

Nota Técnica 101062

Data de conclusão: 18/10/2022 13:48:14

Paciente

Idade: 62 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Esteio/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 2ª Vara Federal de Porto Alegre

Tecnologia 101062

CID: M81.0 - Osteoporose pós-menopáusia

Diagnóstico: Osteoporose pós-menopáusia

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): laudo médico

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: DENOSUMABE

Via de administração: SC

Posologia: denosumabe 60 mg, aplicar 1 ampola via subcutâneo a cada 6 meses. Uso contínuo

Uso contínuo? Sim

Duração do tratamento: dia(s)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Sim

Previsto em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Min. da Saúde para a situação clínica do demandante? Não

O medicamento está inserido no SUS? Não

Oncológico? Não

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: DENOSUMABE

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: Para tratamento de osteoporose estão disponíveis no SUS os seguintes fármacos - carbonato de cálcio, carbonato de cálcio + colecalciferol, alendronato de sódio, risedronato de sódio, raloxifeno, estrógenos conjugados, calcitonina e pamidronato dissódico (1).

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: DENOSUMABE

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: DENOSUMABE

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: DENOSUMABE

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: O denosumabe é um anticorpo monoclonal totalmente humano que inibe a ligação do ligante do RANK com o RANK, seu receptor natural, resultando em inibição reversível da remodelação óssea e, com isso, aumentando a densidade mineral óssea. É administrado por injeção subcutânea de 60 mg a cada seis meses.

O ensaio clínico pivotal sobre o medicamento pleiteado é o estudo de fase 3 FREEDOM (Fracture REduction Evaluation of Denosumab in Osteoporosis every 6 Months), que randomizou 7.808 mulheres 60 a 90 anos (média de 72 anos) e T-score entre -2,5 e -4,0 (coluna lombar ou fêmur) que foram submetidas a tratamento com denosumabe (60 mg subcutâneo cada seis meses por 36 meses) ou placebo. A incidência de novas fraturas vertebrais diagnosticadas por radiografia foi de 2,3% no grupo denosumabe e 7,2% no grupo placebo (razão de risco, RR, de 0,32; IC95% 0,26 a 0,41; $P < 0,001$). Em relação às fraturas de quadril, a incidência foi de 0,7% no grupo denosumabe e 1,2% no grupo placebo (razão de azares de 0,60; IC95% 0,37 a 0,94; $P = 0,04$). Não foi observado aumento no risco de neoplasia, doença cardiovascular, atraso na consolidação de fraturas e hipocalcemia com o uso do denosumabe (5). Cabe ressaltar que neste estudo eram excluídas as pacientes que tivessem utilizado bisfosfonatos por mais de 3 anos.

Estudos comparando troca para denosumabe a uso continuado de bifosfonatos demonstraram diferenças em massa óssea, porém não sem evidência de diferença na incidência de fraturas (6,7). Uma revisão sistemática publicada em 2018 sumarizou a evidência sobre o uso do denosumabe em comparação com os bisfosfonatos em osteoporose pós menopáusia. Foram incluídos 11 estudos, totalizando 5.446 pacientes. Em relação ao risco de fraturas, não foi observada diferença significativa entre os pacientes que usaram denosumabe e bisfosfonatos (RR 1,13; IC95% 0,96 a 1,04; $P = 0,466$). O mesmo foi observado em relação a efeitos adversos (RR 1,00; IC95% 0,96 a 1,04; $P = 0,957$) e abandono do tratamento por efeitos adversos (RR 0,68; IC95% 0,34 a 1,37; $P = 0,28$). O único benefício observado foi aumento da densidade mineral óssea com denosumabe (8). Outra revisão, publicada em 2019 por Lyu e colaboradores (9), encontrou resultados similares: denosumabe aumentou a DMO mais do que o bisfosfonato em 12 meses e aos 24 meses, mas não houve diferença no desfecho de qualquer fratura em 12 meses ou 24 meses.

No seu relatório, a CONITEC objetivou avaliar o cenário de não resposta ao tratamento disponível no SUS e chegou a conclusão de que há substancial incerteza clínica dos benefícios para a população avaliada (4).

Não foram encontrados dados específicos para a população pós cirurgia bariátrica, seja sobre o uso de bifosfonatos ou de denosumabe - existem estudos em andamento sobre uso de bifosfonatos e de denosumabe versus ácido zoledrônico para prevenção de perda de massa óssea, porém sem achados publicados (10,11).

O artigo citado em laudo pelo médico prescriptor elenca bifosfonatos e denosumabe como opções para tratamento de osteoporose, e não menciona pacientes que tenham realizado cirurgia bariátrica (12). Não foi encontrada menção a contra indicação ao uso de bifosfonatos em diretrizes nacionais ou internacionais sobre manejo de osteoporose ou sobre seguimento

de pacientes que tenham realizado cirurgia bariátrica. Revisão recente sobre osteoporose e cirurgia bariátrica descreve com profundidade os possíveis mecanismos que favoreceram perda de massa óssea associados a cada tipo de procedimento cirúrgico, bem como estimativas de risco (13). A revisão descreve que não há estudos até o momento que tenham avaliado o efeito do tratamento da osteoporose na perda óssea de alta rotatividade após a cirurgia bariátrica. Ainda, descreve que antes e depois de todos os procedimentos bariátricos deve ser recomendada a ingestão suficiente de cálcio, vitamina D e proteína e atividade física adequada para neutralizar os impactos negativos nos ossos, e que em pacientes com diagnóstico de osteoporose agentes anti-reabsortivos podem ser considerados, sem especificar ou contra indicar nenhum fármaco em específico (13).

O denosumabe é produzido pela empresa Amgen Biotecnologia do Brasil sob o nome comercial Prolia® quando na apresentação de 60 mg/ml e Xgeva® na apresentação de 120 mg. Em consulta à tabela da CMED no site da ANVISA em outubro de 2022 e com os dados de prescrição juntados ao processo foi elaborada tabela acima com o custo de um ano de tratamento.

O National Institute for Health and Care Excellence (NICE) do sistema de saúde britânico recomenda o denosumabe como uma opção de tratamento para a prevenção primária e secundária de fraturas por fragilidade osteoporótica somente em mulheres na pós-menopausa com risco aumentado de fraturas e que são incapazes de cumprir as instruções necessárias para administração de alendronato e risedronato ou etidronato, ou que tenham intolerância ou uma contraindicação a esses tratamentos e que tenham, ainda, uma combinação de T-score a partir da densitometria óssea, idade e número de fatores de risco clínicos independentes para fratura. Os fatores de risco clínicos independentes para fratura incluem história de fratura de quadril dos pais, ingestão de quatro ou mais unidades de álcool por dia e artrite reumatoide (14).

O painel da Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health (CADTH) recomendou o reembolso do denosumabe com objetivo de aumento da massa óssea em mulheres com osteoporose pós menopáusicas e alto risco de fratura (risco de 10-20% em 10 anos com fratura prévia ou >20% sem fratura) ou que tenham falhado ou não toleram o uso de outras terapias ou que tenham contraindicação a bisfosfonatos. A condição para essa incorporação foi a redução do preço do medicamento em cerca de 50% (15). Essa mesma agência fez uma revisão que incluiu a avaliação do uso de denosumabe como uma opção de tratamento de segunda linha para mulheres na pós-menopausa com intolerância ou resposta inadequada aos bisfosfonatos orais (16).

O denosumabe foi recentemente avaliado pela Conitec para o tratamento de indivíduos com osteoporose grave e falha terapêutica (fratura patológica em vigência de tratamento) aos medicamentos disponíveis no SUS (4). Mesmo nesse subgrupo de pacientes, o plenário da Conitec deliberou por unanimidade recomendar a não incorporação; para essa recomendação, a Conitec considerou que há substancial incerteza clínica dos benefícios de denosumabe para a população avaliada, além de ser necessário investimento vultoso de recursos financeiros em uma eventual incorporação.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: considerando pacientes com osteoporose, aumento de densidade óssea em relação ao uso de bifosfonatos, com incerteza sobre impacto em fraturas.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Não Recomendada

Conclusão

Tecnologia: DENOSUMABE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Os bifosfonatos são considerados como primeira opção no tratamento da osteoporose, tendo larga evidência para uso, e não encontramos evidência de contra-indicação aplicável ao caso em tela. Para pacientes sem tratamento prévio, não há evidência de superioridade do fármaco pleiteado frente a opções disponíveis no SUS.

Agências internacionais recomendam o fármaco conforme uma série de critérios de uso, e não como primeira opção para o tratamento da condição. Recentemente a Conitec emitiu parecer desfavorável à incorporação mesmo para pacientes com falha terapêutica, indicando incerteza quanto aos benefícios comparativos da intervenção.

Há evidências científicas? Sim

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do CFM? Não

Referências bibliográficas: 1 - Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas. Osteoporose. Portaria SAS/MS nº 451, de 9 de junho de 2014, republicada em 9 de junho de 2014 e retificada em 18 de junho de 2014. Disponível em <http://conitec.gov.br/images/Protocolos/Osteoporose.pdf>

2 - NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. JAMA. 2001;285(6):785-95.

3 - Baccaro LF, Conde DM, Costa-Paiva L, Pinto-Neto AM. The epidemiology and management of postmenopausal osteoporosis: a viewpoint from Brazil. Clin Interv Aging. 2015; 10: 583-91.

4 - CONITEC. Denosumabe e teriparatida para o tratamento indivíduos com osteoporose grave e falha terapêutica aos medicamentos disponíveis no Sistema Único de Saúde. 2022. Disponível em

http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2022/20220722_Relatorio_Denosumabe_Teriparatida_Osteoporose_742_2022-1.pdf

5 - 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 Aug 20;361(8):756-65.

6 - Miller PD, Pannacciulli N, Brown JP, Czerwinski E, Nedergaard BS, Bolognese MA, Malouf J, Bone HG, Reginster JY, Singer A, Wang C, Wagman RB, Cummings SR. Denosumab or Zoledronic Acid in Postmenopausal Women With Osteoporosis Previously Treated With Oral Bisphosphonates. J Clin Endocrinol Metab. 2016 Aug;101(8):3163-70.

7 - Kendler DL, Roux C, Benhamou CL, Brown JP, Lillestol M, Siddhanti S, Man HS, San Martin J, Bone HG. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women transitioning from alendronate therapy. J Bone Miner Res. 2010 Jan;25(1):72-81.

8 - Wu J, Zhang Q, Yan G, Jin X. Denosumab compared to bisphosphonates to treat postmenopausal osteoporosis: a meta-analysis. J Orthop Surg Res. 2018 Aug 2;13(1):194.

9 - Lyu H, Jundi B, Xu C, Tedeschi SK, Yoshida K, Zhao S, et al. Comparison of Denosumab and Bisphosphonates in Patients With Osteoporosis: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. J Clin Endocrinol Metab. 1o de maio de 2019;104(5):1753–65.

10 - Swafford AA, Ard JD, Beavers DP, Gearren PC, Fernandez AZ, Ford SA, Greene KA, Kammire DE, Nesbit BA, Reed KK, Weaver AA, Beavers KM. Risedronate to Prevent Bone Loss After Sleeve Gastrectomy: Study Design and Feasibility Report of a Pilot Randomized Controlled Trial. JBMR Plus. 2020 Oct 2;4(10):e10407. doi: 10.1002/jbm4.10407. PMID: 33103032; PMCID: PMC7574708.

11 - Denosumab to Prevent High-Turnover Bone Loss After Bariatric Surgery. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04087096.

12. Eastell R, Rosen CJ, Black DM, Cheung AM, Murad MH, Shoback D. Pharmacological Management of Osteoporosis in Postmenopausal Women: An Endocrine Society* Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2019 May 1;104(5):1595-1622. doi: 10.1210/jc.2019-00221. PMID: 30907953.

13 - Paccou J, Caiazzo R, Lespessailles E, Cortet B. Bariatric Surgery and Osteoporosis. Calcif Tissue Int. 2022 May;110(5):576-591. doi: 10.1007/s00223-020-00798-w. Epub 2021 Jan 5. PMID: 33403429.

14 - National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Denosumab for the prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. Technology appraisal guidance [TA204]Published date: 27 October 2010. Disponível em <https://www.nice.org.uk/guidance/ta204/chapter/1-Guidance>

15 - Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health (CADTH). Denosumab. Last Updated: October 26, 2015. Disponível em <https://www.cadth.ca/denosumab-1>

16 - Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health (CADTH). Denosumab and Zoledronic Acid for Patients with Postmenopausal Osteoporosis: A Review of the Clinical Effectiveness, Safety, Cost Effectiveness, and Guidelines. Last updated: September 11, 2012. Disponível em <https://www.rxfiles.ca/rxfiles/uploads/documents/ltc/Osteoporosis/Bisphosphonates%20for%20Postmenopausal%20Osteoporosis%202012.pdf>

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Segundo laudos médicos, trata-se de paciente com diagnóstico de osteoporose. Não constam maiores informações clínicas, história de tratamentos prévios, de fraturas patológicas ou descrição de densitometrias ósseas realizadas. O laudo descreve que paciente realizou cirurgia bariátrica com derivação em Y em 2018, e que por isso haveria contraindicação ao uso de bifosfonatos. Nesse contexto, pleiteia tratamento com denosumabe.

A osteoporose consiste na diminuição da massa óssea e no comprometimento da microarquitetura do tecido ósseo, resultando em fragilidade do osso e conseqüentemente risco aumentado de fraturas. Mais recentemente se define a osteoporose como um distúrbio esquelético devido ao comprometimento da densidade e qualidade óssea levando ao risco aumentado de fraturas (1,2). Estima-se haver cerca de 200 milhões de pessoas com osteoporose, no mundo. No Brasil as estimativas são variadas devido a questões epidemiológicas, mas variam entre 15 a 33% entre as mulheres na pós-menopausa (3). O diagnóstico de osteoporose é estabelecido pela medida da densidade mineral óssea ou pela ocorrência de fratura do quadril ou vertebral na idade adulta na ausência de trauma importante. A medição pela densitometria óssea do quadril e da coluna é a tecnologia usada para estabelecer ou confirmar um diagnóstico de osteoporose, prever o risco futuro de fraturas e

monitorar pacientes. Para fins de diagnóstico, osteoporose é definida pela densidade mineral óssea no quadril ou na coluna lombar menor ou igual a 2,5 desvios-padrão abaixo da média de uma população de referência jovem-adulta (1,2).

O tratamento consiste de medidas não medicamentosas (exercício, prevenção de quedas e redução de fatores de risco como tabagismo e uso de álcool) e medicamentosas (2). Nos pacientes com alto risco de fraturas osteoporóticas, o tratamento medicamentoso passa a ser recomendado, sendo os bifosfonatos a primeira escolha de tratamento (2).