

Nota Técnica 97869

Data de conclusão: 28/09/2022 18:21:28

Paciente

Idade: 58 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Porto Alegre/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 2ª Vara Federal de Porto Alegre

Tecnologia 97869

CID: M80.1 - Osteoporose pós-ooforectomia com fratura patológica

Diagnóstico: Osteoporose pós-ooforectomia com fratura patológica

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): laudo médico, laudos de exames radiológicos e laudos de densitometrias ósseas

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: ROMOSUZUMABE

Via de administração: SC

Posologia: romosozumabe 105 mg, aplicar no subcutâneo, duas seringas a cada 30 dias

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: ROMOSOZUMABE

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). Além disso, foram recentemente incorporados os medicamentos ácido zoledrônico para pacientes com osteoporose com intolerância ou dificuldades de deglutição dos bisfosfonatos orais e teriparatida para o tratamento indivíduos com osteoporose grave e falha terapêutica aos medicamentos disponíveis no Sistema Único de Saúde. Estes últimos dois medicamentos estão em processo de incorporação, com atualização do PCDT de osteoporose pelo Ministério da Saúde.

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: ROMOSOZUMABE

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: ROMOSUZUMABE

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: ROMOSUZUMABE

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: O romosozumabe é um anticorpo monoclonal anti-esclerostina que estimula a formação e inibe a reabsorção óssea, sendo administrado em injeções subcutâneas mensais durante um ano. A esclerostina é produzida pelos osteócitos e inibe a formação óssea, por isso este medicamento é considerado um agente anabólico. O romosozumabe não é considerado terapia inicial para a maioria dos pacientes com osteoporose. Possíveis candidatos incluem pacientes com fraturas por fragilidade múltipla, aqueles com alto risco de fratura que não toleram outras terapias de osteoporose ou aqueles que falham em outras terapias de osteoporose (fratura com perda de DMO apesar da adesão à terapia) (3,4).

Uma revisão sistemática com meta-análise recente avaliou o efeito do tratamento com romosozumabe em pacientes com osteoporose na pós-menopausa (5). Foram incluídos 10 ensaios clínicos randomizados com um total de 6.137 pacientes no grupo romosozumabe e 5.732 pacientes no grupo controle. O romosozumabe reduziu significativamente a incidência de fraturas vertebrais (OR 0,43; IC95% 0,35 a 0,52; evidência de alta qualidade), fraturas não vertebrais (OR 0,78; IC95% 0,66 a 0,92; alta qualidade) e fraturas totais (OR 0,70; IC95% 0,60 a 0,82; alta qualidade) aos 24 meses. Além disso, foi observada redução significativa no risco de incidência de quedas (OR 0,87; IC95% 0,78 a 0,96; alta qualidade). O total de eventos adversos (RR 0,98; IC95% 0,96 a 1,01; qualidade moderada) e eventos adversos graves (RR 0,98; IC95% 0,88 a 1,08; qualidade moderada) foram comparáveis nos dois grupos.

Dentre os ensaios clínicos randomizados que avaliaram este medicamento, destaca-se o estudo ARCH (6). Este estudo incluiu 4.093 mulheres na pós-menopausa com osteoporose com uma fratura por fragilidade e que não haviam recebido tratamento prévio para osteoporose. Estas pacientes foram randomizadas para romosozumabe subcutâneo mensal (210 mg) ou alendronato oral semanal (70 mg) de forma cega por 12 meses, seguido por tratamento aberto com alendronato em ambos os grupos. Os desfechos primários foram a incidência cumulativa de nova fratura vertebral em 24 meses e a incidência cumulativa de fratura clínica (fratura vertebral ou não vertebral sintomática) no momento da análise primária. Ao longo de um período de 24 meses, um risco 48% menor de novas fraturas vertebrais foi observado no grupo romosozumabe (6,2% [127 de 2.046 pacientes]) do que no grupo alendronato (11,9% [243 de 2.047 pacientes]) ($P<0,001$). Fraturas clínicas ocorreram em 198 de 2.046 pacientes (9,7%) no grupo romosozumabe versus 266 de 2.047 pacientes (13,0%) no grupo alendronato, representando um risco 27% menor com romosozumabe ($P<0,001$). O risco de fraturas não vertebrais foi reduzido em 19% no grupo romosozumabe em comparação com o grupo alendronato (178 de 2.046 pacientes [8,7%] vs. 217 de 2.047 pacientes [10,6%]; $P=0,04$), e o risco de fratura de quadril foi reduzido em 38% (41 de 2.046 pacientes [2,0%] vs. 66 de 2.047

pacientes [3,2%]; $P=0,02$). Eventos adversos gerais e eventos adversos graves foram semelhantes entre os dois grupos.

O romosozumabe é produzido pela indústria farmacêutica Amgen Biotecnologia do Brasil e comercializado sob o nome comercial Evenity. Em consulta à tabela CMED em setembro de 2022 e de acordo com os dados de prescrição juntados ao processo, foi elaborada a tabela acima.

O National Institute for Health and Care Excellence (NICE) do sistema de saúde do Reino Unido recomenda o uso do romosozumab como uma opção para o tratamento da osteoporose grave em pessoas após a menopausa com alto risco de fratura, somente se: 1- eles tiveram uma fratura osteoporótica importante (coluna, quadril, antebraço ou fratura do úmero) dentro de 24 meses (portanto, estão em risco iminente de outra fratura) e 2- a empresa fornecer o medicamento de acordo com o acordo comercial (com menor custo) (7).

O Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health (CADTH), do sistema de saúde canadense, só recomenda o uso de romosozumabe para tratar mulheres na pós-menopausa com histórico de fratura relacionada à osteoporose, que provavelmente sofrerão tal fratura no futuro e que nunca receberam medicamentos anteriores para osteoporose. Além disso, condiciona o uso a redução do custo do medicamento. Estas recomendações foram feitas porque o comitê reconhece a evidência de benefício do medicamento, porém a terapia não foi considerada custo-efetiva com um limite de disposição a pagar de 50.000 dólares canadenses por ano de vida ajustado pela qualidade em mulheres na pós-menopausa com histórico de fratura osteoporótica e que estão em risco muito alto de fratura futura. A avaliação econômica sugeriu que o preço do medicamento precisa ser reduzido em pelo menos 53% do preço para que ele seja considerado custo-efetivo nesta população de pacientes (8).

Uma revisão sistemática que objetivou avaliar a eficácia clínica, segurança e custo-efetividade de não-bifosfonatos comparados entre si, bifosfonatos ou nenhum tratamento, para a prevenção de fraturas por fragilidade, também avaliou o uso de romosozumabe (9). A avaliação econômica foi feita sob a perspectiva do sistema de saúde do Reino Unido. Cinquenta e dois ensaios clínicos randomizados de não-bifosfonatos foram incluídos na revisão sistemática de eficácia clínica e mais 51 ensaios clínicos randomizados de bisfosfonatos foram incluídos na meta-análise da rede. Todos os tratamentos tiveram efeitos benéficos em comparação com placebo para fraturas vertebrais, não vertebrais e de quadril, com taxas de risco variando de 0,23 a 0,94, dependendo do tratamento e do tipo de fratura. Os efeitos nas fraturas vertebrais e a alteração percentual na densidade mineral óssea foram estatisticamente significativos para todos os tratamentos. A taxa de eventos adversos graves variou entre os ensaios (0-33%), com a maioria das diferenças entre os grupos não sendo estatisticamente significativas para comparações com placebo/sem tratamento ativo, não-bifosfonatos ou bifosfonatos. As razões de custo-efetividade incrementais foram de mais de £ 20.000 por ano de vida ajustado pela qualidade para todas as intervenções sem bisfosfonatos em comparação com nenhum tratamento em toda a faixa de pontuações QFracture e FRAX esperadas na população elegível para avaliação de risco de fratura. A relação custo-efetividade incremental do denosumabe pode cair abaixo de £ 30.000 por ano de vida ajustado pela qualidade em níveis de risco muito altos ou para pacientes de alto risco com características específicas, porém as relações de custo-efetividade incrementais foram consideradas incertas para pacientes de muito alto risco. Os autores concluíram que os medicamentos não bisfosfonatos são eficazes na prevenção de fraturas por fragilidade, mas as taxas de custo-efetividade incrementais são geralmente maiores do que o limite comumente aplicado de £ 20.000-30.000 por ano de vida ajustado pela qualidade.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: menor risco de fraturas

Conclusão

Tecnologia: ROMOSUZUMABE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Há evidência de boa qualidade que o uso de romosozumabe em pacientes com alto risco de fratura sem tratamento prévio, previne novas fraturas quando comparado com placebo e com tratamento ativo (alendronato). Não localizamos estudos que tenham avaliado esta mesma questão em pacientes que apresentaram fratura quando em tratamento com alendronato (condição clínica da parte autora).

Além disso, o custo do medicamento é excessivo. Em pelo menos duas avaliações econômicas de países de alta renda (Inglaterra e Canadá), foi considerado não custo-efetivo, levando a incorporação somente condicionado à redução de custo.

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. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Osteoporose. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt/arquivos/2014/osteoporose-pcdt.pdf>

3. Reid IR, Billington EO. Drug therapy for osteoporosis in older adults. *Lancet*. 2022 Mar 12;399(10329):1080-1092.

4. Rosen HN, Drezner MK. Overview of the management of osteoporosis in postmenopausal women. UpToDate. Topic 2064. Version 67.0.

5. Singh S, Dutta S, Khasbage S, Kumar T, Sachin J, Sharma J, Varthya SB. A systematic review and meta-analysis of efficacy and safety of Romosozumab in postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2022 Jan;33(1):1-12.

6. Saag KG, Petersen J, Brandi ML, Karaplis AC, Lorentzon M, Thomas T, Maddox J, Fan M, Meisner PD, Grauer A. Romosozumab or Alendronate for Fracture Prevention in Women with Osteoporosis. *N Engl J Med*. 2017;377(15):1417.

7. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Romosozumab for treating severe osteoporosis [ID3936]. In development [GID-TA10828]. Expected publication date: TBC. Disponível em <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10828>

8. Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health (CADTH). CADTH Reimbursement Recommendation Romosozumab (Evenity). Disponível em <https://www.cadth.ca/romosozumab>

9. Davis S, Simpson E, Hamilton J, James MM, Rawdin A, Wong R, Goka E, Gittos N, Selby P. Denosumab, raloxifene, romosozumab and teriparatide to prevent osteoporotic fragility fractures: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2020 Jun;24(29):1-314.

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A parte autora apresenta laudo médico informando ser portadora de osteoporose pós-ooforectomia, diagnosticada aos 35 anos por densitometria óssea. Inicialmente fez tratamento com bisfosfonatos por 17 anos, com piora da densidade mineral óssea. Em 2019, apresentou fratura em vértebra e teve o tratamento trocado para denosumabe. Em 2022, fez nova densitometria com piora da densidade mineral óssea mesmo em uso do medicamento. Além disso, faz uso de suplementação de cálcio e vitamina D e tratamento não farmacológico (exercícios físicos). Tem escore de FRAX calculado em 11% de risco para fraturas maiores (caracterizando alto risco). São ainda anexados laudos de densitometrias ósseas ao processo, o último datado de novembro de 2021 com escores T de -2,6 em coluna lombar e -1,6 em fêmur total. Neste contexto, pleiteia tratamento com o medicamento romosozumabe.

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, chamado de escore T [\(1,2\)](#).

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 secundárias a outras causas 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 [\(2\)](#).