

Nota Técnica 93333

Data de conclusão: 01/09/2022 15:32:33

Paciente

Idade: 71 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Dois Irmãos/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 Novo Hamburgo

Tecnologia 93333

CID: M80.0 - Osteoporose pós-menopáusica com fratura patológica

Diagnóstico: M80.0

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 60mg/ml. Aplicar 1 seringa preenchida (60mg) no subcutâneo 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: -

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 3, 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.

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).

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%; $P<0,001$) (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 bifosfonatos. 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).

No seu relatório, a CONITEC objetivou avaliar exatamente 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).

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 agosto 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 menopáusica 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 de indivíduos com osteoporose grave e falha terapêutica (fratura patológica em vigência de tratamento) aos medicamentos disponíveis no SUS (4). 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: aumento de densidade óssea em relação ao uso de bifosfonatos, ainda com incerteza sobre impacto em fraturas em pacientes com uso prévio de bisfosfonatos.

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 desfavorável à incorporação mesmo para pacientes com falha terapêutica.

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 - 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: Trata-se de paciente com diagnóstico de osteoporose e artrite reumatoide. Vem em uso crônico de corticosteróides, cálcio e vitamina D. Fez uso prévio de alendronato com ganho inadequado de massa óssea; durante uso de alendronato, apresentou fratura vertebral. Nesse contexto, pleiteia 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). Nos pacientes com alto risco de fraturas osteoporóticas, o tratamento medicamentoso passa a ser recomendado, sendo os bifosfonatos a primeira escolha de tratamento (2).