

Nota Técnica 94934

Data de conclusão: 12/09/2022 17:17:29

Paciente

Idade: 73 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Três Coroas/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 94934

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

Diagnóstico: Osteoporose com fratura patológica

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: prolia 60 mg, 1 frasco, aplicação injetável subcutânea conforme instruções, 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 fármacos carbonato de cálcio, carbonato de cálcio + colecalciferol, alendronato de sódio, risedronato de sódio, raloxifeno, estrógenos conjugados, calcitonina e pamidronato dissódico [\(2\)](#).

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 (4). É administrado por injeção subcutânea de 60 mg a cada seis meses.

O ensaio clínico pivotal sobre o denosumabe foi o estudo FREEDOM (Fracture REduction Evaluation of Denosumab in Osteoporosis every 6 Months) (5), publicado em 2009, um estudo de fase III 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) 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.

Depois desse estudo inicial, foram conduzidos outros ECRs comparando o uso de denosumabe com outros tratamentos. Duas revisões sistemáticas recentes buscaram sumarizar a evidência disponível. Em 2018 foi publicada revisão seguida de metanálise por Wu e colaboradores (6), incluindo 11 ensaios clínicos que compararam denosumabe com bifosfonatos, totalizando dados de 5.446 pacientes. Denosumabe, em comparação com bifosfonados, promoveu aumento significativo na densidade mineral óssea do quadril total, colo do fêmur, coluna lombar e um terço do rádio (aferidos por DMO) para pacientes com osteoporose na pós-menopausa (P<0,05). Porém, em relação ao risco de fraturas, não foi observada diferença significativa entre os pacientes que usaram denosumabe e bifosfonatos (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).

Outra revisão, publicada em 2019 por Lyu e colaboradores (7), 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. Um artigo reportou menor incidência de fratura osteoporótica do que o alendronato em 24 meses, porém na verdade era um estudo comparado a placebo, não tratamento ativo.

Após consulta à tabela CMED, em abril de 2022, e baseado nos dados da prescrição médica, foi elaborada a tabela acima estimando o custo anual do tratamento.

CADTH, agência canadense, avaliou o uso de denosumabe em 2016, e recomendou o uso em mulheres que apresentassem 1) alto risco de fratura e 2) contra-indicação ao uso de bifosfonatos, mas somente na condição de redução de preço do fármaco (8). 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 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 (9).

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).

6.4 Conclusão técnica: desfavorável.

6.5 Justificativa:

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 bifosfonatos em pacientes com uso crônico destes (ganho adicional de cerca de 2% na densidade mineral óssea em 1 ano de tratamento), mas no momento não é possível 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.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: aumento de densidade óssea em relação ao uso de bifosfonatos, sem evidência sobre impacto em fraturas.

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 bifosfonatos em pacientes com uso crônico destes (ganho adicional de cerca de 2% na densidade mineral óssea em 1 ano de tratamento), mas no momento não é possível 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.

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas: 1. [Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Cooper C, Rizzoli R, Reginster J-Y, et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA. janeiro de 2013;24\(1\):23–57.](#)
2. [osteoporose-pcdt.pdf \[Internet\]. \[citado 1o de março de 2022\]. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt/arquivos/2014/osteoporose-pcdt.pdf>](#)
3. [Marinho BCG, Guerra LP, Drummond JB, Silva BC, Soares MMS. The burden of osteoporosis in Brazil. Arq Bras Endocrinol Metabol. julho de 2014;58\(5\):434–43.](#)
4. [Hanley DA, Adachi JD, Bell A, Brown V. Denosumab: mechanism of action and clinical outcomes. Int J Clin Pract. dezembro de 2012;66\(12\):1139–46.](#)
5. [Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis - PubMed \[Internet\]. \[citado 1o de março de 2022\]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19671655/>](#)
6. [Wu J, Zhang Q, Yan G, Jin X. Denosumab compared to bisphosphonates to treat postmenopausal osteoporosis: a meta-analysis. J Orthop Surg. 2 de agosto de 2018;13\(1\):194.](#)
7. [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.](#)
8. [Denosumab | CADTH \[Internet\]. \[citado 1o de março de 2022\]. Disponível em: <https://cadth.ca/denosumab-1>](#)
9. [1 Guidance | Denosumab for the prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women | Guidance | NICE \[Internet\]. \[citado 1o de março de 2022\]. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta204/chapter/1-Guidance>](#)
10. CONITEC, Relatório de recomendação. Denosumabe e teriparatida para o tratamento indivíduos com osteoporose grave e falha terapêutica aos medicamentos disponíveis no Sistema Único de Saúde. Brasília, 2022.

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Segundo laudo médico, a paciente tem diagnóstico de osteoporose. Um laudo (Evento 1, OUT6, Página 25) descreve “fratura de coluna”, com necessidade de cirurgia, sem detalhamento do episódio. Laudo mais recente (Evento 1, OUT6, Página 54) cita “cirurgia de grande porte na coluna” em 2020, sem descrição clara sobre episódio de fratura; termo de consentimento livre e esclarecido anexo ao processo descreve queda e “colapso progressivo” de D11 e L1, e novamente descreve o diagnóstico de osteoporose “de grau avançado”. Não há descrição no processo de avaliação de densitometria óssea. Paciente está em uso de cálcio, e não há menção a outros fármacos em uso ou utilizados previamente para o tratamento da

condição. Pleiteia uso de denosumabe, por período mínimo de dois 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 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 [\(2\)](#).