



Informe rápido de evaluación de tecnología sanitaria: ¿Debería usarse Denosumab para la prevención y tratamiento de fracturas osteoporóticas en la mujer postmenopáusia?

Índice:

Contexto

Osteoporosis

Denosumab: descripción de la tecnología

Tecnologías alternativas

Pregunta de investigación

Pregunta PICO

Métodos

Estrategia de búsqueda

Valor de los parámetros de densidad ósea y parámetros de recambio óseo en el monitoreo y duración del tratamiento

Eficacia

Eficacia frente a placebo

Eficacia frente a bifosfonatos: comparaciones directas

Eficacia frente a bifosfonatos: comparaciones indirectas

Seguridad

Seguridad frente a placebo

Seguridad frente a bifosfonatos: comparaciones directas

Seguridad frente a bifosfonatos: comparaciones indirectas

Valores y preferencias de los pacientes

Estudios de costo-efectividad

Impacto presupuestario

Conclusiones

Abreviaturas:

Autores:

Mg. Fernando Tortosa. Coordinador de Evaluación de tecnologías sanitarias. Ministerio de Salud de Río Negro. Miembro de RedArETS (Red Argentina Pública de evaluación de tecnologías sanitarias)

Lic. Dana Prandi. Evaluación de tecnologías sanitarias. Ministerio de Salud de Río Negro

Agosto 2019

Contexto

La osteoporosis

La osteoporosis es un trastorno esquelético caracterizado por resistencia ósea comprometida, predisposición a un mayor riesgo de fractura. La prevalencia aumenta del 6% de las mujeres de edad 50 a 59 años a más del 40% de las mujeres de edad 80 años y mayores.¹ Consecuencias de mantener una fractura puede ser grave e incluir un aumento riesgo de fracturas posteriores, hospitalización o institucionalización, disminución de la calidad de vida, y mortalidad prematura, con una carga relacionada con el sistema de salud.

Descripción de la tecnología

El denosumab es un anticuerpo monoclonal que inhibe la resorción ósea producida por los osteoclastos. Fue comercializado en 2010 para el tratamiento de la osteoporosis. En estos años se han identificado varios efectos adversos potencialmente graves: predisposición a infecciones, cáncer, reacciones de hipersensibilidad, trastornos autoinmunes, e incremento de la incidencia de múltiples fracturas vertebrales espontáneas al suspender el tratamiento. En este número revisamos estas novedades.

El denosumab se administra por vía subcutánea. A dosis de 60 mg cada 6 meses está autorizado para el tratamiento de la osteoporosis en mujeres tras la menopausia y en hombres con riesgo elevado de fractura, y para el tratamiento de la pérdida ósea asociada a la supresión hormonal en hombres con cáncer de próstata y alto riesgo de fractura. A dosis de 120 mg cada 4 semanas, lo está para la prevención de fracturas patológicas y otras complicaciones en adultos con neoplasia y linfoma avanzado con metástasis óseas. Se duda de la relevancia clínica de su supuesta superioridad sobre placebo.

Al igual que con los bisfosfonatos, en pacientes tratados con denosumab se han descrito efectos adversos graves, como hipocalcemia (e hipercalcemia de rebote al retirarlo), osteonecrosis maxilar y fracturas atípicas.² Estos efectos ya eran conocidos en el momento de la comercialización y constan en la ficha técnica. Cuando el denosumab fue comercializado, ya se conocía por los ensayos clínicos que puede aumentar el riesgo de infección. En el análisis agrupado de cuatro ensayos clínicos en pacientes con neoplasia y afectación ósea se observó una incidencia más alta de nuevo cáncer primario en los tratados con (denosumab 120 mg una vez al mes) que en los tratados con ácido zoledrónico (4 mg una vez al mes).³ La incidencia acumulada al año fue de 1,1% con denosumab y de 0,6% con ácido zoledrónico. No se observó ninguna asociación con algún tipo específico de neoplasia. También se han descrito trastornos autoinmunes.⁴ En 2016, el Programa de Farmacovigilancia de la OMS había reunido una cincuentena de notificaciones. Treinta casos eran vasculitis, a veces acompañadas de alteraciones cutáneas o de artralgias. De las de evolución conocida, 10 casos se curaron (cinco tras suspender el denosumab), seis tuvieron secuelas y un paciente murió. También se han notificado casos de liquen plano.

Tecnologías alternativas

Los agentes antirresortivos como los bifosfonatos orales son el estándar tratamiento para la osteoporosis posmenopáusica, en conjunto con medidas no farmacológicas y sobre todo el énfasis en la prevención de las caídas. Otras opciones de tratamiento incluyen un bifosfonatos intravenoso (ácido zoledrónico), un agente formador de hueso (teriparatida) y un modulador selectivo del receptor de estrógeno (raloxifeno).

Pregunta de investigación

¿Debería usarse Denosumab para la prevención y tratamiento de fracturas osteoporóticas en la mujer postmenopáusica?

Preguntas PICO

Población: Mujeres con osteoporosis en la postmenopausia

Intervención: Denosumab

Comparadores: Placebo, bifosfonatos orales, bifosfonatos endovenosos, ácido zoledrónico, raloxifeno, teriparatide

Desenlaces: Fractura de cadera (CRITICO), fractura no vertebral (CRITICO), eventos adversos graves (CRITICO), fractura vertebral (IMPORTANTE)

Métodos

Se realizó una búsqueda bibliográfica utilizando las siguientes bases de datos bibliográficas: MEDLINE, EMBASE, The Cochrane Library, y PubMed. Aplicaron filtros metodológicos para evaluaciones de tecnología sanitaria, estudios económicos, revisiones sistemáticas, metanálisis, y ensayos controlados aleatorios (ECA). La búsqueda también se limitó a Idioma en Inglés y humanos. Se excluyeron los resúmenes de congresos en los resultados de búsqueda. Se identificó la literatura gris (literatura que no se publica comercialmente) fue identificado mediante la búsqueda de secciones relevantes de la Lista de verificación de Grey Matters (<http://www.cadth.ca/en/resources/grey-matters>). Google y otros motores de búsqueda de internet fueron se utiliza para buscar en la web adicional materiales Estas búsquedas se complementaron con revisar las bibliografías de documentos clave y a través de contactos con expertos apropiados.

Estrategia de búsqueda

Se realizó una búsqueda con última fecha 26/08/2019 en diversas bases de datos, incluidas PubMed y Embase, así como la biblioteca Cochrane, ClinicalTrials.gov y bases de datos de revisiones sistematicas Epistemonikos. La búsqueda sólo incluyó documentos escrito en ingles y espanol. Las palabras clave para la búsqueda incluyeron: "Osteoporosis", "ensayos clínicos aleatorios", "meta-analysis", "alendronato", "raloxifeno", "denosumab", "ibandronato", "risedronato", "etidronato", "ácido zoledrónico" y "Ranelato de estroncio". Se incluyeron, estudios Randomizados controlados, meta análisis y evaluaciones de tecnologías sanitarias.

Estrategia 1 (Bisphosphonates) osteoporosis or osteopenia or osteopaenia or fracture* or bone mineral OR fractures[mh] OR bone density AND denosumab* OR alendronate* OR risedronate* OR etidronate* OR didronel OR ibandronate* OR teriparatide OR pamidronate* OR zoledronic acid OR bisphosphonate*

Estrategia 2 (Eventos adversos) osteoporosis or osteopenia or osteopaenia or fracture* or bone mineral OR fractures[mh] OR bone density AND adverse effects[Subheading] OR Drug Toxicity- [Mesh] OR toxicity [Subheading] OR adverse[tiab] OR harm OR harmful OR safe[ti] OR safety[ti] OR toxic*[tiab]

Estrategia 3 (discontinuación) osteoporosis or osteopenia or osteopaenia or fracture* or bone mineral OR fractures[mh] OR bone density AND denosumab* OR alendronate* OR ibandronate* OR bisphosphonate* AND discontinuation OR "medication holidays" AND metaanalysis

Estrategia 4 (valores y preferencias) osteoporosis or osteopenia or osteopaenia or fracture* or bone mineral OR fractures[mh] OR bone density AND denosumab* OR alendronate* OR ibandronate* OR bisphosphonate* AND discontinuation OR "medication holidays" AND "values and preferences"

Valor de los parámetros de densidad ósea y de recambio óseo en el monitoreo y duración del tratamiento

En las guías de práctica clínica de la Sociedad Internacional de Endocrinología, publicadas por Eastell³⁷ y col (2019) recomiendan en individuos de alto o muy alto riesgo (T score 2.5, riesgo de fractura de cadera a 10 años mayor a 3% y riesgo de fracturas osteoporóticas mayor a 20%) iniciar con denosumab u otros bifosfonatos y cambiar estrategia terapéutica hacia otra droga de acuerdo al resultado de la DMO. Existe disenso en las actuales guías de práctica clínica en cuanto al valor de la densitometría ósea como parámetro para monitoreo de la terapéutica y predictor de fracturas. American College of Physicians (ACP) publicó sus pautas para el tratamiento de la baja densidad mineral ósea (DMO) u osteoporosis para prevenir fracturas en mujeres y hombres³⁶, pero ciertas recomendaciones han generado discusión, especialmente con respecto a la duración de terapia y monitoreo. La ACP recomienda que los médicos deben tratar a las mujeres con osteoporosis con farmacoterapia durante 5 años y realizan una recomendación fuerte a favor (se refiere a una recomendación con confianza en que los efectos deseados de la intervención superan a los indeseables (recomendación fuerte a favor), o en que los efectos indeseados de la intervención superan los deseados (recomendación fuerte en contra)), en contra de monitorear la DMO durante ese período.

En una revisión sistemática, Cummings y col³¹ (2002) en 12 ensayos, se evidenció que una mejora del 1% en la densidad mineral de la columna vertebral se asoció con una disminución de 0.03 (intervalo de confianza [IC] del 95%: 0.02 a 0.05) en el riesgo relativo (RR) de fractura vertebral. Las reducciones en el riesgo fueron mayores a las predichas por la mejora en la densidad mineral ósea; Por ejemplo, el modelo estimó que los tratamientos predijeron reducir el riesgo de fractura en un 20% (RR = 0,80) basándose en la mejora de la densidad mineral ósea, mientras que en realidad reducen el riesgo de fractura en aproximadamente un 45% (RR = 0,55).

En el ensayo clínico Fracture Intervention Trial³² (Chapurlat y col 2005), la mejora de la densidad ósea explicó sólo el 16% de la reducción del riesgo de fractura vertebral con alendronato. 6.459 mujeres fueron asignadas aleatoriamente a tratamiento con alendronato o placebo; La DMO se midió anualmente y se evaluaron nuevas fracturas de columna al inicio y al final del seguimiento. entre aquellos que habían cumplido al menos el 70% del tratamiento (5.220 mujeres), se comparó la reducción en el riesgo de fracturas de columna al final del seguimiento (3 o 4 años) dentro de varios niveles de cambio en la DMO total de cadera y columna después de 1 y 2 años de tratamiento. Las mujeres que "perdieron" la DMO en la columna lumbar (0% a 4%) mientras tomaban alendronato tuvieron una reducción del 60% en el riesgo de fractura vertebral [OR = 0,40 (0,16, 0,99)] en comparación con sus contrapartes en el grupo placebo. Las pocas mujeres que perdieron más del 4% no tuvieron un beneficio significativo [OR = 0.15 (0.02, 1.29)]. Aquellos que "ganaron" DMO (0% a 4%) durante el tratamiento tuvieron una reducción en el riesgo del 51% [OR = 0.49 (0.30, 0.78)]. Del mismo modo, las mujeres que "perdieron" la DMO total de cadera (0% a 4%) durante el primer año con alendronato tuvieron un 53% menos de riesgo de fractura vertebral en comparación con sus controles que tomaron placebo [OR = 0.47 (0.27, 0.81)], mientras que aquellos que "ganaron" DMO (0% a 4%) tuvieron una reducción de riesgo comparable [OR = 0.49 (0.34, 0.71)]. Esto no se observó en las pocas mujeres que perdieron más del 4% [OR = 0,61 (0,11, 3,45)].

Entre los pacientes que se adhieren al tratamiento con alendronato, incluso aquellos que pierden DMO se beneficiaron con una reducción sustancial en el riesgo de fractura vertebral. Por lo tanto, la reducción en el recambio óseo inducida por alendronato podría ser más importante que los cambios en la DMO.

En el análisis posthoc realizado por Watts³³ y col (2005) combinó datos de tres ensayos clínicos de risedronato versus placebo. Las mujeres recibieron risedronato 2.5 o 5 mg (n = 2,561) o placebo (n = 1,418) diariamente por hasta 3 años. La DMO y las fracturas no vertebrales confirmadas por radiografía (cadera, muñeca, pelvis, húmero, clavícula y pierna) se evaluaron periódicamente durante 3 años.

La incidencia de fracturas no vertebrales en pacientes tratados con risedronato no fue diferente entre los pacientes cuya DMO de la columna vertebral disminuyó (7,8%) y aquellos cuya DMO de la columna vertebral aumentó (6,4%; razón de riesgo para el subgrupo de pacientes que perdieron DMO [HR], 0,79; 95% IC, 0,50, 1,25) o entre aquellos cuya DMO del cuello femoral disminuyó (7,6%) y aquellos cuya DMO del cuello femoral aumentó (7,5%; HR, 0,93; IC del 95%, 0,68, 1,28). Los cambios en la DMO de la columna lumbar y el cuello femoral explicaron solo 12% (IC 95%, 2%, 21%; p = 0,014) y 7% (IC 95%, 2%, 13%; p = 0,005), respectivamente, de Eficacia de la fractura no vertebral del risedronato.

En el estudio realizado por Sarkar³⁶ y col (2002), 7705 mujeres posmenopáusicas con osteoporosis fueron aleatorizadas para recibir placebo o raloxifeno 60 mg / día o 120 mg / día. Se evaluó la relación entre la DMO basal y los cambios en la DMO desde el inicio y se relaciona con el riesgo de nuevas fracturas vertebrales utilizando modelos de regresión logística. Como se ha observado en otras poblaciones, las mujeres con la DMO de columna lumbar o cuello femoral basal más baja tuvieron el mayor riesgo de fracturas vertebrales. Además, para cualquier cambio porcentual, ya sea aumento o disminución de la DMO del cuello femoral o la columna lumbar a 1 año o 3 años, los pacientes tratados con raloxifeno tuvieron un menor riesgo de fractura vertebral en comparación con los pacientes tratados con placebo. La disminución del riesgo de fractura con raloxifeno fue similar en el rango de cambio porcentual en la DMO del cuello femoral observada en 3 años; los pacientes que recibieron raloxifeno tuvieron un riesgo 36% menor de fractura vertebral en comparación con los que recibieron placebo. En cualquier cambio porcentual en la DMO del cuello femoral y la columna lumbar observada a 1 año, el tratamiento con raloxifeno disminuyó el riesgos de nuevas fracturas vertebrales a los 3 años en un 38% y 41%, respectivamente. El análisis realizado en este estudio mostró que los cambios porcentuales en la DMO con el tratamiento con raloxifeno representaron el 4% de lo observado reducción del riesgo de fractura vertebral, y el otro 96% de la reducción del riesgo permanece sin explicación. Concluye que cambios medidos en la DMO observados con la terapia con raloxifeno son malos predictores de fractura vertebral.

En el estudio realizado por Chen²¹ y col (2006), se evaluó la relación entre la DMO de la columna y el riesgo de nuevas fracturas vertebrales después el tratamiento con teriparatida en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis (n 1637) que fueron randomizadas a recibir placebo o teriparatida 20 o 40 g / día durante una media de 19

meses. La DMO de la columna vertebral se evaluó al inicio y a los 18 meses. Tanto la DMO basal como el cambio en la DMO contribuyeron al riesgo de fractura vertebral. En comparación con el placebo, la teriparatida redujo significativamente el riesgo de una nueva fractura vertebral en todos los puntos finales para cualquiera de los valores de DMO final. Los aumentos de la DMO en la columna mediados por teriparatida representaron entre el 30% al 41% de la reducción del riesgo de fractura vertebral, mientras que la mayoría de la reducción del riesgo se asociaron con cambios que no pueden ser explicados por los valores de DMO.

Por lo expuesto, se considera que la DMO no es un parámetro confiable de respuesta al tratamiento de la osteoporosis.

Eficacia

Eficacia frente a placebo

Un metaanálisis que comparó denosumab con placebo mostró una reducción del 68% en el riesgo de fracturas vertebrales (HR, 0,32; IC del 95%, 0,26 a 0,40), un 39% de reducción en el riesgo de fracturas de cadera (HR, 0,61; IC del 95%, 0,37 a 0,98) y una reducción del 19% en el riesgo de fracturas no vertebrales (HR, 0,81; IC del 95%, 0,69 a 0,95) ¹⁵.

En el estudio FREEDOM ⁸, que comparó la eficacia y seguridad de Denosumab (DE) en mujeres posmenopáusicas de 60-90 años con osteoporosis, fueron reclutadas en 214 centros de América del Norte, Europa, América Latina y Australasia y asignadas al azar (1 : 1) a recibir 60 mg de denosumab subcutáneo o placebo cada 6 meses durante 3 años. Finalizado este estudio, la incidencia de nuevas fracturas vertebrales radiológicas fue de 2,3% en el grupo con DE y de 7,2% en el grupo placebo (RR=0,32 IC95% 0,26-0,41; NNT=21). Se redujo la incidencia de nuevas fracturas no vertebrales un 6,5% vs 8,0% con placebo (HR=0,80 IC 95% 0,67-0,95; NNT=67), y las fracturas de cadera un 0,7% vs 1,2% con placebo (HR=0,60 IC 95% 0,37-0,97; NNT=200).

Resumen de los resultados :

Denosumab comparado con placebo para pacientes con osteoporosis

Paciente o población : pacientes con osteoporosis

Intervención : denosumab

Comparación: placebo

Desenlaces	Efectos absolutos anticipados * (95% CI)		Efecto relativo (95% CI)	Nº de participantes (Estudios)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comentarios
	Riesgo con placebo	Riesgo con denosumab				
Fractura de	Q Fx alto a 3 años		RR 0.61	7868	⊕⊕○	Denosumab podría disminuir el riesgo

cadera	35 por 1000	21 por 1000 (13 a 34)	(0.37 a 0.98)	(1 ECA (experimento o controlado aleatorizado))	○ BAJA ^{a,b}	de fractura de cadera
seguimiento: media 36 meses						
Fracturas no vertebrales	Freedom		RR 0.81	8700	⊕⊕⊕○	Denosumab probablemente reduzca el riesgo de fracturas no vertebrales
seguimiento: media 36 meses	80 por 1000	65 por 1000 (55 a 76)	(0.69 a 0.95)	(4 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	MODERADO ^a	
Fractura vertebral	Freedom		RR 0.32	9515	⊕⊕⊕○	Denosumab probablemente reduzca el riesgo de fracturas vertebrales
seguimiento: media 36 meses	26 por 1000	8 por 1000 (7 a 10)	(0.26 a 0.40)	(5 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	MODERADO ^a	

El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el efecto relativo de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%).

CI: Intervalo de confianza ; RR: Razón de riesgo

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect

Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

Eficacia frente a bifosfonatos: comparaciones directas

En la tabla anexa a continuación (Tabla 1) se evalúa el perfil de evidencia GRADE donde se evidencia el metaanálisis entre cuatro ECA⁵⁻⁸ que comprendieron 2071 participantes con un rango de seguimiento de 12 a 24 meses y compararon el uso de Denosumab con bifosfonatos orales (Alendronato, Etidronato). Existe incertidumbre en el efecto de denosumab sobre el riesgo de fracturas en comparación con bifosfonatos. La certeza en la evidencia va desde BAJA A MUY BAJA considerando la presencia de imprecisión muy seria y el potencial riesgo de sesgo de publicación.

Tabla 1. Pregunta: Denosumab comparado con bifosfonatos para osteoporosis

Certainty assessment							Efecto		Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Fractura de cadera (seguimiento: rango 12 meses a 24 meses)										
4	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	muy serio ^a	se sospechaba fuertemente sesgo de publicación ^b	RR 0.43 (0.06 a 2.94) ^{1,2}	20 menos por 1000 (de 33 menos a 68 más)	⊕○ ○ ○ MUY BAJA	
Fractura no vertebral (seguimiento: media 12 meses)										
2	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	muy serio ^a	se sospechaba fuertemente sesgo de publicación ^b	RR 4.10 (0.68 a 25.00) ^{1,2}	52 más por 1000 (de 5 menos a 403 más)	⊕○ ○ ○ MUY BAJA	

1. Wu, Jiaqi, Zhang, Qingsheng, Yan, Guanghui, Jin, Xianhui. Denosumab compared to bisphosphonates to treat postmenopausal osteoporosis: a meta-analysis. 2018. 2. Kendler, David L., Roux, Christian, Benhamou, Claude Laurent, Brown, Jacques P., Lillestol, Michael, Siddhanti, Suresh, Man, Hoi-Shen, San Martin, Javier, Bone, Henry G.. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women transitioning from alendronate therapy. 2010

En los dos ensayos frente a alendronato, a los 12 meses de tratamiento, DE se asoció con un modesto, aunque significativo, incremento absoluto de la DMO en cadera total del 1%, (IC 95% 0,7-1,2; NNT=100) en el estudio DECIDE⁶ y del 0,85% (IC 95% 0,44-1,25, NNT=118) en el estudio STAND⁷, desconociéndose la significación clínica de este hallazgo.

De los desenlaces críticos evaluados, en la desenlace fractura de cadera (4 ECA, 2071 participantes) se estimó una disminución del riesgo (RR 0.43 IC 0.03 a 0.64) a favor de Denosumab: 20 eventos menos cada 1000 pacientes tratados. La certeza en la evidencia es baja considerando la imprecisión y la sospecha de sesgo de publicación, Con respecto a la fractura no vertebral (2 ECA n: 598) Existe incertidumbre acerca del impacto

de Denosumab sobre los eventos adversos graves y la incidencia de fracturas vertebrales. Se evidenció un aumento del riesgo con Denosumab de 52 eventos más por 1000 (RR 4.10 IC 0.68 a 25) y sobre las fracturas vertebrales (4 ECA n:2071) el efecto fue no significativo con un RR 0.71 (IC 0.13 a 3.87) y 2 casos menos por 1000.

Eficacia frente a bifosfonatos: comparaciones indirectas

No se han encontrado en la literatura comparaciones directas entre Denosumab y otros fármacos distintos de los más arriba citados. Sin embargo, Gauthier y col¹² realizaron comparaciones, mostrando una efectividad similar entre Denosumab y Ácido Zoledrónico en la prevención de fracturas no vertebrales con un perfil de seguridad similar.

En otro metaanálisis en red (NMA), Wang¹³ y col (2016) compararon diez intervenciones en la osteoporosis post-menopáusica frente a placebo (Alendronato, Clodronato, Etidronato, Denosumab, Ibandronato, PTH, Raloxifeno, Risedronato, estrogénos y ácido zoledrónico) y como desenlaces, las fracturas vertebrales nuevas o clínicas y eventos adversos (42 ECR). En este meta-análisis en red, tomando en cuenta el desenlace nuevas fracturas vertebrales, no hubo diferencias en la efectividad entre Denosumab e Ibandronato OR 1.6 (1.0-2.4) y eventos adversos serios OR 0.88 (0.55-1.2)

Otro NMA realizado por Yang¹⁴ y col (2016) incluyeron en el análisis de las 10 estrategias previas además al Teriparatide y analizaron el riesgo de fracturas no vertebrales, fractura de cadera y muñeca. En cuanto al desenlace fracturas no vertebrales no hubo diferencias en la efectividad entre Denosumab y Alendronato OR 0.86 (0.61-1.16), Clodronato OR 1.08 (0.71-1.54), etidronato OR 0.85 (0.32-2.05), risedronato OR 1.13 (0.79-1.72) o ácido zoledrónico OR 1.07 (0.76-1.73) o Teriparatide OR 0.85 (0.52-1.51). La efectividad fue limítrofe comparado con Ralendronato OR 1.43 (1.01-1.95). La ausencia de comparaciones directas y el riesgo de intransitividad limitan la certeza en estas estimaciones

En cuanto al desenlace fracturas de cadera no hubo diferencias en la efectividad entre Denosumab y Ralendronato OR 1.61 (0.78-3.30), risedronato OR 1.35 (0.69-2.49) o ácido zoledrónico OR 1.0 (0.49-1.92) o Teriparatide OR 1.17 (0.24-6.02). No existieron diferencias en los eventos adversos en las comparaciones en red entre Denosumab y el resto de las intervenciones consideradas.

En otro NMA, Zang¹⁵ y col (2015) evaluaron Denosumab y bifosfonatos (alendronato, etidronato, ibandronato y risedronato). En cuanto al desenlace fracturas no vertebrales la efectividad fue similar entre denosumab y Alendronato OR 0.96 (0.58-1.47) o Risedronato OR 0.94 (0.55-1.44).

En cuanto al desenlace fracturas vertebrales la efectividad de denosumab fue superior a Alendronato OR 1.67 (1.06-2.67), Etidronato OR 1.32 (0.49-3.42), mientras que fue similar al Ibandronato OR 1.74 (0.84-3.48) y Risedronato OR 0.94 (1.16-2.92).

En conclusión, denosumab probablemente sea superior a placebo en la reducción de riesgo de fracturas relevantes en pacientes con osteoporosis, si bien existe incertidumbre en su eficacia comparativa con bifosfonatos

Seguridad frente a placebo

Evidencia de alta calidad mostró que el denosumab está asociado con síntomas leves del tracto gastrointestinal superior (OR, 1.74 [IC, 1.29 a 2.38])^{39,42}. Con calidad moderada la evidencia, el denosumab está asociado con mayor riesgo de infección ([RR], 1.26 [IC, 1.01 a 1,57]) (328). Un ensayo clínico pequeño informó un ligero aumento de la celulitis bacteriana en pacientes tratados con denosumab en comparación con placebo (1.3% vs. 0.6%), pero sin mayor incidencia de infecciones graves (1.1% vs. 1.5%) (109) El denosumab también se ha asociado con erupción cutánea /eccema (OR, 1.96 [IC, 1.46 a 2.66])^{39, 32, 49}. Un análisis pothoc del FREEDOM (Evaluación de reducción de fractura de Denosumab en osteoporosis cada 6 meses) confirmó 2 eventos de fractura femoral atípica y 8 eventos de osteonecrosis de la mandíbula a través de 8 años de terapia con denosumab⁴¹

Desenlaces	Efectos absolutos anticipados ^a (95% CI)		Efecto relativo (95% CI)	Nº de participantes (Estudios)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comentarios
eventos adversos graves evaluado con : suspensión del tratamietno seguimiento: media 36 meses	19 por 1000 ^c	22 por 1000 (16 a 29)	RR 1.16 (0.87 a 1.54)	9407 (4 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	⊕⊕⊕○ MODERADO ^{a,d}	Denosumab podría no impactar en el riesgo de eventos adversos frecuentes

El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el **efecto relativo** de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%).

CI: Intervalo de confianza ; RR: Razón de riesgo

GRADE Working Group grades of evidence

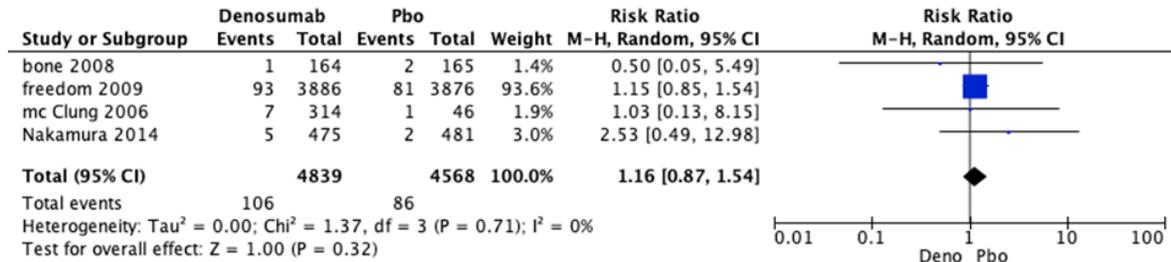
High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect

Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

Eventos adversos que lleven al abandono del estudio



Seguridad frente a bifosfonatos: comparaciones directas

En la tabla anexa a continuación (Tabla 2) se evalúa el perfil de evidencia GRADE donde se evidencia el metaanálisis entre cuatro ECA⁵⁻⁸ que comprendieron 2071 participantes con un rango de seguimiento de 12 a 24 meses y compararon el uso de Denosumab con bifosfonatos. Denosumab probablemente no impacte en el riesgo de eventos adversos graves frecuentes en comparación con bifosfonatos. De los desenlaces críticos evaluados, la incidencia de eventos adversos graves durante su uso no discontinuado (durante el tiempo que recibían la droga en estudio) fue evaluado en 6 ECA (n:4228) con moderada certeza de la evidencia observándose un efecto no significativo EL RR se construyó alrededor de la línea de no efecto con un RR 1.07 (IC 0.83-1.39).

Tabla 2. Pregunta: Denosumab comparado con bifosfonatos para osteoporosis

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	denosumab	bifosfonatos	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

Eventos adversos graves (seguimiento: rango 12 meses a 24 meses)

6	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^d	ninguno	-/2382	130/1846 (7.0%)	RR 1.07 (0.83 a 1.39) ^{1,2}	5 más por 1000 (de 12 menos a 27 más)	⊕⊕⊕ ○ MODERADO	
---	--------------------	-------------	-------------	-------------	--------------------	---------	--------	-----------------	--------------------------------------	---------------------------------------	----------------------	--

1. Wu, Jiaqi, Zhang, Qingsheng, Yan, Guanghui, Jin, Xianhui. Denosumab compared to bisphosphonates to treat postmenopausal osteoporosis: a meta-analysis. 2018. 2. Kendler, David L., Roux, Christian, Benhamou, Claude Laurent, Brown, Jacques P., Lilestol, Michael, Siddhanti, Suresh, Man, Hoi-Shen, San Martin, Javier, Bone, Henry G.. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women transitioning from alendronate therapy. 2010

Seguridad frente a bifosfonatos: comparaciones indirectas

En el metaanálisis en red (NMA) realizado por Wang¹³ y col (2016), tomando en cuenta el desenlace eventos adversos no hubo diferencia en la incidencia de eventos adversos entre Denosumab e Ibandronato OR 1.2 (0.90, 1.7) como tampoco eventos adversos graves OR 0.88 (0.55, 1.2).

En otro NMA realizado por Yang¹⁴ y col (2016) no se evidenciaron diferencias en la incidencia de eventos adversos entre Denosumab y etidronato OR 1.08 (0.5-2.46), ralendronato OR 0.85 (0.63-1.31), risedronato OR 1.10 (0.76-1.64) y teriparatide OR 1.39 (0.49-3.79).

Discontinuación del tratamiento

Una preocupación surge del uso del Denosumab en cuanto al efecto producido al discontinuar el tratamiento, dado que a diferencia de los bisfosfonatos, el denosumab no se incorpora a la matriz ósea, y después de su retirada la resorción ósea no está suprimida. Mientras que el efecto antirresortivo tras suspender un tratamiento con un bifosfonatos puede persistir durante años, el del denosumab desaparece al cabo de 6 meses.

Aun teniendo en cuenta el carácter subrogante de la DMO en el seguimiento de la terapéutica de mujeres con osteoporosis y el riesgo de fracturas no vertebrales y vertebrales, la retirada del denosumab tras dos años de tratamiento se sigue de un efecto rebote que cursa con un aumento de los marcadores de recambio óseo y una reducción de la DMO, que vuelve al valor anterior al tratamiento después de un año.²³ Independientemente de la duración del tratamiento, el aumento de la DMO lumbar se pierde de manera parcial o total un año después de suspender el tratamiento. En un ensayo clínico en mujeres que recibieron denosumab durante 7 a 10 años, la pérdida de DMO de la cadera en el año siguiente a la retirada del fármaco fue superior a la ganancia obtenida durante el tratamiento. Parece que la magnitud de la pérdida ósea es proporcional a la duración del tratamiento.²⁴ Desde 2016 se han descrito³² estudios observacionales (series de pacientes) que mostraron (con muy baja certeza) un aumento de incidencia de fracturas vertebrales y no vertebrales espontáneas múltiples tras interrumpir el tratamiento con denosumab²³⁻³². A pesar de la muy baja certeza de este tipo de reportes, debe tenerse en cuenta este riesgo al considerar la suspensión del tratamiento con Denosumab. No se ha establecido claramente la incidencia de fracturas tras retirar el denosumab.

Según lo informado en estudios en Fase 2 y 3 la suspensión de la terapia con denosumab se asocia con una reducción rápida de la densidad ósea y un aumento de los marcadores de recambio óseo, incluso superiores a los valores de inicio del tratamiento, con un retorno al valor basal después de 2 años de tratamiento.

El hecho de como estos cambios rápidos en la densidad y recambio ósea se traducen en un mayor riesgo de fracturas llamó la atención de la comunidad médica después una serie de series de casos donde se describieron múltiples (≥ 2) fracturas vertebrales luego de la suspensión de denosumab^[23-28]. Estos datos tienen baja certeza de la evidencia debido a que están basados en estudios observacionales.

En un análisis post-hoc, los investigadores de los ensayos FREEDOM y FREEDOM Extension revisaron 1001 y encontraron un aumento del riesgo de fracturas vertebrales con un retorno a nivel similar al previo al inicio del tratamiento en el riesgo de fracturas vertebrales en el período sin tratamiento en pacientes previamente tratados con denosumab y placebo²⁹.

Entre los 1471 participantes que descontinuaron el tratamiento con denosumab durante ensayo FREEDOM o su extensión luego de 7 meses de seguimiento después del última dosis (1001, denosumab; 470, placebo), la tasa (IC 95%) de fracturas vertebrales (nuevas y/o que empeoran) fueron menores durante el período en que recibieron tratamiento en participantes que recibieron denosumab en comparación con placebo (1.2 [0.9–1.6] versus 7.0 [5.2–8.7] por 100 años-participante).

Después de suspender denosumab, la tasa (IC 95%) de fracturas vertebrales aumentó a 7.1 (5.2–9.0) por 100 años-participante, similar a la tasa anterior y posterior descontinuar el placebo (7.0 [5.2–8.7] y 8.5 [5.5–11.5] por 100 años-participante, respectivamente).

Entre los participantes que interrumpieron el tratamiento y permanecieron en el estudio, no hubo diferencias notables en la edad; IMC y T-score de DMO de columna lumbar, cadera y cuello femoral entre participantes que sufrieron fracturas vertebrales fuera del tratamiento versus aquellos que no lo hicieron.

Valores y preferencias de los pacientes

En un estudio realizado por Kendler y col³⁰ (2010), destinado a valorar adherencia, 250 mujeres con osteoporosis fueron randomizadas a recibir 12 meses con denosumab subcutáneo 60 mg cada 6 meses o alendronato oral 70 mg semanalmente, luego se pasó al otro tratamiento. A los 12 meses, los sujetos en el grupo denosumab estaban manifestaron estar más satisfechos comparados con que los aquellos del grupo alendronato en lo referente con la dosificación frecuencia, vía de administración, conveniencia y en satisfacción general. Los niveles de adherencia fueron similares entre ambos grupos.

En comparación con los bifosfonatos, las mujeres posmenopáusicas informan una mayor preferencia y satisfacción con Denosumab, tanto en general como con su frecuencia de dosificación y vía de administración, y elegirían Denosumab en lugar de bifosfonatos para el tratamiento de la osteoporosis a largo plazo³³⁻³⁵.

En un metaanálisis⁴³ realizado por Barrionuevo y col (2019) que incluyó 26 estudios (n= 15.348 edad media, 66 años), las personas relevadas consideraron la efectividad y los eventos adversos por igual, seguido de la conveniencia de tomar el fármaco y su efecto en la rutina diaria (se prefirió una dosificación menos frecuente, la vía oral fue la preferida y la ruta inyectable se prefirió sobre la oral si se administraba con menos frecuencia). El costo del tratamiento y la duración fueron factores menos importantes para la toma de decisiones. En todos los estudios, las preferencias no se vieron afectadas por edad, exposición previa a drogas o estado laboral.

Estudios de Costo-efectividad

En el estudio realizado por Chau y col ¹¹ quienes valoraron la costo-efectividad de Denosumab, el análisis primario incluyó mujeres con características demográficas similares a las del ensayo pivotal fase III denosumab (FREEDOM; edad 72 años, puntaje T de DMO del cuello femoral 2.16 SD, prevalencia de fractura vertebral 23.6%).

El denosumab mostró ser costo efectivo en comparación con los tratamientos con PMO oral para mujeres con alto riesgo de fracturas y aquellos que son intolerantes y / o en los que estuvieran contraindicada la terapia oral con bifosfonatos

Las limitaciones clave incluyen que no se han demostrado beneficios sobre desenlaces clínicamente relevantes, la falta de datos sobre el efecto luego de la interrupción del tratamiento con denosumab, así como la ausencia de datos clínicos comparativos, con otros anti reabsortivos.

Impacto presupuestario

Fármaco/Tecnología	Nombre genérico	Presentación (en mg)	Precio por mes (US\$)*	Gasto total anual por paciente (US\$)	Gasto total anual por paciente (Arg \$)	Gasto total mensual por paciente (Arg \$)
Nuevo fármaco (Intervención)	Denosumab	60 mg/ml (c/ 6m)	375,000	750,00	41.250,00	3.437,50
Fármaco/s en uso en el sistema de Salud (comparador/es)	Ibandronato	150 mg VO (c/24 hs)	15,000	180,00	9.900,00	825,00
	Acido Zoledrónico	5 mg (c/12 m)	266,000	266,00	14.630,00	1.219,17
Diferencia marginal en costos por paciente (\$) (vs. Acido Zoledrónico)				484,00	26.620,00	2.218,33
Relación de costo total				0,56	0,56	0,05

Conclusión

Existen pocas comparaciones directas de denosumab con bifosfonatos u otros fármacos usados para prevención y tratamiento de fracturas osteoporóticas, sin embargo su eficacia es similar a bifosfonatos frente a placebo para prevención de fracturas osteoporóticas en mujeres postmenopáusicas. Las comparaciones directas muestran baja certeza en los resultados debido al bajo número de eventos en desenlaces críticos y en los estudios en red no ha mostrado una eficacia superior a la mayoría de los bifosfonatos para los desenlaces evaluados.

Existe controversia en cuanto al uso de la densitometría ósea como monitoreo del seguimiento del tratamiento con bifosfonatos u otras drogas y a partir de la revisión de la literatura de este informe, se sugiere que no sea usado para decisiones de cobertura como parámetro aislado para definir “falla al tratamiento”. Los tratamientos para la osteoporosis aumentan la DMO, pero solo modestamente. El momento habitual para el monitoreo es después de 2 años de tratamiento. Los cambios esperados (medios) en DMO de la columna vertebral lumbar después de alendronato a 70 mg semanales, risedronato a 35 mg semanales, ibandronato a 150 mg mensuales, zoledronato a 5 mg anuales, denosumab a 60 mg cada 6 meses, y el raloxifeno a 60 mg diarios son 7%, 3%, 7%, 7%, 8% y 3%, respectivamente ^(44, 45, 46, 47). La media de cambio esperado en la DMO total de la cadera después de alendronato a 70 mg por semana, risedronato a 35 mg semanales, ibandronato a 150 mg mensualmente, zoledronato a 5 mg anuales, denosumab a 60 mg 6 veces al mes, y raloxifeno a 60 mg diarios son 5%, 2%, 3%, 4%, 5% y 1%, respectivamente ^(44, 45, 46, 47). La teriparatida (20 mg / día) aumentó la DMO de la columna y el total cadera en; 13% y 4%, respectivamente, después de 24 meses ⁴⁸.

La evidencia para apoyar el uso de DMO para monitorear la respuesta al tratamiento es débil pero sugiere que la DMO puede ser utilizado para este fin ⁴⁹. Se ha sugerido que las mediciones de DMO en sujetos tratados pueden identificar pacientes que no adhieren al tratamiento o pacientes que tienen una causa secundaria de pérdida ósea. Aunque hay evidencia que los cambios totales en la DMO de la cadera reflejan el cumplimiento de la medicación ⁵⁰, el uso de mediciones de BMD en serie para identificar sujetos con osteoporosis secundaria es anecdótica. También ha sido sugerido que las mediciones de BMD en forma seriada pueden identificar sujetos que fallan en la terapia. Un estudio retrospectivo mostró que La monitorización de la DMO se asoció con un mejor cumplimiento ^(51, 52).

Existe incertidumbre sobre lo que constituye un adecuado Respuesta de la DMO al tratamiento. La densidad mineral ósea estable o creciente parece indicar una buena respuesta ⁴⁹. Un enfoque es considerar si cualquier cambio de DMO que exceda lo esperado debido a la variación normal de la medición (el enfoque de cambio menos significativo); esto requiere información sobre La variabilidad de las mediciones de DMO. En mujeres con osteopenia, las estimaciones de los cambios menos significativos en el la columna vertebral y la cadera realizadas en entornos de investigación están entre 4% y 5% a corto plazo ⁵³. En todos los estudios mencionados arriba, los cambios en la DMO de

la columna fueron mayores que cambios menos significativos en la mayoría de las mujeres tratadas durante 2 años, mientras que los cambios en la DMO de cadera fueron generalmente dentro del error de reproducibilidad esperado. Se ha estimado que La respuesta de la DMO al tratamiento representa una considerable proporción de la reducción del riesgo de fractura con tratamientos para osteoporosis⁵⁵. El enfoque de cambio menos significativo también se puede utilizar para identificar pérdida ósea significativa en mujeres que no reciben tratamiento o para identificar el desplazamiento de los efectos después de suspender el tratamiento de la osteoporosis. Porque lo esperado la tasa de pérdida ósea es más lenta en estas situaciones que la tasa de ganancia durante el tratamiento y de este modo puede ser mejor esperar más entre mediciones (p. ej., de 2 a 4 años) en mujeres sin tratamiento. Evaluar cambios en la DMO en mediciones en serie requiere una cuidadosa atención. Usando la misma máquina y un tecnólogo entrenado consciente de las trampas del hueso la densitometría puede mitigar estos problemas. El proveedor responsable de informar los resultados también debe ser consciente de estas limitaciones. Cambios degenerativos en la columna o un una nueva fractura en la región de la exploración puede dar falsamente impresión de una ganancia en DMO.

Se sugiere denosumab para prevención y tratamiento de fracturas en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis con las siguientes condiciones:

- Intolerancia demostrada a bifosfonatos
- Fracturas clínicamente relevantes en pacientes bajo un tratamiento óptimo con bifosfonatos

Esta recomendación de cobertura otorga más peso a la incertidumbre en la eficacia comparada con bifosfonatos, al potencial impacto presupuestario de su uso y la potencial reducción de la equidad; que a la preferencia de los pacientes respecto de la forma de administración de las drogas para osteoporosis

Consideraciones de implementación:

- Explicar a los pacientes que el efecto preventivo sobre las fracturas se mantiene mientras continúen las infusiones
- Poner énfasis en la implementación de un plan de prevención de caídas

Tabla GRADE. Resumen de hallazgos: Denosumab y bifosfonatos, comparaciones directas

Denosumab comparado con bifosfonatos para osteoporosis						
Paciente o población : osteoporosis						
Configuración:						
Intervención : denosumab						
Comparación: bifosfonatos						
Desenlaces	Efectos absolutos anticipados * (95% CI)		Efecto relativo (95% CI)	Nº de participantes (Estudios)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comentarios
	Riesgo con bifosfonatos	Riesgo con denosumab				
Fractura de cadera seguimiento: rango 12 meses a 24 meses	Q fx alto a 2 años		RR 0.43 (0.06 a 2.94) ^{1,2}	2071 (4 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	⊕○○○ MUY BAJA ^{b,c}	Existe incertidumbre respecto del efecto del denosumab sobre el riesgo de fractura de cadera
	35 por 1000 ^a	15 por 1000 (2 a 103)				
Fractura no vertebral seguimiento: media 12 meses	17 por 1000	69 por 1000 (11 a 419)	RR 4.10 (0.68 a 25.00) ^{1,2}	598 (2 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	⊕○○○ MUY BAJA ^{b,c}	Existe incertidumbre respecto del efecto de denosumab sobre el riesgo de fracturas no vertebrales
Eventos adversos graves seguimiento: rango 12 meses a 24 meses	70 por 1000	75 por 1000 (58 a 98)	RR 1.07 (0.83 a 1.39) ^{1,2}	4228 (6 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	⊕⊕⊕○ MODERADO ^d	El uso de denosumab probablemente no tenga impacto en el riesgo de eventos adversos graves
Fracturas vertebrales seguimiento: rango 12 meses a 24 meses	6 por 1000	4 por 1000 (1 a 22)	RR 0.71 (0.13 a 3.87) ^{1,2}	2071 (4 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	⊕○○○ MUY BAJA ^{b,c}	Existe incertidumbre respecto del efecto del denosumab sobre el riesgo de fractura vertebral

El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el **efecto relativo** de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%).

CI: Intervalo de confianza ; **RR:** Razón de riesgo

GRADE Working Group grades of evidence
High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect
Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different
Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect
Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

Explicaciones

a. modelado considerando RR con BF de 0.7 y un riesgo alto a 2 años calculado de 5%

b. imprecisión muy seria por fragilidad, menos de 50 eventos

Referencias

1. Denosumab en el tractament de l'osteoporosi en dones postmenopàusiques i de la pèrdua òssia associada amb la supressió hormonal en homes amb càncer de pròstata. Comitè d'avaluació de nous medicaments de l'ICS. Octubre de 2011.
2. Butll Farmacovigilància Catalunya 2014;12:14-16.
3. AEMPS. Boletín mensual.
4. Rev Prescrire. 2018;38:591-92.
5. Papaioannou A et al. 2010 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada: summary. CMAJ 2010. Disponible en: <http://www.cmaj.ca>
6. Brown JP et al. Comparison of the effect of denosumab and alendronate on BMD and biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women with low bone mass: a randomized, blinded, phase 3 trial. J Bone Miner Res. 2009;24(1):153-61.
7. Kendler DL et al. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women transitioning from alendronate therapy. J Bone Miner Res. 2010;25(1):72-81.
8. Cummings SR et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. N Engl J Med. 2009;361(8):756-65. 12- Bone HG et al. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women. J Clin Endocrinol Metab. 2008;93(6):2149-57.
9. Wu, Jiaqi, Zhang, Qingsheng, Yan, Guanghui, Jin, Xianhui. Denosumab compared to bisphosphonates to treat postmenopausal osteoporosis: a meta-analysis. 2018.
10. Kendler, David L., Roux, Christian, Benhamou, Claude Laurent, Brown, Jacques P., Lillestol, Michael, Siddhanti, Suresh, Man, Hoi-Shen, San Martin, Javier, Bone, Henry G.. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women transitioning from alendronate therapy. 2010
11. Chau, D; Becker, DL; Coombes, ME; Ioannidis, G; Adachi, JD; Goeree, R. Cost-effectiveness of denosumab in the treatment of postmenopausal osteoporosis in Canada Journal of Medical Economics Vol. 15, Supplement S1, 2012, 3–14
12. Gauthier K, Bai A, Perras C, Cunningham J, Ahuja T, Richter T, Kovacs C. Denosumab, raloxifene, and zoledronic acid for the treatment of postmenopausal osteoporosis: clinical effectiveness and harms. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). 2012
13. Wang, L. Sui, P. Gai, G. Li, X. Qi, X. Jiang. The efficacy and safety of vertebral fracture prevention therapies in postmenopausal osteoporosis treatment which therapies work best? a network meta-analysis. Bone Joint Res 2017;6:452–463.
14. Xu-cheng Yang Zhen-han Deng Ting Wen Wei Luo Wen-feng Xiao Rui-bo Zhao Yu-sheng Li Network Meta-Analysis of Pharmacological Agents for Osteoporosis Treatment and Fracture Prevention Cell Physiol Biochem 2016;40:781-795
15. Barrionuevo P, Kapoor E, Asi N, Alahdab F, Mohammed K, Benkhadra K, Almasri J, Farah W, Sarigianni M, Muthusamy K, Al Nofal A, Haydour Q, Wang Z, Murad MH. Efficacy of pharmacological therapies for the prevention of fractures in postmenopausal women: a network meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab. 2019;104(5):XXX-XXX.

16. Cummings SR, Karf DB, Harris F, Genant HK, Ensrud K, La-Croix AZ, et al. Improvement in spine bone density and reduction in risk of vertebral fractures during treatment with antiresorptive drugs. *Am J Med.* 2002;112:281-9. [PMID: 11893367]
17. Chapurlat RD, Palermo L, Ramsay P, Cummings SR. Risk of fracture among women who lose bone density during treatment with alendronate. *The Fracture Intervention Trial. Osteoporos Int.* 2005; 16:842-8. [PMID: 15580479] doi:10.1007/s00198-004-1770-7
18. Watts NB, Geusens P, Barton IP, Felsenberg D. Relationship between changes in BMD and nonvertebral fracture incidence associated with risedronate: reduction in risk of nonvertebral fracture is not related to change in BMD. *J Bone Miner Res.* 2005;20:2097-104. [PMID: 16294263] doi:10.1359/JBMR.050814
19. Miller PD, Delmas PD, Huss H, Patel KM, Schimmer RC, Adami S, et al. Increases in hip and spine bone mineral density are predictive for vertebral antifracture efficacy with ibandronate. *Calcif Tissue Int.* 2010;87:305-13. [PMID: 20737140] doi:10.1007/s00223-010-9403-y
20. Sarkar S, Mitlak BH, Wong M, Stock JL, Black DM, Harper KD. Relationships between bone mineral density and incident vertebral fracture risk with raloxifene therapy. *J Bone Miner Res.* 2002;17:1-10. [PMID: 11771654] doi:10.1359/jbmr.2002.17.1.1
21. Chen P, Miller PD, Delmas PD, Misurski DA, Krege JH. Change in lumbar spine BMD and vertebral fracture risk reduction in teriparatide-treated postmenopausal women with osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2006;21:1785-90. [PMID: 17002571] doi:10.1359/jbmr.060802
22. Miller PD, Bolognese MA, Lewiecki EM, McClung MR, Ding B, Austin M, et al. Amg Bone Loss Study Group. 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;43:2229
23. Anastasilakis AD, Makras P (2016) Multiple clinical vertebral fractures following denosumab discontinuation. *Osteoporos Int* 27:1929–1930 14.
24. Aubry-Rozier B, Gonzalez-Rodriguez E, Stoll D, Lamy O (2016) Severe spontaneous vertebral fractures after denosumab discontinuation: three case reports. *Osteoporos Int* 27:1923–1925 15.
25. Popp AW, Zysset PK, Lippuner K (2016) Rebound-associated vertebral fractures after discontinuation of denosumab—from clinic and biomechanics. *Osteoporos Int* 27:1917–1921
26. Lamy O, Gonzalez-Rodriguez E, Stoll D, Hans D, Aubry-Rozier B (2017) Severe rebound-associated vertebral fractures after denosumab discontinuation: nine clinical case report. *J Clin Endocrinol Metab* 102:354–358 17.
27. Polyzos SA, Terpos E (2016) Clinical vertebral fractures following denosumab discontinuation. *Endocrine* 54:271–272 18.
28. Anastasilakis AD, Polyzos SA, Makras P, Aubry-Rozier B, Kaouri S, Lamy O (2017) Clinical features of 24 patients with rebound-associated vertebral fractures

- after denosumab discontinuation: systematic review and additional cases. *J Bone Miner Res* 32:1291–1296
29. Cummings SR, Ferrari S, Eastell R et al (2018) Vertebral fractures after discontinuation of denosumab: a post hoc analysis of the randomized placebo-controlled FREEDOM trial and its extension. *J Bone Miner Res* 33:190–198
 30. Kendler, D.L., McClung, M.R., Freemantle, N. et al. *Osteoporos Int* (2011) 22: 1725. <https://doi.org/10.1007/s00198-010-1378-z>
 31. Cummings SR1, Karpf DB, Harris F, Genant HK, Ensrud K, LaCroix AZ, Black DM. Improvement in spine bone density and reduction in risk of vertebral fractures during treatment with antiresorptive drugs. *Am J Med.* 2002 Mar;112(4):281-9.
 32. Chapurlat RD1, Palermo L, Ramsay P, Cummings SR. Risk of fracture among women who lose bone density during treatment with alendronate. The Fracture Intervention Trial *Osteoporos Int.* 2005 Jul;16(7):842-8. Epub 2004 Dec 3.
 33. Watts NB, Geusens P, Barton IP, Felsenberg D. Relationship between changes in BMD and nonvertebral fracture incidence associated with risedronate: reduction in risk of nonvertebral fracture is not related to change in BMD. *J Bone Miner Res.* 2005 Dec;20(12):2097-104. Epub 2005 Aug 8
 34. Hagino, H. Increased Bone Mineral Density with Monthly Intravenous Ibandronate Contributes to Fracture Risk Reduction in Patients with Primary Osteoporosis: Three-Year Analysis of the MOVER Study *Calcif Tissue Int* (2014) 95:557–563 DOI 10.1007/s00223-014-9927-7
 35. Chen, P; Miller, P; Delmas, P; Misurski, D; Krege, J. Change in Lumbar Spine BMD and Vertebral Fracture Risk Reduction in Teriparatide-Treated Postmenopausal Women With Osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2006;21:1785–1790. Published online on August 7, 2006; doi: 10.1359/JBMR.060802
 36. Sarkar, S., Mitlak, B. H., Wong, M., Stock, J. L., Black, D. M., & Harper, K. D. (2002). Relationships Between Bone Mineral Density and Incident Vertebral Fracture Risk with Raloxifene Therapy. *Journal of Bone and Mineral Research*, 17(1), 1–10. doi:10.1359/jbmr.2002.17.1.1
 37. Eastell, R; Rosen, C; Black, D; Cheung, A; Murad, H; Shoback, D. Pharmacological Management of Osteoporosis in Postmenopausal Women: An Endocrine Society. Clinical Practice Guideline. (*J Clin Endocrinol Metab* 104: 1–28, 2019)
 38. Qaseem, A., Forcica, M. A., McLean, R. M., & Denberg, T. D. (2017). Treatment of Low Bone Density or Osteoporosis to Prevent Fractures in Men and Women: A Clinical Practice Guideline Update From the American College of Physicians. *Annals of Internal Medicine*, 166(11), 818. doi:10.7326/m15-1361
 39. Hosking D, Adami S, Felsenberg D, Andia JC, Vařilima ki M, Benhamou L, et al. Comparison of change in bone resorption and bone mineral density with once-weekly alendronate and daily risedronate: a randomised, placebo-controlled study. *Curr Med Res Opin.* 2003; 19:383-94. [PMID: 13678475] doi:10.1185/030079903125002009
 40. Bone HG, Bolognese MA, Yuen CK, Kendler DL, Wang H, Liu Y, et al. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:2149–57.

41. Papapoulos S, Lippuner K, Roux C, Lin CJ, 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. *Osteoporos Int*. 2015;26:2773-83. [PMID: 26202488] doi:10.1007/s00198-015-3234-7
42. 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;49:1101-7. [PMID: 21871589] doi:10.1016/j.bone.2011.08.007
43. Barrionuevo, P., Gionfriddo, M. R., Castaneda-Guarderas, A., Zeballos-Palacios, C., Bora, P., Mohammed, K.Murad, M. H. (2019). Women's Values and Preferences Regarding Osteoporosis Treatments: A Systematic Review. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 104(5), 1631–1636. doi:10.1210/jc.2019-00193
44. Paggiosi MA, Peel N, McCloskey E, Walsh JS, Eastell R. Comparison of the effects of three oral bisphosphonate therapies on the peripheral skeleton in postmenopausal osteoporosis: the TRIO study. *Osteoporos Int*. 2014;25(12):2729–2741.
45. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR, Delmas P, Zoog HB, Austin M, Wang A, Kutilek S, Adami S, Zanchetta J, Libanati C, Siddhanti S, Christiansen C; FREEDOM Trial. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med*. 2009; 361(8):756–765.
46. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, Knickerbocker RK, Nickelsen T, Genant HK, Christiansen C, Delmas PD, Zanchetta JR, Stakkestad J, Glüer CC, Krueger K, Cohen FJ, Eckert S, Ensrud KE, Avioli LV, Lips P, Cummings SR; Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. *JAMA*. 1999;282(7):637–645.
47. Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, Boonen S, Cauley JA, Cosman F, Lakatos P, Leung PC, Man Z, Mautalen C, Mesenbrink P, Hu H, Caminis J, Tong K, Rosario-Jansen T, Krasnow J, Hue TF, Sellmeyer D, Eriksen EF, Cummings SR; HORIZON Pivotal Fracture Trial. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med*. 2007;356(18):1809–1822
48. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY, Hodsmann AB, Eriksen EF, Ish-Shalom S, Genant HK, Wang O, Mitlak BH. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med*. 2001;344(19):1434–1441.

49. Watts NB, Lewiecki EM, Bonnicksen SL, Laster AJ, Binkley N, Blank RD, Geusens PP, Miller PD, Petak SM, Recker RR, Saag KG, Schousboe J, Siris ES, Bilezikian JP. Clinical value of monitoring BMD in patients treated with bisphosphonates for osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2009;24(10):1643–1646.
50. Eastell R, Vrijens B, Cahall DL, Ringe JD, Garnero P, Watts NB. Bone turnover markers and bone mineral density response with risedronate therapy: relationship with fracture risk and patient adherence. *J Bone Miner Res.* 2011;26(7):1662–1669.
51. Hansen KE, Swenson ED, Baltz B, Schuna AA, Jones AN, Elliott ME. Adherence to alendronate in male veterans. *Osteoporos Int.* 2008;19(3):349–356.
52. Wade SW, Satram-Hoang S, Nadkar A, Macarios D, Tosteson AN. Impact of medication adherence on health care utilization and productivity: self-reported data from a cohort of 2011;33(12):2006–2015
53. Diez-Perez A, Adachi JD, Agnusdei D, Bilezikian JP, Compston JE, Cummings SR, Eastell R, Eriksen EF, Gonzalez-Macias J, Liberman UA, Wahl DA, Seeman E, Kanis JA, Cooper C; IOF CSA Inadequate Responders Working Group. Treatment failure in osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2012;23(12):2769–2774.
54. Watts NB, Cooper C, Lindsay R, Eastell R, Manhart MD, Barton IP, van Staa T-P, Adachi JD. Relationship between changes in bone mineral density and vertebral fracture risk associated with risedronate: greater increases in bone mineral density do not relate to greater decreases in fracture risk. *J Clin Densitom.* 2004;7(3): 255–261