

Nota Técnica 86296

Data de conclusão: 22/07/2022 18:29:35

Paciente

Idade: 57 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Tuparendi/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 1ª Vara Federal de Santa Rosa

Tecnologia 86296

CID: M82.1 - Osteoporose em distúrbios endócrinos

Diagnóstico: Osteoporose em distúrbios endócrinos

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: INJETÁVEL

Posologia: denosumabe 60 mg - injetável, uma vez a cada 6 meses

Uso contínuo? -

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: 696,80

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: DENOSUMABE

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

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 (5). 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).

Uma recente revisão sistemática sumarizou a evidência sobre o uso do denosumabe em comparação com os bisfosfonatos em osteoporose pós menopáusica. 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 (6). 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 menopáusica, 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 femoral (1,2% vs. -0,1%; $P<0,001$) (7). 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%; $P<0,001$) (8).

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. 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). Outro estudo recente, observacional, avaliou o risco de fratura osteoporótica em pacientes usando denosumabe em comparação com aquelas usando bifosfonados. Foram analisadas 4624 pacientes em uso de denosumabe e 87731 em uso de alendronato. A incidência cumulativa de fraturas em 3 anos foi de 9% em ambos os grupos. Não houve diferenças no risco de fraturas de quadril ou de qualquer fratura (9).

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 abril 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 (10).

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 de cerca de 50% (11). 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 (12).

O denosumabe foi recentemente avaliada pela Conitec para o tratamento indivíduos com osteoporose grave e falha terapêutica (fratura patológica em vigência de tratamento) aos medicamentos disponíveis no SUS. O plenário da Conitec deliberou por unanimidade que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à 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 (10).

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

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

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.

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 preliminar desfavorável à incorporação mesmo para pacientes com falha terapêutica.

Dadas as informações disponíveis no processo, não resta claro por que a paciente não poderia fazer uso de alternativas terapêuticas disponíveis no sistema único de saúde, particularmente considerando que entre os medicamentos que reduzem fraturas osteoporóticas, os bifosfonatos são a classe com mais informações em termos de efetividade e segurança, e são considerados primeira opção no tratamento. Por sua vez, em relação a segurança do uso de outros medicamentos para tratamento de osteoporose em pacientes com doença renal crônica, conforme descrevemos no item 4.9, a paciente não traz exames descrevendo uma TFG $<35\text{mL/min/1.73m}^2$, apesar de trazer laudo de Nefrologista atestando que paciente possui uma TFG de 29mL/min/1.73m^2 , o que não se confirma com dosagem de creatinina sérica de mesma data. No caso da paciente ser portadora de uma TFG $<35\text{mL/min/1.73m}^2$, estaria de fato contraindicado o uso dos bifosfonados disponíveis na rede - alendronato e risendronato - conforme bulas dos mesmos. No entanto, há opções disponíveis no SUS cujo uso pode ser realizado com segurança em pacientes com baixa TFG, tais como raloxifeno, carbonato de cálcio + colecalciferol, estrógenos conjugados, calcitonina e pamidronato.

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 - Ministério da Saúde. 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/2022/20220401_Relatorio_CP_14_Denosumabe_Teriparatida_Osteoporose.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 - 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.
- 7 - 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.
- 8 - Kendler DL, Roux C, Benhamou CL, Brown JP, Lillstol 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.
- 9 - Pedersen AB, Heide-Jørgensen U, Sørensen HT, Prieto-Alhambra D, Ehrenstein V. Comparison of Risk of Osteoporotic Fracture in Denosumab vs Alendronate Treatment Within 3 Years of Initiation. JAMA Netw Open. 2019;2(4):e192416.
- 10 - 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>
- 11 - Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health (CADTH). Denosumab. Last Updated: October 26, 2015. Disponível em <https://www.cadth.ca/denosumab-1>
- 12 - 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: A parte autora fornece laudo datado de outubro de 2021 informando ser portadora de osteoporose. Refere perda de altura ao longo dos anos e sem resposta ao uso de bifosfonados por mais de 5 anos (sem maior detalhamento do que foi considerado ausência de resposta ao tratamento). Atualmente, é portadora de insuficiência renal, que foi considerada contra-indicação ao uso de bifosfonados. Outro laudo atesta que paciente teve perda de altura de cerca de 5 cm nos últimos anos, sem evidência inequívoca de fratura. Este laudo vai de encontro a laudo prévio, de outubro de 2019, que informa que paciente teve “várias fraturas prévias” e é portadora de hiperplasia de paratireoides. Ainda, estão juntados ao processo exames laboratoriais, incluindo dosagens séricas de creatinina que demonstram taxa de filtração glomerular que não incluem a paciente no grupo no qual os bisfosfonados estão contra-indicados. Nesse contexto, é pleitado o 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 consequentemente 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). Quanto às intervenções medicamentosas, cabe considerar que a maior parte dos estudos que demonstraram eficácia na prevenção de fraturas foi realizada em populações de pacientes com osteoporose na pós-menopausa, sendo que as evidências sobre prevenção de fraturas osteoporóticas induzidas por glicocorticóides e osteoporose masculina são menos robustas. Nos pacientes com alto risco de fraturas osteoporóticas, o medicamento a ser utilizado deve ser avaliado considerando os benefícios e riscos potenciais do tratamento (2).