



NOTA TÉCNICA nº 324/2018

Tecnologia: Denosumabe (Prolia®)
Autor(a): L. M. L.
Processo nº: 5006261-21.2018.4.04.7208
Comarca/Subseção Judiciária: Itajaí
Réu(s): Município de Itajaí, Estado de Santa Catarina e União
Processo recebido em: 13/06/2018
Nota técnica emitida em: 22/06/2018

CONSIDERAÇÕES SOBRE O CASO

Trata-se de paciente do sexo feminino, de 64 anos, que segundo a médica que a assiste, em relato *“apresenta osteoporose densitométrica em colo de fêmur (T score = -2,8) sem melhora com o uso de bifosfonatos orais (alendronato e risedronato). Há indicação de Prolia (denosumabe). CID 10: M81 (Evento 1, LAUDO10, Página 1; datado de 13/04/2018)”*. Em formulário para requerimento de medicamento datado em 12/04/2018, anexado aos autos, a médica também informa que a autora *“se mantém em uso de carbonato de cálcio e colecalciferol. Usou alendronato de 2013 até 2017 sem melhora densitométrica e usou por 1 ano risedronato com piora densitométrica. [...] A paciente não respondeu ao tratamento com os bifosfonatos disponibilizados pelo SUS (Evento 1, LAUDO11, Páginas 1 e 2)”*. Cabe salientar que em 23/05/2018 foi emitido receituário médico constando as medicações que a autora faz uso contínuo atualmente, quais sejam, Metotrexato 50 mg/2 mL, Crestor 5 mg, Risendronato 35 mg, Relvar 100/25 mg, Aradois 50 mg, Reconter 15 mg e Frontal XR 0,5 mg (Evento1, RECEIT45, Páginas 1 e 2).

Adicionalmente, em referência ao uso dos medicamentos mencionados acima, cabe salientar que foi anexado aos autos outros documentos, incluindo laudos médicos e exames aos quais atestaram a presença de comorbidades, tais como: gastrite crônica grau 1; osteoartrose primária generalizada; artrite psoriática; enfisema pulmonar; asma crônica, calcificações ateromatosas na aorta e coronárias, dentre outras complicações, além disso teve um cistoadenoma seroso (tumor benigno), com realização de ooforectomia e também, retirada de útero e trompa uterina em 1991 (Evento 1, EXMMED17, Página 1 a Evento 1, LAUDO40, Página 1).



É importante ressaltar que esta Nota Técnica foi elaborada com base no caso concreto da autora, considerando suas comorbidades, tratamentos prévios e medicamento pleiteado. A utilização desta Nota Técnica para casos semelhantes deve ser avaliada.

PERGUNTA DA PESQUISA (PICO) E FONTES DA LITERATURA

P: Osteoporose sem fratura patológica

I: Denosumabe

C: Bifosfonatos, moduladores de estrógeno, calcitonina e estrógenos conjugados

O: Redução do risco de fraturas ósseas, aumento da densidade mineral óssea

A busca eletrônica foi sistematizada e realizada na base de dados PubMed/MEDLINE, na data de 13 de junho de 2018. Além da referida base de dados, *Uptodate*, *Dynamed* e Diretrizes foram analisadas, além da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias em Saúde no SUS (CONITEC).

DESCRIÇÃO DA DOENÇA

CID10 M81 – Osteoporose sem fratura patológica

A osteoporose é uma doença osteometabólica, caracterizada por diminuição progressiva da densidade mineral óssea com modificações na arquitetura trabecular, levando à diminuição da resistência óssea e maior risco de fraturas. Duas são as formas clássicas de osteoporose: fisiológica ou primária e secundária, geralmente causada por outras doenças¹. Fisiologicamente, a osteoporose pode ocorrer pós-menopausa, estando associada à insuficiência estrogênica do climatério, ou pode ocorrer na velhice, sendo chamada de osteoporose senil, que acomete indistintamente homens e mulheres acima dos 70 anos, em ambos os tipos de ossos, trabecular e cortical. São causas de osteoporose secundária as enfermidades do sistema endócrino (tireoidopatias, hipogonadismo, hipopituitarismo, síndrome de Cushing, diabetes, hiperparatireoidismo), câncer (metástases, mieloma múltiplo), **doenças inflamatórias crônicas intestinais**, cirurgias gástricas e do sistema digestivo, sedentarismo, medicamentos (heparina, **corticosteroides**, retinoides, extratos tireoideanos, lítio, cádmio, **metotrexato** e antiepilépticos), doenças renais crônicas, **doenças difusas do tecido conectivo**, síndrome de má absorção e a baixa ingestão de cálcio. A osteoporose é uma das principais causas de morbidade e mortalidade em idosos¹.



O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticos (PCDT)² refere que o diagnóstico da osteoporose pode ser clínico em indivíduos com risco iminente para fraturas, ou pode ser ainda, estabelecido com base na medida de baixa densidade mineral óssea (DMO) por área, pela técnica de absorciometria por raios-X. A DMO se respalda em grama de mineral por centímetro quadrado analisado (g/cm²)² considerando o desvio-padrão em relação ao adulto jovem (T-score). Neste contexto, tem-se os seguintes parâmetros: a) Normal: desvio-padrão de até -1,00; b) Osteopenia: desvio-padrão compreendido entre -1,00 até -2,50; c) Osteoporose: desvio-padrão menor ou igual a -2,50².

TECNOLOGIA SOLICITADA

DCB: Denosumabe	Forma farmacêutica: Solução injetável	
Classe terapêutica: Outros produtos com ação no sistema músculo esquelético	Concentração: 60 mg/mL	
Tempo de tratamento: Uso contínuo	Posologia: 1 injeção a cada 6 meses	
Indicação em bula: Tratamento da osteoporose em mulheres na fase de pós-menopausa. Nessas mulheres, o medicamento aumenta a densidade mineral óssea (DMO) e reduz a incidência de fraturas de quadril, de fraturas vertebrais e não vertebrais; tratamento de perda óssea em pacientes submetidos a ablação hormonal contra câncer de próstata ou de mama. Em pacientes com câncer de próstata, o medicamento reduz a incidência de fraturas vertebrais; tratamento de osteoporose em homens ³ .		
Registros: (X) ANVISA ⁴ (X) FDA ⁵ (X) EMA ⁶ (X) CANADÁ ⁷ (X) REINO UNIDO ⁸ (X) AUSTRÁLIA ⁹		
Avaliação pela CONITEC: () SIM, RECOMENDAÇÃO FAVORÁVEL () SIM, RECOMENDAÇÃO DESFAVORÁVEL (X) NÃO AVALIADO		
Cuidados no armazenamento: () Não (X) Sim, qual? Conservar sob refrigeração em temperatura entre 2 a 8 °C. Não congelar. Proteger da luz. Não agitar o produto ³ .		
Receituário de controle especial: (X) Não () Sim, qual?		
Histórico de solicitações do (a) paciente		
Possui investida no SUS via CEAF*?	Não () Sim (X)	Metotrexato 25 mg/mL (CID10 M07.0)
Possui investida judicial?	Não () Sim (X)	Fluticasona 100 mcg + vilanterol 25 mcg (CID10 J45)

*Componente Especializado de Assistência Farmacêutica.

Fonte: Sismedex e Mejud. Bula profissional do medicamento³ e receituário médico anexado aos autos (Evento 1, RECEIT12, Página 1).

Em 2014, o Ministério da Saúde publicou a Portaria SAS/MS nº 451, de 9 de junho e retificada em 18 de junho de 2014, a qual **aprovou o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para o tratamento da osteoporose²**. No referido PCDT são contemplados os medicamentos: calcitriol, risedronato de sódio, raloxifeno, calcitonina e



pamidronato dissódico, fornecidos por meio do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) e carbonato de cálcio, carbonato de cálcio + colecalciferol, alendronato de sódio e estrógenos conjugados, fornecidos pelo SUS por meio do Componente Básico da Assistência Farmacêutica (CBAF).

O PCDT supracitado estabelece os medicamentos bifosfonatos orais **alendronato de sódio** e **risedronato de sódio** (já utilizados pela autora), como os medicamentos de primeira escolha no tratamento da osteoporose. Ainda, **o tratamento com tais medicamentos deve ser realizado** por cinco anos, estendendo-se por mais cinco anos em pacientes com piora da densidade mineral óssea (DMO) ou com escore T inferior a – 3,5. Cabe salientar que a médica assistente da autora relatou que a paciente fez uso nos últimos cinco anos de bifosfonatos orais (Evento 1, LAUDO11, Páginas 1 e 2). Na sequência ao fluxograma de tratamento da osteoporose, como farmacoterapia preconizada para segunda linha de tratamento, está a utilização de raloxifeno, estrógenos conjugados ou calcitonina, sendo consideradas para pacientes com distúrbio da deglutição, com intolerância ou falha terapêutica dos tratamentos de primeira linha (bifosfonato). Em relação ao medicamento pleiteado, **denosumabe**, por não haver comprovação de superioridade clínica, à época da elaboração do PCDT em relação às alternativas recomendadas no mesmo (bifosfonatos, calcitonina, raloxifeno, estrógenos conjugados), bem como falta de evidências de segurança em longo prazo, este **não foi contemplado como uma opção terapêutica a ser incorporada**².

SAÚDE BASEADA EM EVIDÊNCIAS

Em 2017, Qaseem e colaboradores¹⁰ publicaram um *guideline* de recomendações da Sociedade Americana de Médicos (*American College of Physicians – ACP*), para o **tratamento de baixa densidade mineral óssea (DMO) e osteoporose com o intuito de prevenção de fraturas em homens e mulheres com osteoporose e baixa DMO**. Nesse guia foi recomendado que a decisão do tratamento de mulheres osteopênicas, com perfil de risco de fratura e danos, deve ser baseada na preferência do paciente, nos riscos/benefícios e no custo dos medicamentos. A diretriz também recomenda que os médicos efetuem o **tratamento farmacológico por cinco anos primariamente com bifosfonatos**, visto que evidências de alta qualidade demonstraram que o tratamento farmacológico com bifosfonatos, incluindo o alendronato, risedronato (já utilizados pela autora) e **denosumabe**, **reduzem a incidência de fraturas vertebral, não-vertebral e de quadril em comparação com placebo, em mulheres osteoporóticas**. Além disso, evidências de alta qualidade



mostraram que o denosumabe está associado a sintomas gastrointestinais suaves e risco aumentado de infecção e erupção cutânea ou eczema. O guia informa que as **evidências foram insuficientes para determinar a efetividade comparativa da terapia farmacológica ou a superioridade de um medicamento sobre o outro, dentro da mesma classe ou entre classes, para prevenção de fraturas**. Os estudos de meta-análises de rede que abordaram as comparações entre os tratamentos, na sua maioria, não mostraram diferenças estatisticamente significativas entre variadas terapias. O guia não recomenda o uso de terapia estrogênica + terapia com progesterona ou raloxifeno para o tratamento da osteoporose em mulheres, baseada em evidência de qualidade moderada. O tratamento com estrogênio está associado a sérios danos, como o aumento do risco de doenças cerebrovasculares e tromboembolismo venoso, e esses danos superam significativamente os potenciais benefícios. Quanto ao o raloxifeno, embora tenha sido demonstrado algum benefício na redução de fraturas vertebrais, este não reduz fratura de quadril e fraturas não-vertebrais, sendo associado a graves danos, incluindo tromboembolismo¹⁰.

As **Diretrizes Brasileiras para o diagnóstico e tratamento da osteoporose em mulheres na pós-menopausa, conduzida por Randomisnk e colaboradores¹¹, em 2017, preconizam que, quando houver falha, intolerância ou contraindicação ao uso de bifosfonatos orais e em situações especiais, como, problemas renais, no tratamento da osteoporose pós-menopáusicas, o medicamento denosumabe (objeto deste pleito)** pode-se constituir como primeira linha de tratamento no tratamento da osteoporose. As diretrizes salientam que o uso deste medicamento no tratamento da osteoporose resultou em diminuição significativa de fraturas vertebrais, não vertebrais e de quadril, sendo que após 10 anos de tratamento, também foram demonstrados benefícios na DMO da coluna lombar e fêmur. As diretrizes citam ainda que, em caso de descontinuação do tratamento com este medicamento, as consequências podem incorrer em reversão dos benefícios obtidos na DMO e aumento do risco de fratura, sendo neste caso, oportuno, oferecer ao paciente algum outro tratamento para a osteoporose. Quanto ao regime combinado ou sequencial, as Diretrizes esclarecem que quando houver interrupção de tratamento com denosumabe, o uso de bifosfonato mantém o benefício sobre o ganho de massa óssea, devendo o uso desse último, ser **concomitante à administração de cálcio e vitamina D¹¹**. **É importante salientar que os autores declararam potencial conflito de interesse com a indústria farmacêutica.**



Pavone e colaboradores¹², em 2017 conduziram um estudo de revisão sistemática, com o objetivo de resumir os atuais medicamentos utilizados para tratar a osteoporose. Sobre o tratamento com desonumabe, os autores relataram que a aprovação do mesmo no tratamento da osteoporose pós-menopáusia foi devido à eficácia significativa na redução das fraturas da coluna e do quadril, enfatizaram que este medicamento pode suprimir a reabsorção óssea em 80 a 90%. Sendo os benefícios de uso do mesmo, observados após um mês de tratamento. Os autores ressaltaram que o desonumabe não é considerado como primeira escolha no tratamento da osteoporose, contudo, pode ser utilizado como primeira opção em pacientes portadores de problemas renais, cujo uso de bifosfonato é desaconselhado. **Em conclusão os autores afirmaram que os bifosfonatos orais mais a suplementação de cálcio e vitamina D, são primeira escolha para terapia farmacológica, tendo em vista fatores como eficácia e baixo custo e que os novos medicamentos (entre eles, o desonumabe) se constituem como segunda ou terceira linha após uso inicial de bifosfonatos.** Segundo os autores, os estudos apontaram que os novos medicamentos demonstraram efeitos benéficos na saúde dos ossos e referiram que os tempos de ação dos mesmos são mais rápidos, com benefícios também nos requisitos de duração do tratamento e dosagem; no entanto, devido ao alto custo, seu uso é reservado para pacientes com alto risco de fratura ou que não respondem às opções de tratamento de primeira linha¹².

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Considerando a condição clínica que acomete a autora, qual seja, osteoporose sem fratura patológica e refratária ao tratamento com bifosfonatos; considerando o laudo médico emitido pela médica assistente informando que a autora é acometida por osteoporose pós menopáusia; considerando que autora fez uso dos bifosfonatos (alendronato e risedronato) há cinco anos; considerando o laudo da Densitometria Óssea que mostra valor T-score para osteoporose $-2,8$ DP em colo de fêmur; considerando que a autora tem como comorbidade artrite psoriática e está em tratamento com metotrexato, que pode agravar a osteoporose pós-menopáusia; considerando a idade da autora e que aproximadamente 30% dos adultos com 65 anos ou mais caem a cada ano, e essas quedas geralmente resultam em lesões graves, diminuição da mobilidade e perda de independência¹³, com base nas plataformas que o Núcleo utiliza, e as Diretrizes Nacionais e Internacionais utilizadas ao longo desta Nota Técnica sugerem que o medicamento denosumabe pode ser considerado como um medicamento de segunda linha em pacientes com osteoporose que já utilizaram



medicamentos bifosfonatos, sendo que os benefícios são possivelmente superiores aos riscos para o caso da autora.

REFERÊNCIAS

1. DynaMed [Internet]. Ipswich (MA): EBSCO Information Services. 1995 - . Record No. 113815, Osteoporosis; [updated 2017 Sep 11, cited place cited date here]; [about 67 screens]. Disponível em: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=dnh&AN=113815&site=dynamed-live&scope=site>. Acesso em: 13/06/2018.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria SAS/MS n. 451. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Osteoporose de 09/06/2014 e retificada em 18/06/2014. Disponível em: <http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2014/dezembro/15/Osteoporose.pdf>. Acesso em: 13/06/2018.
3. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Bulário eletrônico Prolia®. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula_frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=17831842017&IdAnexo=9043887. Acesso em: 13/06/2018.
4. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Consulta de produtos. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351945184201657/?nomeProduto=prolia>. Acesso em: 13/06/2018.
5. Estados Unidos. FDA Approved Drug Products. Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/125320s181lbl.pdf#page=27. Acesso em: 13/06/2018.
6. União Europeia. European Medicine Agency. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001120/human_med_001324.jsp&mid=WC0b01ac058001d124. Acesso em: 13/06/2018.
7. Canadá. The Drug and Health Product Register. Disponível em: <https://hpr-rps.hres.ca/details.php?drugproductid=4780&query=prolia>. Acesso em: 13/06/2018.
8. Reino Unido. Eletronic Medicines Compendium. Disponível em: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/568>. Acesso em: 13/06/2018.
9. Austrália. Therapeutic Goods Administration. Disponível em: <https://tga-search.clients.funnelback.com/s/search.html?query=prolia&collection=tga-artg>. Acesso em: 13/06/2018.
10. Qaseem A, Forcica MA, McLean RM, Denberg TD. Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Treatment of Low Bone Density or Osteoporosis to Prevent Fractures in Men and Women: A Clinical Practice Guideline Update From the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* v.166, p.818-839. 2017. Acesso em: 13/06/2018.
11. Radominsk, S. C. Et al. Diretrizes brasileiras para o diagnóstico e tratamento da osteoporose em mulheres na pós menopausa. *Revista Brasileira de Reumatologia.* v. 57, n 2, p. 452 a 466. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rbr.2017.06.001>
12. Pavone V., et al. Pharmacological therapy of osteoporosis: A systematic current review of literatue. *Frontiers in pharmacology.* v. 8, n. 803, p. 1-7, 2017. Disponível em:
13. Florence C. S. et al. Medical Costs of Fatal and Nonfatal Falls in Older Adults From the The American Geriatrics Society, v. 66, n. 4, p. 693-698, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/jgs.15304>.

Núcleo de Apoio Técnico do Poder Judiciário - NAT-Jus/SC
Portaria nº 643, de 12/07/2017
Convênio JF/SES/SC nº 04/2017