

Nota Técnica 57051

Data de conclusão: 06/12/2021 17:59:39

Paciente

Idade: 61 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Camaquã/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 5ª VF de Porto Alegre

Tecnologia 57051

CID: M81.4 - Osteoporose induzida por drogas

Diagnóstico: Osteoporose induzida por drogas

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: 60 mg injetável - Aplicar 1 ampola, subcutâneo de 6/6 meses, por no mínimo 2 anos

Uso contínuo? Não

Duração do tratamento: (Indeterminado)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Não

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 fase III, o estudo FREEDOM (Fracture REduction Evaluation of Denosumab in Osteoporosis every 6 Months) 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 (4). Cabe ressaltar que neste estudo eram excluídas as pacientes que tivessem utilizado bisfosfonatos por mais de 3 anos (como a paciente do processo em questão). Outro ponto a ressaltar é que a paciente em questão é mais jovem que as pacientes incluídas no estudo. Portanto, esses resultados podem não ser aplicáveis a paciente em questão.

Uma recente revisão sistemática sumarizou a evidência sobre o uso do denosumabe em comparação com os bisfosfonatos em osteoporose pós menopáusicas. 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 (5). Novamente devem ser ressaltadas as diferenças entre os estudos incluídos nesta revisão sistemática e a paciente em questão: idade mais avançada das pacientes incluídas, osteoporose pós menopáusicas, muitas sem uso crônico de bisfosfonatos. Um ensaio clínico randomizado avaliou uma situação clínica mais próxima a da paciente em tela. Neste estudo, foram selecionadas mulheres pós menopáusicas, com mais de 55 anos, que tivessem utilizado mais de 2 anos de tratamento com bisfosfonatos, que tivesse um escore T com -2,5 desvios padrão ou mais em qualquer topografia e um marcador de reabsorção óssea (C-telopeptídeo < 500 pg/mL). No total foram randomizadas 643 mulheres (média de idade de 68 anos, cerca de 6 anos de uso prévio de bisfosfonato) para denosumabe ou ácido zoledrônico (um bisfosfonato endovenoso) por 1 ano. Os resultados mostraram uma melhora na densidade mineral óssea com denosumabe na coluna (3,2% vs. 1,1%; P<0,001), fêmur total (1,9% vs. 0,6%; P<0,001) e colo femural (1,2% vs. -0,1%; P<0,001) (6). Um estudo semelhante a esse recrutou mulheres que vinham em uso de alendronato e eram randomizadas para manter este medicamento ou trocar por denosumabe por 1 ano. Foram randomizadas 504 mulheres (média de idade de 68 anos, cerca de 3 anos de uso prévio de alendronato).

Novamente os resultados mostraram uma melhora na densidade mineral óssea com denosumabe na coluna (3,0% vs. 1,8%; $P < 0,001$) e fêmur total (1,9% vs. 1,0%; $P < 0,001$) (7). Infelizmente, ambos os estudos não foram desenhados com poder estatístico adequado para avaliar diferenças entre os grupos de tratamento na incidência de fraturas. As fraturas foram registradas como eventos adversos e não foram adjudicadas, nos dois estudos. No primeiro estudo foram relatadas fraturas relacionadas à osteoporose em 7 indivíduos com denosumabe e 15 indivíduos com ácido zoledrônico. No segundo estudo ocorreram 8 fraturas no grupo denosumabe e 4 no grupo alendronato. Portanto, há incerteza se esse ganho discreto em massa óssea com o uso do denosumabe nos dois estudos que avaliaram um cenário clínico mais próximo da paciente em questão se revertem em benefício clínico (prevenção de fraturas).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: Qualidade de vida, melhora de parâmetros laboratoriais e redução de eventos adversos

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

Conclusão

Tecnologia: DENOSUMABE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: As evidências disponíveis mostram que o denosumabe se mostrou superior na obtenção de melhora da densidade mineral óssea em comparação com a continuação do uso de bisfosfonatos em pacientes com uso crônico destes (ganho adicional de cerca de 2% na densidade mineral óssea em 1 ano de tratamento). Entretanto, não há como afirmar que essa melhora da densidade mineral óssea se reverterá em diminuição do risco de fraturas.

Além disso, cabe ressaltar que a paciente em questão não pode ser classificada como uma “não respondedora” aos bisfosfonatos, uma vez que teve um ganho substancial da massa óssea durante o tratamento. Da mesma forma a paciente não seria classificada como com alto de risco de fraturas neste momento (utilizando os critérios da CADTH).

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 - 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.

5 - 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.
- 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 - 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>
- 9 - Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health (CADTH). Denosumab. Last Updated: October 26, 2015. Disponível em <https://www.cadth.ca/denosumab-15>
- 10 - 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: June 29, 2012. Disponível em <https://www.cadth.ca/denosumab-and-zoledronic-acid-patients-postmenopausal-osteoporosis-review-clinical-effectiveness>

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A parte autora apresenta laudo médico relatando que a paciente é portadora de artrite reumatóide, hipotireoidismo e “quadro grave de osteoporose”. Além disso, no mesmo laudo inicial é referido que a paciente já utilizou risedronato, alendronato e pamidronato com resultado “ineficiente” (petição inicial, evento 1, páginas 8-9). Também é relatado, em outro laudo (petição inicial, evento 1, página 10), que a mesma paciente vem em tratamento com biológico para artrite reumatóide, já foi usuária de corticosteróide no passado e para tratamento da osteoporose usou alendronato e risedronato “por quase 10 anos” sem resposta satisfatória com “piora dos índices, vem perdendo massa óssea”. Essas informações foram reforçadas em laudos adicionais, nos quais o médico assistente da paciente justifica o uso de denosumabe por apresentar evidência científica de superioridade aos tratamentos já realizados pela paciente e por ter potencial de reduzir futuras complicações como fratura típica pelo não tratamento da osteoporose, ou mesmo fratura atípica associada ao tratamento em uso.

Em contato realizado com o médico assistente, fomos informados que o diagnóstico da paciente foi realizado em 2002 por meio de densitometria óssea com evidência de osteoporose em coluna lombar (escore T -3,6 desvios padrão). Ainda fomos informados que a paciente utilizou alendronato entre 2003 e 2008, risedronato de 2010 a 2013, ficou 2-3 anos sem terapia com bisfosfonato e utilizou ibandronato de 2016 a 2018. No seguimento a paciente realizou nova densitometria óssea em 2019, com melhora da densidade mineral óssea na região que previamente foi relatada como alterada (coluna lombar), agora com escore T -2,5 desvios padrão. Não há relato de fratura clínica ou radiológica durante o acompanhamento e o médico assistente relatou que a mesma apresentou como efeito adverso ao tratamento esofagite,

porém não forneceu maior detalhamento em relação a isso. Utilizando os dados atuais, o médico assistente calculou o escore FRAX da paciente: risco de fratura maior de 16% em 10 anos e risco de fratura de colo de fêmur de 5,3% em 10 anos.

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).

Portanto, a paciente em questão apresenta osteoporose diagnosticada quando tinha aproximadamente 40 anos por densitometria óssea. Uma vez que a paciente tem artrite reumatóide e usou corticosteróides, pode-se chamar de osteoporose secundária (a esses fatores), o que justifica a idade do diagnóstico. Desde então a paciente vem recebendo tratamento com bisfosfonatos (três medicamentos diferentes) por cerca de 10 anos, com melhora importante da densidade mineral óssea apesar do avanço da idade da paciente. Outro ponto importante a se ressaltar é que a paciente não apresentou nenhuma fratura neste período.