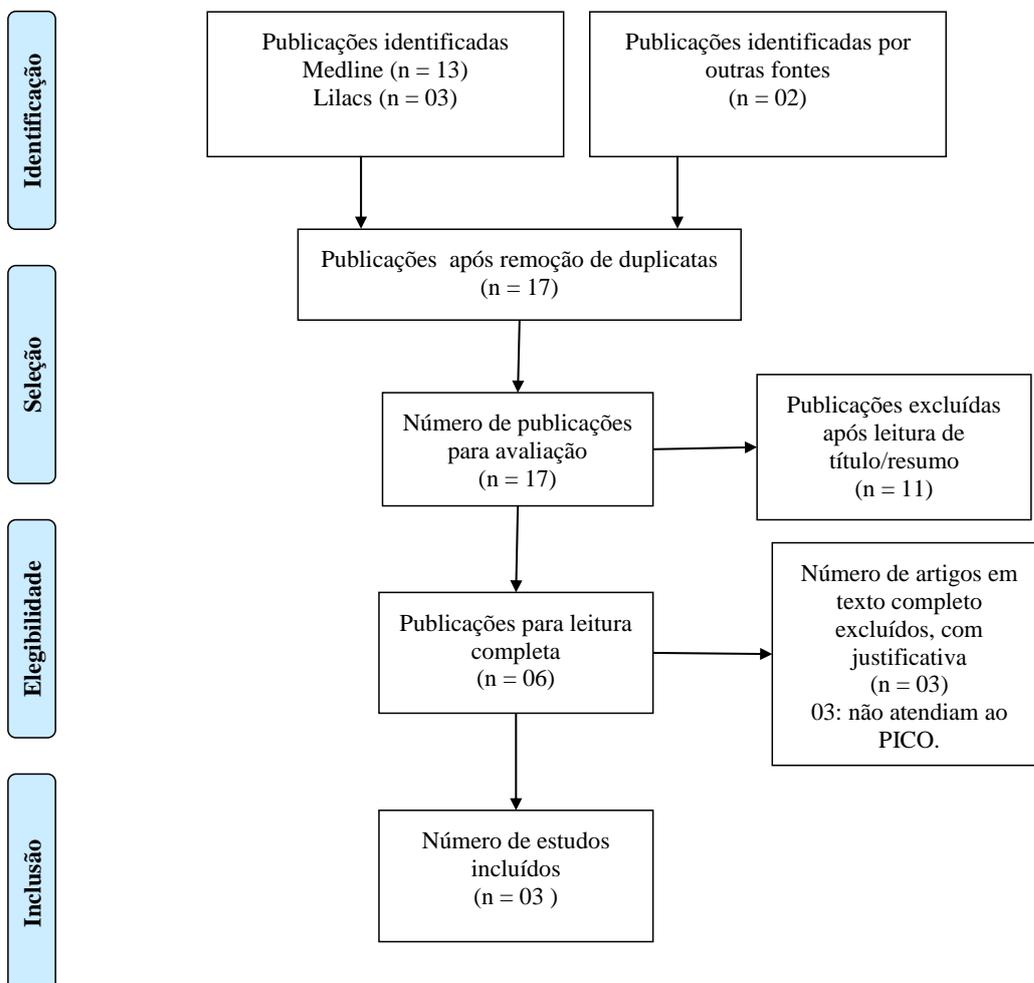
O AMSTAR 2 avalia o grau da confiança geral nos resultados descritos na revisão sistemática definindo quatro domínios: alto grau de confiança, moderado grau de confiança, baixo grau de confiança e grau de confiança criticamente baixo<sup>28</sup>. Dessa forma, foram apresentados e discutidos os resultados das revisões sistemáticas que foram classificadas como alto ou moderado grau de confiança. As revisões sistemáticas excluídas após o AMSTAR 2 encontram-se listadas no Apêndice B.

## 4. RESULTADOS

### 4.1 - Resultados da análise das evidências

A seleção dos estudos encontra-se descrita na figura 1. O processo de busca nas bases de dados de literatura científica identificou 16 artigos e dois foram incluídos por referência cruzada devido a sua relevância, totalizando 18 artigos.

Figura 1 - Fluxograma de seleção de estudos



Fonte: Adaptado do fluxograma PRISMA. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(7): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097

Destes, 15 foram excluídos pelos seguintes motivos: um era duplicado, dois eram revisões sistemáticas de avaliações econômicas, um comparou a tecnologia com placebo e 11 não correspondiam ao PICO definido. Foram incluídas três revisões sistemáticas na análise.

As três revisões sistemáticas incluídas foram avaliadas quanto a sua qualidade metodológica de acordo com o instrumento AMSTAR 2, conforme demonstrado no Apêndice C<sup>29,30,31</sup>. Das três revisões sistemáticas, duas foram classificadas como de

moderada qualidade metodológica<sup>29,30</sup> e uma como de qualidade metodológica criticamente baixa<sup>31</sup>. Assim, foram apresentados e discutidos apenas os resultados provenientes das revisões sistemáticas de moderada qualidade metodológica.

As duas revisões sistemáticas analisadas são apresentadas a seguir.

A revisão sistemática com metanálise de Lin T. et al (2012) teve como objetivo comparar a eficácia do Denosumabe e do Alendronato em reduzir o risco de fratura e aumentar a massa óssea em mulheres com osteoporose na pós-menopausa. Além disso, foi realizada avaliação da segurança dos dois medicamentos relacionada aos seguintes desfechos: risco de eventos adversos, risco de eventos adversos graves, risco de neoplasia e risco de infecção.

Foram recuperados ensaios clínicos randomizados, sem limitação de data e idioma, por dois revisores independentes, nas seguintes bases de dados: *Medline*, *EMBASE*, *the Cochrane Central Register of Controlled Trials* e *Cochrane Data Base of Systematic Review*. A estratégia de busca foi adequada a cada base de dados.

Os critérios de elegibilidade dos estudos incluídos foram: mulheres com osteoporose na pós-menopausa tratadas ou não tratadas, a intervenção e o comparador eram respectivamente, 60mg de Denosumabe aplicada por via subcutânea a cada 6 meses e 70mg de Alendronato por via oral, com seguimento de um ano de tratamento, os desfechos avaliados foram incidência de fratura, alterações na massa óssea.

Os critérios de exclusão foram: estudos que continham pacientes com antecedentes da doença óssea metastática e estudos de fase I, estudos observacionais, relatos de caso e revisões. A partir desses critérios foram incluídos quatro estudos na revisão sistemática (n = 2041).

Dois revisores independentes avaliaram o risco de viés dos estudos incluídos utilizando a ferramenta da Cochrane e os quatro estudos apresentaram baixo risco de viés.

A extração dos dados também foi realizada por dois revisores independentes, incluindo dados relacionados ao desenho de estudo, tamanho da amostra, dados demográficos da população incluída, duração do estudo, protocolo de utilização da intervenção e do comparador, perda de seguimento e desfechos.

Dos quatro ensaios clínicos incluídos todos eram duplo cego, multicêntricos, sendo que dois eram de fase II e um de fase III. A população alvo do estudo eram mulheres com osteoporose na pós-menopausa, com a média de idade de 60 a 68 anos.

Dois estudos compararam diretamente o Denosumabe e o Alendronato, enquanto os outros dois tinham como grupo controle o placebo.

Em relação a redução do risco de fratura, o grupo de pacientes que recebeu o Denosumabe teve maior risco de fraturas quando comparado ao grupo do Alendronato, porém sem diferença estatística significativa (RR=1,42; IC 95% 0,84-2,40). A heterogeneidade entre os estudos foi insignificante ( $I^2 = 0\%$ ).

A densidade óssea foi avaliada pela DMO em diferentes áreas do esqueleto. Ambos os tratamentos demonstraram aumento da densidade óssea após seis e doze meses quando comparados a avaliação inicial. Entretanto, o grupo tratado com Denosumabe apresentou um ganho maior de densidade óssea, mas não conseguiu reduzir o risco de fraturas quando comparado ao Alendronato, conforme apresentado a seguir nos diferentes sítios avaliados:

- Rádio distal: RR 0,65 (IC 95% 0,17 – 1,13) p <0,01 (após 6 meses de tratamento);
- Rádio distal: RR 0,53 (IC 95% 0,18 – 0,89) p <0,01 (após 12 meses de tratamento);
- Quadril: RR 0,63 (IC 95% 0,46 – 0,79) p <0,01 (após 6 meses de tratamento);
- Quadril: RR 1,14 (IC 95% 0,93 – 1,36) p <0,01 (após 12 meses de tratamento);
- Coluna vertebral: RR 0,66 (IC 95% 0,56 – 0,75) p <0,01 (após 6 meses de tratamento);
- Coluna vertebral: RR 1,14 (IC 95% 0,49 – 1,11) p <0,01 (após 12 meses de tratamento);
- Fêmur: RR 0,63 (IC 95% 0,57 – 0,69) p <0,01 (após 6 meses de tratamento);
- Fêmur: RR 0,79 (IC 95% 0,42 – 1,15) p <0,01 (após 12 meses de tratamento);

Em relação à segurança os autores concluíram que o risco de eventos adversos, eventos adversos graves, neoplasia e infecção apresentaram valores similares em ambos os grupos, com heterogeneidade insignificante nas quatro variáveis citadas ( $I^2= 0\%$  para eventos adversos;  $I^2= 0\%$  para eventos adversos graves;  $I^2= 15\%$  para risco de neoplasia;  $I^2= 27\%$  para risco de infecção).

- Eventos adversos: RR 0,91 (IC 95% 0,72 – 1,15) p <0,01;
- Eventos adversos graves: RR 0,92 (IC 95% 0,63 – 1,33) p <0,01;
- Neoplasia: RR 1,10 (IC 95% 0,65 – 1,86) p <0,01;
- Infecção: RR 0,95 (IC 95% 0,79 – 1,15) p <0,01;

Os autores concluíram que o Alendronato foi mais eficaz em reduzir os riscos de fraturas, já o tratamento com Denosumabe foi mais eficaz no aumento da massa óssea. Além disso, o risco de eventos adversos não aumentou com o uso do Denosumabe.

Os autores utilizaram o GRADE para avaliar a qualidade da evidência para cada desfecho, conforme disposto a seguir:

- Risco de fratura: baixa;
- Porcentagem de mudança na densidade óssea no Rádio distal em 12 meses: moderada;
- Porcentagem de mudança na densidade óssea do Quadril em 12 meses: alta;
- Porcentagem de mudança na densidade óssea na Coluna vertebral em 12 meses: moderada;
- Porcentagem de mudança na densidade óssea no Fêmur em 12 meses: moderada;
- Risco de eventos adversos: baixa;
- Risco de eventos adversos graves: muito baixa;
- Risco de neoplasia: baixa;
- Risco de infecções: baixa.

Este estudo foi financiado pelos subsídios da Fundação Nacional de Ciência Natural da China e os autores declararam não haver conflitos de interesses.

A revisão sistemática com metanálise de Zhou Z. et al (2014) teve como objetivo avaliar a segurança do uso do Denosumabe em mulheres com osteoporose na pós-menopausa, utilizando como comparadores os bifosfonatos (Alendronato, Ibandronato e Risedronato) e placebo.

Foram recuperados ensaios clínicos randomizados, sem limitação de data, nas seguintes bases de dados: *Medline*, *EMBASE*, *Cochrane Library* e *Springer link*. A estratégia de busca foi adequada a cada base de dados. Os estudos foram selecionados por dois revisores independentes, com as dúvidas resolvidas por um terceiro revisor.

Os critérios de elegibilidade foram: ensaios clínicos randomizados, população de mulheres com osteoporose na pós-menopausa, estudos desenhados para avaliar a segurança do Denosumabe comparado com placebo ou bifosfonatos e que avaliassem os desfechos relacionados à segurança como: eventos adversos, eventos adversos graves, infecção, neoplasia, fratura não vertebral e morte.

Os critérios de exclusão foram: estudos em animais, estudos sem data disponível, cartas, comentários ou revisões e publicações repetidas. Foram incluídos 11 estudos nessa revisão sistemática, entretanto, dois deles comparavam Denosumabe com placebo e bisfosfonato, totalizando 13 grupos de comparação.

A extração de dados também foi realizada por dois revisores independentes. Os dados extraídos para cada estudo selecionado foram: nome do primeiro autor, ano de publicação, região, idade das mulheres, tamanho amostral, dosagem do Denosumabe e dados relacionados aos desfechos.

Os estudos incluídos foram avaliados quanto a sua qualidade metodológica utilizando o instrumento Jadad. Todos os estudos incluídos apresentaram alta qualidade metodológica para os critérios aplicados.

Sete estudos compararam Denosumabe com placebo e seis compararam Denosumabe com Alendronato. A população estudada foi mulheres na pós-menopausa, com idades entre 40 a 72 anos. O tempo do seguimento apresentou diferenças entre os estudos, variando de 9 meses a 3 anos.

A comparação do Denosumabe com placebo ou bifosfonatos mostrou uma diferença na redução de fraturas não vertebrais (RR = 0,86 IC 95% 0,74 – 1,00  $I^2 = 14\%$ ), mas também mostrou significativo aumento nos eventos adversos sérios relacionados à infecção (RR = 1,23 IC 95% 1,00 – 1,52  $I^2 = 0\%$ ), os demais desfechos não demonstraram diferenças estatisticamente significativas.

Foi realizada uma análise de subgrupos comparando os resultados dos grupos separadamente, e os resultados encontrados na comparação entre Denosumabe e bifosfonatos são apresentados a seguir:

- Qualquer evento adverso: RR=0.98, 95% CI=0.95-1.02;
- Evento adverso grave relacionado à infecção: RR=1.13, 95% CI=0.63-2.03;
- Evento adverso grave relacionada à câncer: RR=1.17, 95% CI=0.73-1.87;
- Risco de fratura não vertebral: RR=1.31, 95% CI=0.87-1.98;
- Morte: RR 0.72, 95% CI=0.20-2.59.

Dessa forma, entre os pacientes que receberam Denosumabe e bifosfonatos não foram apresentados dados que comprovem que há diferenças entre os dois tratamentos em qualquer dos desfechos avaliados.

Os autores declararam não haver conflito de interesse.

#### **4.2 - Interpretação dos resultados**

As duas revisões sistemáticas avaliadas apresentaram resultados controversos.

O estudo de Lin et al. concluiu que o Alendronato foi mais eficaz em reduzir os riscos de fraturas e o Denosumabe mais eficaz no aumento da massa óssea, entretanto, os resultados não apresentavam diferenças estatísticas significativas. O estudo de Lin et al. descreveu que não houve nenhuma diferença relacionada a diminuição do risco de fratura entre os dois grupos.

No estudo de Lin et al. a ferramenta GRADE foi aplicada para avaliar a qualidade da evidência em relação aos desfechos utilizados na revisão. Dos nove desfechos avaliados, um foi de qualidade muito baixa (risco de eventos adversos sérios), quatro foram de baixa qualidade (risco de fraturas, risco de eventos adversos totais, risco de neoplasia e risco de infecção), três de qualidade moderada (porcentagem de mudanças na densidade mineral do Rádio distal, porcentagem de mudanças na densidade mineral da Coluna vertebral e porcentagem de mudanças na densidade mineral do Fêmur) e um de alta qualidade (porcentagem de mudanças na densidade mineral do Quadril).

Esse estudo apresentou algumas limitações dentre elas o curto período de seguimento (um ano). Além disso, a população estudada era heterogênea em relação ao tratamento, foram alocadas mulheres sem tratamento prévio e mulheres previamente tratadas com Alendronato, o que pode ter contribuído para os resultados encontrados. O estudo apresentou um reduzido número de ensaios clínicos incluídos na análise, e todos os quatro foram financiados pela empresa fabricante do Denosumabe. Não foram avaliados outros bifosfonatos. Os resultados encontrados relacionados ao desfecho de interesse nesse Parecer Técnico Científico, risco de fraturas, não demonstrou superioridade no uso do Denosumabe e o GRADE demonstrou ser uma baixa qualidade da evidência.

O estudo de Zhou et al. indicou que o Denosumabe apresenta mais eventos adversos relacionados à infecção quando comparado ao placebo, não havendo diferença na segurança em comparação com os bifosfonatos. Além disso, demonstrou uma

diferença na redução de fraturas não vertebrais, não demonstrando diferença estatisticamente relevante na densidade mineral óssea. Não foi realizada uma análise da qualidade da evidência para os desfechos avaliados. A amostra utilizada foi considerada pequena o que pode ter comprometido os resultados encontrados.

## 5. RECOMENDAÇÕES NACIONAIS E INTERNACIONAIS

O *Canadian Drug Expert Committee* (CDEC) do *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), publicou em maio de 2016, sua recomendação a respeito do Denosumabe. Definiu que o Prolia<sup>®</sup> deve ser reembolsado em mulheres na pós-menopausa com osteoporose que apresentam alto risco de fratura ou que falharam ou são intolerantes a outras terapias disponíveis para osteoporose, se os seguintes critérios clínicos e condições forem atendidas:

- Critérios Clínicos:

1. Risco elevado de fratura definido como: um risco moderado de 10 anos de fratura (10% a 20%) com uma fratura por fragilidade prévia; ou um risco alto de fratura de 10 anos ( $\geq 20\%$ ), conforme definido pela ferramenta da Associação Canadense de Radiologistas e Osteoporose Canadá (CAROC) ou pela ferramenta FRAX<sup>®</sup>;

2. Contraindicação aos bifosfonatos orais.

Além disso, o CDEC em sua análise não encontrou diferença na eficácia e segurança quando comparou o Denosumabe e o Ácido Zoledrônico. Dessa forma, o CDEC condiciona a aprovação do Prolia<sup>®</sup> a uma redução no seu preço, devendo chegar aos patamares do Ácido Zoledrônico<sup>32</sup>.

O *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), publicou em outubro de 2010 sua recomendação a respeito do Denosumabe. O Denosumabe é recomendado 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: que são incapazes de cumprir as instruções especiais para administrar Alendronato, Risedronato ou Etidronato, ou possuir intolerância ou uma contraindicação a esses tratamentos<sup>33</sup>.

O *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC) da Austrália atualizou em 2016 suas recomendações a respeito do Denosumabe. Esta tecnologia passa a ser recomendada para tratamento de osteoporose em pacientes com 70 anos ou mais, com um T-score de densidade mineral óssea de -2,5 ou menos, e o paciente não deve estar

recebendo tratamento concomitante com qualquer outro agente que atue na reabsorção óssea<sup>34</sup>.

A Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) não realizou estudos sobre o Denosumabe.

## 6. RECOMENDAÇÃO

As evidências científicas localizadas na literatura sobre o uso do Denosumabe no tratamento da osteoporose em mulheres na pós-menopausa são escassas e com resultados controversos relacionados à eficácia. Além disso, as RS incluídas avaliaram a qualidade da evidência utilizando a ferramenta GRADE, sendo classificada como baixa, demonstrando algumas limitações do estudo, sendo importante analisar com cautela os resultados encontrados.

Outro ponto importante refere-se a descrição de eventos adversos graves com o uso da tecnologia, que devem ser considerados. Alguns estudos sugerem que o Denosumabe poderia ser utilizado em casos de intolerância aos bifosfonatos.

Além disso, as principais agências de avaliação de tecnologias do mundo não recomendam a utilização do Denosumabe em detrimento aos bifosfonatos, mas apenas em caso de falha terapêutica ou intolerância ao uso do mesmo.

Dessa forma, não é recomendada a administração de Denosumabe em mulheres na pós-menopausa com osteoporose como primeira linha, em substituição aos bifosfonatos com baixa qualidade da evidência.

## 7. REFERÊNCIAS

1. Cooper C, Campion G, Melton LJ 3rd. Hip fractures in the elderly: a world-wide projection. *Osteoporos Int*. 1992 Nov;2(6):285-9.
2. Melton III LJ, Chrischilles EA, Cooper C, Lane AW, Riggs BL. Perspective: How many women have osteoporosis? *J Bone Miner Res* 1992;7:1005-10.
3. Reginster JY, Burlet N. Osteoporosis: A still increasing prevalence. *Bone* 2006;38: S4-S9.
4. WHO- WORLD HEALTH ORGANIZATION. Scientific group on the assessment of osteoporosis at primary health care level. Summary meeting report. Belgium, 2004.
5. National Osteoporosis Foundation. Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. [Internet]. Washington, DC: National Osteoporosis Foundation; 2010.
6. Kanis JA, Burlet N, Cooper C, Delmas PD, Reginster JY, Borgstrom F, et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int*. 2008; 19:399-428.
7. McCloskey, E.V., Johansson, H., Oden, A. et al. *Osteoporos Int* (2009) 20: 811.
8. Riggs BL. Pathogenesis of osteoporosis. *Am J Obstet Gynecol*. 1987 may; 156(5):1342-6.
9. Lanzillotti Haydée Serrão, Lanzillotti Regina Serrão, Trotte Ana Paula Rocha, Dias Alessandra Silva, Bornand Bruna, Costa Eduardo André Moura Martins. Osteoporose em mulheres na pós-menopausa, cálcio dietético e outros fatores de risco. *Rev. Nutr.* 2003 June ; 16( 2 ): 181-193.
10. Kanis, J. A., McCloskey, E. V., Johansson, H., Cooper, C., Rizzoli, R., Reginster, J. Y., Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) and the Committee of Scientific Advisors of the International Osteoporosis Foundation (IOF) (2012). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporosis international: a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*, 24(1), 23-57.
11. Prevalência de Osteoporose em Mulheres na Pós-menopausa e Associação com Fatores Clínicos e Reprodutivos Lúcia Costa-Paiva, Ana Paula Horovitz, Alan de Oliveira Santos, Gislane Aparecida Fonsechi-Carvasan, Aarão Mendes Pinto-Neto RBGO - v. 25, nº 7, 2003.
12. Melton III LJ, Atkinson EJ, Cooper C, O'Fallon WM, Riggs BL. Vertebral fractures predict subsequent fractures. *Osteoporosis Int* 1999;10:214-21.
13. Osteoporose: Cartilha para pacientes. Comissão de doenças osteometabólica e osteoporose. Sociedade Brasileira de Reumatologia. 2011.
14. WHO Scientific Group. Prevention and Management of Osteoporosis. Geneva: World Health Organization; 2003.
15. National Osteoporosis Foundation. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. Estados Unidos, 2014.
16. Kanis, J. A., Johnell, O., Oden, A., Johansson, H., & McCloskey, E. (2008). FRAX and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporosis international: a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*, 19(4), 385-97.

17. Marinho BC, Guerra LP, Drummond JB, Silva BC, Soares MM. The burden of osteoporosis in Brazil. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2014 Jul;58(5):434-43.Review.
18. Sambrook P, Cooper C. Osteoporosis. *Lancet.* 2006;367:2010-18.
19. Brasil. Portaria de nº 451, de 9 de junho de 2014. Aprova o Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas da osteoporose. *Diário Oficial da União.* nº 109. 10 de junho de 2014, Seção 1.
20. Food and nutrition board. Institute of Medicine. National Academy of Sciences: dietary reference intakes. Washington, DC: National Academy Press, 1997.
21. FDA – Food and drug administration. Approves New Injectable Osteoporosis treatment for Postmenopausal Women. Estados Unidos, 2010.
22. Gleason, L. J., Menzies, I. B., Mendelson, D. A., Kates, S. L., & Friedman, S. M. (2012). Diagnosis and treatment of osteoporosis in high-risk patients prior to hip fracture. *Geriatric orthopaedic surgery & rehabilitation*, 3(2), 79-83.
23. Bolland M.J.; Grey A.B.; Gamble G.B.; Reid I.R. Effect of osteoporosis treatment on mortality: a meta-analysis. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Estados Unidos, v. 95, n. 3, p. 1174-1181, dez 2009.
24. Eekman, D. A., Bultink, I. E., Heijboer, A. C., Dijkmans, B. A., & Lems, W. F. (2011). Bone turnover is adequately suppressed in osteoporotic patients treated with bisphosphonates in daily practice. *BMC musculoskeletal disorders*, 12, 167.
25. PROLYA. Responsável técnico Edinilson da Silva Oliveira. Rio de Janeiro: GlaxoSmithKline Brasil Ltda. 2014. Bula de remédio.
26. ANVISA – AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Brasília. Consulta de medicamentos.
27. ANVISA – AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Brasília. Câmara de regulação do mercado de medicamentos (CMED): Preços máximos de medicamentos por princípio ativo, para compras públicas, preço de fábrica (PF) e preço máximo ao consumidor (PMC).
28. Shea BJ., Reeves BC., Wells G., Thuku M., Hamel C., Moran J., Moher D., Tugwell P., Welch V., Kristjansson E., Henry DA. 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.
29. Zhou, Z.; Chen, C.; Zhang, J.; Ji, X.; Liu, L.; Zhang, G.; Cao, X. & Wang, P. Safety of denosumab in postmenopausal women with osteoporosis or low bone mineral density: a meta-analysis. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology.* Estados Unidos, v. 7, n. 5, p. 2113-2122, Maio. 2014.
30. Lin, T.; Wang, C.; Cai, X.Z.; Zhao, X.; Shi, M.M.; Ying, Z.M.; Yuan, F.Z.; Guo, C. & Yan, S.G. Comparison of clinical efficacy and safety between denosumab and alendronate in postmenopausal women with osteoporosis: a meta-analysis. *International Journal of Clinical Practice.* Reino Unido, v. 66, n. 4, p. 399-408, Abril. 2012.
31. Chandran T, Venkatachalam I. Efficacy and safety of denosumab compared to bisphosphonates in improving bone strength in postmenopausal osteoporosis: a systematic review. *Singapore Med J.* 2019 Mar 11.
32. Denosumab. CADTH CANADIAN DRUG EXPERT COMMITTEE FINAL RECOMMENDATION ; maio 2016. Disponível em: < [https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SF0453\\_complete\\_RFA-Prolia\\_May-25-16\\_e.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SF0453_complete_RFA-Prolia_May-25-16_e.pdf)>. Acesso em: 25.05.2019.

33. Denosumab for the prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. NICE; outubro 2011. Disponível em: < <https://www.nice.org.uk/guidance/ta204>>. Acesso em: 25.05.2019.
34. Denosumab, injection, 60 mg/mL, Prolia®. PBAC; julho 2016. Disponível em: < <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2013-07/denosumab>>. Acesso em: 25.05.2019.

## APÊNDICE

### APÊNDICE A – Estratégias de busca

Bases de dados	Data da busca	Estratégia de busca	Número de artigos identificados
Medline	13.04.2019	(((("Osteoporosis, Postmenopausal"[MeSH Terms]) OR ((Bone Loss, Postmenopausal) OR Bone Losses, Postmenopausal) OR Postmenopausal Bone Losses) OR Postmenopausal Osteoporosis) OR Osteoporoses, Postmenopausal) OR Postmenopausal Osteoporoses) OR Perimenopausal Bone Loss) OR Postmenopausal Bone Loss) OR Bone Loss, Perimenopausal) OR Bone Losses, Perimenopausal) OR Perimenopausal Bone Losses) OR Osteoporosis, Post-Menopausal) OR Osteoporosis, Post Menopausal) OR Post-Menopausal Osteoporoses) OR Post-Menopausal Osteoporosis)))) AND ((denosumab) OR prolia)) AND systematic[sb]) Filters: Systematic Reviews	13
Lilacs	16.04.2019	((Osteoporosis) AND (denosumab OR prolia)) Filters: Systematic Reviews	3

## APÊNDICE B - Artigos excluídos e os motivos das suas exclusões

Número	Artigo	Autor/ ano	Base de dados	Motivo da exclusão
1	Benefits and Harms of Osteoporosis Medications in Patients With Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-analysis	Wilson LM. (2017)	Medline	Não corresponde ao PICO
2	The effects of parathyroid hormone peptides on the peripheral skeleton of postmenopausal women. A systematic review	Metcalfe LM. (2017)	Medline	Não corresponde ao PICO
3	Drug holidays from bisphosphonates and denosumab in postmenopausal osteoporosis: EMAS position statement	Anagnostis P. (2017)	Medline	Não corresponde ao PICO
4	Clinical Features of 24 Patients With Rebound-Associated Vertebral Fractures After Denosumab Discontinuation: Systematic Review and Additional Cases.	Anastasilakis AD. (2017)	Medline	Não corresponde ao PICO
5	Cost-effectiveness of denosumab in the treatment of postmenopausal osteoporotic women	Hilgsmann M. (2013)	Medline	Revisão Sistemática de avaliações econômicas
6	Pharmacoeconomic analysis of strategies to treat postmenopausal osteoporosis: a systematic review	Brandão CM. (2012)	Medline/Lilacs	Revisão Sistemática de avaliações econômicas
7	Efficacy and safety of denosumab in postmenopausal women with osteopenia or osteoporosis: a systematic review and a meta-analysis	Anastasilakis AD. (2009)	Medline	Não corresponde ao PICO
8	Effectiveness and safety of ibandronic acid in the treatment of osteoporosis	Contreras J. (2014)	Lilacs	Não corresponde ao PICO
9	Effectiveness of teriparatide to reduce the frequency of vertebral and non-vertebral fractures in adults at high risk of fracture	Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud. (2013)	Lilacs	Não corresponde ao PICO
10	Fracture prevention in postmenopausal women	Vestergaard P. (2011)	Medline	Comparou o Denosumabe com placebo apenas

## APÊNDICE B - Artigos excluídos e os motivos das suas exclusões (continuação)

Número	Artigo	Autor/ ano	Base de dados	Motivo da exclusão
11	The relative efficacy of nine osteoporosis medications for reducing the rate of fractures in post-menopausal women.	Hopkins RB. (2011)	Medline	Não corresponde ao PICO
12	Impact of treatments for postmenopausal osteoporosis (bisphosphonates, parathyroid hormone, strontium ranelate, and denosumab) on bone quality: a systematic review.	Gallacher SJ. (2010)	Medline	Excluído após leitura do texto na íntegra (fase 2). Não corresponde ao PICO, pois os desfechos avaliados são biomarcadores e não fraturas. Além disso, a análise dos bifosfonatos e Denosumabe é feita separadamente, não foram comparados.
13	Efficacy and safety of denosumab for the treatment of osteoporosis: A systematic review.	Diédhiou D. (2015)	Medline	Excluído após leitura do texto na íntegra (fase 2). Não corresponde ao PICO, pois a população de interesse foi composta por homens e mulheres com osteoporose.
14	Denosumab compared to other treatments to prevent or treat osteoporosis in individuals at risk of fracture: a systematic review and meta-analysis.	Beaudoin C. (2016)	Medline	Excluído após leitura do texto na íntegra (fase 2). Não corresponde ao PICO, pois a população de interesse foi composta por homens e mulheres com osteoporose.
15	Efficacy and safety of denosumab compared to bisphosphonates in improving bone strength in postmenopausal osteoporosis: a systematic review.	Chadran T. (2019)	Medline	Excluído após AMSTAR 2, pois foi classificado como de qualidade metodológica criticamente baixa.

APÊNDICE C – Qualidade da evidência de revisões sistemáticas (AMSTAR 2)

Questions	Efficacy and safety of denosumab compared to bisphosphonates in improving bone strength in postmenopausal osteoporosis: a systematic review. Chandran T. (2019)	Safety of denosumab in postmenopausal women with osteoporosis or low bone mineral density: a meta-analysis. Zhou Z. (2014)	Comparison of clinical efficacy and safety between denosumab and alendronate in postmenopausal women with osteoporosis: a meta-analysis. Lin T. (2012)
1. Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?	Yes	Yes	Yes
2. Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?	Partial yes	No	No
3. Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?	No	Yes	Yes
4. Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?	Partial yes	Partial yes	Yes
5. Did the review authors perform study selection in duplicate?	No	Yes	Yes
6. Did the review authors perform data extraction in duplicate?	No	Yes	Yes
7. Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?	No	No	No
8. Did the review authors describe the included studies in adequate detail?	Partial yes	Yes	Yes
9. Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?	No	Yes	Yes
10. Did the review authors report on the sources of funding for the studies included in the review?	No	No	No
11. If meta-analysis was performed did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?	0	Yes	Yes
12. If meta-analysis was performed, did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?	0	Yes	No
13. Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/ discussing the results of the review?	0	Yes	Yes
14. Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?	No	Yes	Yes
15. If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?	0	Yes	Yes
16. Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?	0	Yes	Yes
<b>Results</b>	Critically Low quality review	Moderate quality review	Moderate quality review