



NOTA TÉCNICA Nº 109

Solicitante: Juiz (a) da 9ª Vara da Fazenda Pública

Número do processo: 0110170-7.2018.8.06.0001

Data: 07/05/2018

Medicamento	x
Material	
Procedimento	
Cobertura	

SUMÁRIO

TÓPICO	Pág
1. Tema -----	2
2. Considerações teóricas-----	2
3. Eficácia do medicamento-----	2
4. Evidências científicas-----	3
5. Dos Riscos-----	7
6. Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS-----	8
7. Sobre a liberação na ANVISA-----	8
8. Sobre a incorporação pela CONITEC-----	9
9. Do fornecimento da medicação pelo SUS-----	10
10. Custo da medicação-----	11
11. Conclusões-----	11
12. Referências-----	12



NOTA TÉCNICA RÁPIDA

1) Tema:

Uso do Aclasta® (ácido zoledrônico) para o tratamento do Esclerose sistêmica (CID10:M34) e Osteoporose (CID10:M81).

2) Considerações teóricas

Trata-se de nota técnica rápida (versão reduzida e mais simples por se tratar de medicação((ões)/tratamento(s)/procedimento(s) de indicação e critérios bem estabelecidos na literatura.

3) Eficácia do medicamento

O Aclasta® (ácido zoledrônico) é pertence à classe de bisfosfonatos contendo nitrogênio e atua especificamente nos ossos. É um inibidor da reabsorção óssea mediada por osteoclastos. A ação seletiva dos bisfosfonatos no osso tem como base sua alta afinidade pelo osso mineralizado. O ácido zoledrônico administrado intravenosamente é rapidamente distribuído no osso e, assim como outros bisfosfonatos, se acumula preferencialmente nos locais de alta remodelação (turnover) óssea. O principal alvo molecular do ácido zoledrônico no osteoclasto é a enzima farnesil pirofosfato sintase, porém isso não exclui outros mecanismos. A duração relativamente longa da ação do ácido zoledrônico é atribuída a sua alta afinidade de ligação ao sítio ativo da farnesil pirofosfato sintase (FPS) e sua forte afinidade de ligação ao mineral ósseo.

O tratamento com Aclasta® reduz rapidamente a taxa de remodelação (turnover) óssea elevada da pós-menopausa com redução máxima dos marcadores de reabsorção observada no sétimo dia, e dos marcadores de formação óssea na décima segunda semana.



Após este período os marcadores ósseos se estabilizaram dentro da faixa da pré-menopausa. Não houve redução progressiva dos marcadores de remodelação (turnover) óssea com doses anuais repetidas.

Em estudos de longo prazo em animais, o ácido zoledrônico inibiu a reabsorção óssea sem afetar de forma adversa a formação óssea, mineralização ou as propriedades mecânicas do osso. Os dados histomorfométricos de experimentos de longo prazo em ratos e macacos demonstraram a resposta típica do osso a um agente antirreabsortivo com uma redução dose-dependente na atividade osteoclástica e da frequência de ativação de novos locais de remodelação nos ossos trabeculares e nos canais de Havers. A remodelação óssea contínua foi observada nas amostras de ossos de todos os animais tratados com doses clinicamente relevantes de ácido zoledrônico. Não houve evidência de defeito na mineralização, nenhum acúmulo aberrante de osteoide e nenhuma formação óssea desorganizada nos animais tratados.

4) Evidências científicas

A osteoporose é um distúrbio osteometabólico caracterizado pela perda de massa óssea e desarranjo de sua microarquitetura, eleva a fragilidade dos ossos. Grande parte das fraturas dela resultantes produz mudanças esqueléticas, como deformações e diminuição da estatura, com um componente doloroso importante, invalidez e até a morte. Estudos de metabologia mostraram que a densidade óssea aumenta até os 30 anos de idade e declina conforme uma rede complexa de fatores. Com o aumento do número de idosos, estima-se que cerca de 15% da população em todo o mundo esteja na faixa superior aos 60 anos de idade.

A OMS estabeleceu, em 1993, consenso sobre características dos grupos etários de risco e técnicas diagnósticas de osteoporose. Pesquisas epidemiológicas vêm sendo desenvolvidas para estimar sua prevalência na população empregando diferentes técnicas, entre as quais a densitometria óssea medida pela absorção de raios-X de dupla



energia (DXA Dual X-Ray Absorptiometry). A densidade mineral óssea (DMO) é um importante componente de resistência do osso. O exame é considerado mais adequado e preciso, e sua medida é considerada o melhor método disponível para determinar a existência do risco e assim iniciar um tratamento preventivo.

Especialistas têm preconizado que o diagnóstico de osteoporose e os riscos de fraturas sejam analisados pelo T-score, um valor correspondente à diferença entre a DMO média de jovens normais e a DMO do indivíduo examinado, dividido pelo desvio-padrão da média de jovens normais.

A esclerose sistêmica é uma doença reumática auto-imune, de etiologia desconhecida. Caracteriza-se por alterações inflamatórias, fibróticas e atróficas, ao lado de endarterite proliferativa e lesões capilares obstrutivas comprometendo pele, sistema músculo-esquelético e órgãos internos, particularmente o coração, rins, pulmões e trato gastrointestinal. Clinicamente, a extensão do envolvimento cutâneo e de órgãos internos e a gravidade da doença variam intensamente. Alguns pacientes apresentam comprometimento exclusivo de microcirculação periférica e espessamento da pele dos dedos das mãos (esclerodactilia). Outros apresentam espessamento generalizado da pele de todo o corpo. Outros ainda podem apresentar envolvimento exuberante de órgãos internos e mínimo ou ausente comprometimento da pele. A esclerodermia localizada tem substrato anatomopatológico semelhante ao da esclerose sistêmica, mas não há comprometimento sistêmico: não se observa fenômeno de Raynaud e envolvimento visceral.

É provável que se tratassem de esclerodérmicos os "doentes que mumificavam em vida", descritos por Galeno e Hipócrates. Aparentemente, o primeiro caso documentado foi uma jovem napolitana de 17 anos, em 1753, que teria sido tratada com sucesso por Carlo Curzio, mediante sangria, leite quente e pequenas doses de mercúrio. Este caso já antecipa uma das marcantes características da enfermidade pela falta de conhecimento definitivo de sua etiopatogênese; há uma pleora de modalidades terapêuticas propostas, com resultados o mais das vezes não reproduzível. Em 1847, Giutrac emprega



o termo esclerodermia em descrições restritas à pele. Maurice Raynaud descreveu o fenômeno de Raynaud, em 1865, e Jonathan Hutchinson relatou um caso de fenômeno de Raynaud (fenômeno de Raynaud) com características definidas de esclerodermia em 1883.

No final do século XIX, Osler, Lewin e Steven fazem descrições detalhadas, ressaltando o acometimento visceral da doença. Em 1924 e 1928, Kraus e Matsui evidenciam que as duas alterações anatomopatológicas básicas são lesões vasculares e lesões do tecido conjuntivo intersticial. Em 1946, Goetz introduz o termo esclerose sistêmica progressiva, enfatizando o acometimento visceral da doença e, em sua concepção, seu caráter inexoravelmente progressivo. Este termo tem sido mantido, modificado, porém para esclerose sistêmica apenas, uma vez que o caráter progressivo nem sempre é observado. Em 1964, Winterbauer cunha o termo Crest syndrome, que englobaria calcinose cutis, fenômeno de Raynaud, dismotilidade esofagiana, esclerodactilia e telangiectasia. Hoje, reconhece-se que os quadros denominados Crest correspondem a formas exuberantes da doença em que o comprometimento cutâneo é limitado aos dedos.

A incidência precisa da esclerose sistêmica não é conhecida, pois a maioria dos estudos são baseados em populações hospitalares e não diretamente da população geral. A maioria dos estudos sugere uma incidência anual de 0,6 a 19 indivíduos por milhão de habitantes. Entretanto, acredita-se que esta estimativa possa ser maior já que muitos casos permanecem não diagnosticados ou são erroneamente diagnosticados apenas como fenômeno de Raynaud. Um aumento na incidência nas últimas décadas é sugerido por uma mudança na incidência de quatro casos novos por milhão por ano no período de 1947-1952 para uma incidência de 126-250 casos novos por milhão por ano no período de 1977-80. Esta mudança, possivelmente, deve-se em parte ao reconhecimento de formas parciais ou menos exuberantes da doença. Entre nós não há estudos neste sentido.



Aclasta® (5 mg em 100 mL solução pronta para aplicação) é administrada intravenosamente por meio de uma via (equipo) com respiro, a uma velocidade constante. O tempo de aplicação não deve ser menor que 15 minutos.

Para o tratamento da osteoporose na pós-menopausa a dose recomendada é uma única aplicação intravenosa de 5 mg de Aclasta® administrada uma vez ao ano.

A ingestão adequada de suplemento de cálcio e vitamina D é importante em mulheres com osteoporose se a ingestão dietética for inapropriada (vide “Advertências e precauções”).

Revisão sistemática realizada por MacLean et al. 2008, para analisar agentes que estão disponíveis para tratar a osteoporose, sugere boa evidência do alendronato, etidronato, ibandronato, risedronato, ácido zoledrônico, estrogênio, hormônio da paratireóide e raloxifeno na prevenção de fraturas vertebrais mais do que o placebo, as provas para calcitonina foram razoáveis. Boas evidências sugerem o uso de alendronato, risedronato, o estrogênio na prevenção de fraturas de quadril mais do que o placebo, as provas para o ácido zoledrônico foram justas. Poucos estudos têm comparado diretamente os diferentes agentes ou classes de agentes utilizados para tratar a osteoporose.

Meta-análise realizada por Jansen et al., 2011 comparou a eficácia dos bisfosfonatos (ácido zoledrônico (1 estudo), o alendronato* (3), ibandronato (1), risedronato * (2), e etidronato (1)) na prevenção de fraturas no quadril, fraturas vertebrais e não vertebrais na osteoporose. Tanto o ácido zoledrônico quanto o alendronato parecem ser a escolha mais eficaz para fraturas de quadril, e para fraturas não-vertebrais o risedronato parece ser o tratamento mais eficaz, se risedronato for seguido pelo ácido zoledrônico.

De acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da doença Osteoporose, regulamentado por meio da Portaria Nº 224, de 26 de março de 2014 Portaria Nº 224, cabe transcrever:

“Por não haver comprovação de superioridade clínica em relação às alternativas recomendadas, não são contemplados neste Protocolo os seguintes medicamentos:”



“Ácido zoledrônico, avaliado e não aprovado pela Comissão de Incorporação de Tecnologias (CITEC), por insuficiência de evidências de superioridade frente aos demais bifosfonatos (comparação com placebo); pela disponibilidade de opções terapêuticas eficazes; pelo risco de migração de tratamentos seguros e de menor custo para outro de alto custo; pela não recomendação em pacientes com insuficiência renal e portadores de periodontite (pelo risco de desenvolverem osteonecrose mandibular), situações de saúde muito frequente em idosos, população de maior incidência e prevalência da osteoporose; pela disponibilidade de alternativa terapêutica para pacientes com problemas de deglutição ou intolerantes aos bifosfonatos orais, com eficácia semelhante e de muito menor custo”

Para a análise dessa questão, foi considerado o País Canadá que possui sistema público de saúde semelhante ao do Brasil, ou seja, universal, e que NÃO RECOMENDOU a incorporação do ácido zoledrônico em seu sistema público de saúde.

Esse medicamento não é recomendado, devido à falta de evidências que o ácido zoledrônico oferece em comparação com o alendronato zoledrônico oferece em comparação com o alendronato de sódio. Além disso, o custo do ácido zoledrônico é três vezes maior do que o alendronato.

5) Riscos

Um estudo randomizado, duplo-cego controlado por placebo, em mulheres pós-menopausadas com osteoporose, relata que o uso de ácido zoledrônico está associado com um risco aumentado de fibrilação atrial grave, febre, sintomas gripais, mialgia e artralgia.

Osteonecrose da mandíbula tem sido descrita em pacientes com câncer recebendo doses de pamidronato ou midronato ou ácido zoledrônico.



6) Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS

O SUS oferece: alendronato alendronato alendronato, carbonato de cálcio carbonato de cálcio carbonato de cálcio, a associação carbonato de cálcio + colecalciferol, calcitonina, carbonato de cálcio + colecalciferol, calcitonina, to de cálcio + colecalciferol, calcitonina, pamidro pamidronato, risedronato nato, risedronato (tratamento da osteoporose e doença de Paget dos ossos), raloxifeno, alfacalcidol, calcitriol (osteoporose) calcitriol (osteoporose)

O SUS disponibiliza os medicamentos alendronato alendronato alendronato, carbonato de cálcio carbonato de cálcio carbonato de cálcio, associaç associaç associação carbonato de cálcio + colecalciferol, e a associação fosfato de cálcio tribásico + colecalciferol. Esses medicamentos estão incluídos na lista de Assistência Farmacêutica do SUS (RENAME anexo I15), e pertencem ao Componente Básico da Assistência Farmacêutica. Assistência Farmacêutica. Esse Componente é regulamentado pela Portaria GM/MS nº 1.555, de 30 de julho de 2013. Segundo tal norma, editada em consenso com todos os Estados e Municípios, cabe à União, aos Estados e aos Municípios o financiamento conjunto dos medicamentos fornecidos pelo referido componente, sendo que os Estados, o Distrito Federal e os Municípios são responsáveis pela seleção, programação, aquisição, armazenamento, controle de estoque e prazos de validade, distribuição e dispensação dos medicamentos e insumos desse Componente, constantes dos Anexos I e IV da RENAME vigente, conforme pactuação nas respectivas CIB.

7) Sobre a liberação pela ANVISA

O Aclasta® (ácido zoledrônico) foi liberado pela ANVISA para uso nas seguintes condições:

- Tratamento da osteoporose em mulheres na pós-menopausa para reduzir a incidência de fraturas do quadril, vertebrais e não vertebrais e para aumentar a densidade mineral óssea;



- Prevenção de osteoporose em mulheres com osteopenia na pós-menopausa;
- Prevenção de fraturas clínicas após fratura de quadril em homens e mulheres na pós-menopausa;
- Tratamento para aumentar a densidade óssea em homens com osteoporose;
- Tratamento e prevenção de osteoporose induzida por glicocorticoides;
- Tratamento da doença de Paget do osso.

8) Sobre a incorporação pela CONITEC

A Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC-SUS¹⁰ é um órgão criado pela Lei nº 12.401 de 28 de abril de 2011, que alterou a Lei 8.080 de 19 de setembro de 1990, e regulamentado pelo Decreto Presidencial nº 7.646 de 21 de Dezembro de 2011, tendo por finalidade assessorar o Ministério da Saúde no processo de incorporação, exclusão ou alteração pelo SUS de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou a alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica, o que antes era o que antes era feito pela extinta Comissão de feito pela extinta Comissão de Incorporação de Tecnologia do Ministério da Saúde, antiga e inexistente CITEC/MS. antiga e inexistente CITEC/MS. TEC/MS.

Nesse sentido, quando submetido à CONITEC-SUS um processo de análise de incorporação de tecnologia, esse órgão dispõe de 180 dias para analisá-lo, contados da data do protocolo do pedido, podendo prorrogar por mais 90 dias a análise, caso as circunstâncias do caso exigirem.

Até o presente momento não há manifestação expressa da CONITEC a respeito do medicamento desta Nota Técnica, no entanto, a CITEC realizou estudo sobre a utilização de ácido zolendrônico para o tratamento das doenças osteoporose e doença de Paget, e posiciona-se da seguinte forma:

Tratamento da osteoporose:

“Insuficiência das evidências científicas, uma vez que os únicos ensaios clínicos



selecionados no Parecer Técnico Científico somente compararam o uso do ácido zoledrônico com placebo.

O impacto financeiro, no caso da sua inclusão no SUS é de aproximadamente 828.696.000/ano, o que foi considerado de alto impacto considerando que já existe opção terapêutica no SUS.

A preferência de prescritores e pacientes pelo ácido zoledrônico, administrado em infusão lenta uma única vez por ano, em serviço de saúde poderia induzir a migração dos tratamentos convencionais para a osteoporose que se utilizam de medicamentos de uso oral com periodicidade semanal, seguros e de baixo custo para esse novo tratamento, que além do custo mais alto ainda tem perfil de segurança desfavorável por conta das arritmias cardíacas que pode promover principalmente em idosos. Não é recomendado o uso de ácido zoledrônico em pacientes com insuficiência renal e portadores de periodontite, situações de saúde muito frequente em idosos, população de maior incidência e prevalência da osteoporose.

Observou-se também, que para os pacientes com problemas de deglutição ou intolerantes aos bifosfonados orais, o SUS já oferece o pamidronato em apresentação injetável com periodicidade trimestral, o qual é alternativa terapêutica com eficácia muito semelhante e de muito menor custo.

A CITEC, após discussão, deliberou por unanimidade pela não incorporação do medicamento ácido zoledrônico, indicado para tratamento da da osteoporose.”

9) Do fornecimento da medicação pelo SUS

Uso do Aclasta® (ácido zoledrônico) para o tratamento do Esclerose sistêmica (CID10:M34) e Osteoporose (CID10:M81) não está previsto na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), do Ministério da Saúde.



10) Custo da medicação

A Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos – CMED, que foi regulamentada pelo Decreto nº 4.766 de 26 de Junho de 2003, tem por finalidade a adoção, implementação e coordenação de atividades relativas à regulação econômica do mercado de medicamentos, voltados a promover a assistência farmacêutica à população, por meio de mecanismos que estimulem a oferta de medicamentos e a competitividade do setor.

Consoante o site da ANVISA, o medicamento possui preço registrado na CMED.

Aclasta® - solução para aplicação intravenosa 5 mg/100 ml: R\$ 1.012,53

11) Conclusões

Com as evidências disponíveis até a presente data conclui-se que o uso de Ácido zoledrônico não é recomendável nem em geral, nem no caso em tela, por insuficiência de evidências de superioridade frente aos demais bifosfonatos (comparação com placebo); pela disponibilidade de opções terapêuticas eficazes; pelo risco de migração de tratamentos seguros e de menor custo para outro de alto custo; pela não recomendação em pacientes com insuficiência renal e portadores de periodontite (pelo risco de desenvolverem osteonecrose mandibular), situações de saúde muito frequente em idosos, população de maior incidência e prevalência da osteoporose; pela disponibilidade de alternativa terapêutica para pacientes com problemas de deglutição ou intolerantes aos bifosfonatos orais, com eficácia semelhante e de muito menor custo.



12) Referências

PORTARIA Nº 224, DE 26 DE MARÇO DE 2014. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Osteoporose. Ministério da Saúde. BRASIL. 2014.

FRAZÃO, Paulo; NAVEIRA, Miguel. Prevalência de osteoporose: uma revisão crítica. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 9, p. 206-214, 2006.

KAYSER, Cristiane; ANDRADE, Luís Eduardo Coelho. Esclerose sistêmica. **Sato E. Guias de Medicina Ambulatorial e Hospitalar-Reumatologia. São Paulo: Manole**, p. 111-20, 2004.

MacLean C, Newberry S, Maglione M, McMahon M, Ranganath V, Suttorp M, Mojica W, Timmer M, Alexander A, McNamara M, Desai SB, Zhou A, Chen S, Carter J, Tringale C, Valentine D, Johnsen B, Grossman J. Systematic review: comparative effectiveness of treatments to prevent fractures in men and women with low bone density or osteoporosis. **Ann Intern Med**. 2008 Feb 5;148(3):197-213. Epub 2007 Dec 17.

Jansen JP, Bergman GJ, Huels J, Olson M. The efficacy of bisphosphonates in the prevention of vertebral, hip, and nonvertebral-nonhip fractures in osteoporosis: a network meta-analysis. **Semin Arthritis Rheum**. 2011 Feb;40(4):275-84.e1-2. Epub 2010 Sep 9.

Black DM, Delmas PD, Eastell R, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. **N Engl J Med** 2007;356:1809–1822



Raef H, Al-Bugami M, Balharith S, Moawad M, El-Shaker M, Hassan A, Al-Shaikh A, Al-Badawi Updated recommendations for the diagnosis and management of osteoporosis: a local perspective. **Ann Saudi Med.** 2011 Mar-Apr;31(2):111-28.

Krueger CD, West PM, Sargent M, Lodolce AE, Pickard AS. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw. **Ann Pharmacother.** 2007 Feb;41(2):276-84. Epub 2007 Feb 13

Bula da medicação Aclasta® (ácido zoledrônico) / Solução para aplicação intravenosa / 5 mg/100 mL. Novartis Biociências SA. 0066032/17-9. 14/03/2018.