

Nota Técnica 90374

Data de conclusão: 16/08/2022 17:46:39

Paciente

Idade: 71 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Santa Maria/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 3ª Vara Federal de Santa Maria

Tecnologia 90374

CID: M85.8 - Outros transtornos especificados da densidade e da estrutura ósseas

Diagnóstico: Outros transtornos especificados da densidade e da estrutura óssea

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, administrar 1 seringa, via subcutânea, a cada 6 meses, uso contínuo

Uso contínuo? Sim

Duração do tratamento: dia(s)

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). Diversos destes podem ser utilizados para prevenção de osteoporose (tratamento de osteopenia).

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: -

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.

As evidências sobre o uso deste medicamento são oriundas de paciente com osteoporose, situação diferente da apresentada pela parte autora que apresenta osteopenia em coluna lombar.

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) com osteoporose (T-score entre -2,5 e -4,0 em 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, não foram incluídas pacientes com osteopenia (como a paciente do processo em questão) e sim com osteoporose.

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. Realizamos buscas na base de dados Pubmed/Medline com os termos denosumabe e osteopenia com diversos filtros e não localizamos ensaios clínicos que tenham avaliado este cenário clínico.

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 junho 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 (7). 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% (8). 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 (9).

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. 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 (4).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: indeterminado para a condição clínica da parte autora.

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

Conclusão

Tecnologia: DENOSUMABE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Em pacientes com osteoporose, 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, a parte autora não apresenta osteoporose e não foram localizadas evidências que demonstrem que há benefício do uso do denosumabe em pacientes com osteopenia.

Agências internacionais recomendam o fármaco conforme uma série de critérios de uso, e não como primeira opção para o tratamento da osteoporose. Recentemente a Conitec emitiu parecer preliminar desfavorável à incorporação mesmo para pacientes com osteoporose com falha terapêutica. Novamente, não foram localizadas avaliações acerca do uso do medicamento em cenário clínico no qual a parte autora se encontra.

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 - Lewiecki, EM. Prevention of osteoporosis. UpToDate. Topic 2054 Version 24.0.

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 - 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>

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

9 - 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 apresenta laudo médico informando ser portadora de lúpus eritematoso sistêmico e osteopenia. Apresenta também laudo de densitometria óssea (DMO) datado de janeiro de 2021, com escore T -0,9 em fêmur total (considerado normal) e -1,9 em coluna lombar (osteopenia). Há relato de uso prévio de alendronato por 10 anos (até setembro de 2020). Não há relato de fratura prévia. Neste contexto, pleiteia tratamento com o medicamento 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). 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, escore T (1, 2). Por sua vez, a osteopenia (apresentada pela parte autora) é definida como um escore T de -1,0 a -2,5; sendo considerado um fator de risco para desenvolvimento de osteoporose (3).

O tratamento da osteopenia (prevenção da osteoporose) consiste basicamente de medidas não medicamentosas (exercício, redução de fatores de risco como tabagismo e uso de álcool) e ingestão adequada de cálcio e vitamina D (3). Quanto às intervenções medicamentosas, para a maioria dos adultos que não têm osteoporose e não apresentam alto risco de fratura, esta não é indicada. Os pacientes com baixa massa óssea (escore T entre -1,0 e -2,5) devem ser considerados para intervenção farmacológica se o risco de fratura for alto, determinado por uma combinação de DMO e fatores de risco clínicos. O risco de fratura pode ser calculado usando a Ferramenta de Avaliação de Risco de Fratura (FRAX) ou outras calculadoras de risco de fratura. Um ponto de corte razoável é uma probabilidade em 10 anos de fratura de quadril ou fratura osteoporótica maior de $\geq 3\%$ ou $\geq 20\%$, respectivamente. Para mulheres na pós-menopausa que são candidatas e desejam terapia farmacológica para prevenção da osteoporose, a primeira linha de tratamento geralmente recai sobre os bifosfonatos (como o alendronato que a paciente utilizou) (3).