



NOTA TÉCNICA NÚMERO 138

Solicitante: Joriza Magalhães Pinheiro, da
09ª Vara da Fazenda Pública da Comarca
de Fortaleza.

Número do processo:

0110192-28.2018.8.06.0001

Data: 24/08/2018

Medicamento	x
Material	
Procedimento	
Cobertura	

SUMÁRIO

TÓPICO	Pág
1. Tema -----	02
2. Considerações teóricas-----	02
3. Eficácia do medicamento-----	02
4. Evidências científicas-----	03
5. Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS-----	03
6. Sobre a liberação na ANVISA-----	04
7. Sobre a incorporação pela CONITEC-----	04
8. Do fornecimento da medicação pelo SUS-----	04
9. Sobre a presença de diretriz clínica do Ministério da Saúde ou órgão público -----	05
10. Custo da medicação-----	05
11. Considerações adicionais sobre o caso em questão -----	05
12. Conclusões-----	08
13. Referências-----	09



NOTA TÉCNICA

1) Tema: O uso do denosumab para o tratamento da osteoporose refratária à terapia com Alendronato.

2) Considerações teóricas

A osteoporose é uma doença sistêmica que se caracteriza por baixa massa óssea e deterioração microarquitetural do tecido ósseo. Como consequência, aumenta a fragilidade óssea e a suscetibilidade à fratura. Segundo dados da Organização Mundial de Saúde (OMS), o número de fraturas de quadril devido à osteoporose, em todo o mundo, deve aumentar três vezes, passando de 1,7 milhões, em 1990, para 6,3 milhões, em 2050.

3) Eficácia do medicamento

Denosumab é um anticorpo (IgG2) monoclonal humano que tem por alvo o RANKL, ao qual se liga com elevada afinidade e especificidade, prevenindo a ativação do seu receptor, RANK, na superfície de precursores dos osteoclastos e nos osteoclastos. Seu mecanismo de ação, portanto, envolve a inibição da formação de osteoclastos, o que ocasiona a diminuição da reabsorção óssea, o aumento da densidade mineral óssea (DMO) e, conseqüentemente, a redução do risco de fraturas.

Em geral, o denosumab não deve ser utilizado como fármaco de primeira escolha para o tratamento da osteoporose, cabendo aos bifosfonatos esse papel. No entanto, o denosumab pode ser usado como terapia de primeira linha em determinados grupos específicos de pacientes: naqueles com alto risco de fratura, em pacientes que apresentaram efeitos adversos após o uso de bifosfonatos orais, naqueles pacientes que não responderam a outras terapias ou naqueles pacientes que têm função renal marcadamente comprometida (Clearance de creatinina < 30 ml/min/m²).



A Agência de Medicamentos e Alimentos dos EUA (FDA) e a Agência Europeia de Medicamentos aprovaram o denosumab para o tratamento de homens ou mulheres pós-menopausadas com osteoporose com alto risco de fratura (história de fratura osteoporótica, múltiplos fatores de risco para fratura) ou pacientes que falharam ou são intolerantes a outras terapias disponíveis para osteoporose.^{1,2}

4) Evidências científicas

Em geral o objetivo principal do tratamento da osteoporose é a prevenção de complicações ósseas (fraturas).

Atualmente, não existem estudos que comparem de forma adequada a eficácia anti-fratura do denosumab quando comparado com outras terapias disponíveis para osteoporose (por exemplo, bifosfonatos orais e intravenosos, teriparatida)³. O índice de redução na fratura vertebral observada com o denosumab é semelhante às reduções relatadas para teriparatida subcutânea e ácido zoledrônico intravenoso e maiores do que as relatadas para o alendronato oral. No entanto, esses dados baseiam-se em ensaios clínicos em diferentes populações de pacientes, e não em testes comparativos diretos.

5) Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS

O SUS disponibiliza na atenção básica os medicamentos Carbonato de Cálcio 500mg + Colecalciferol 400UI e Alendronato 70mg. No Componente Especializado da Assistência Farmacêutica estão disponíveis o Raloxifeno 60mg, Calcitonina 200mcg e Calcitriol 0,25mcg. Estes itens estão disponíveis nas seguintes unidades: Hospital Universitário Walter Cantídio, Hospital Geral de Fortaleza e Hospital Geral César Cals e nas Farmácias Especializadas do interior do Estado. Para ter acesso o paciente tem que ser encaminhado de um Posto de Saúde a uma dessas unidades.



6) Sobre a liberação pela ANVISA

Sim, o Prolia (denosumab) foi liberado pela ANVISA para o tratamento da osteoporose em mulheres na pós menopausa.⁴

7) Sobre a incorporação pela CONITEC

Até a presente data, não foi protocolada na CONITEC demanda para analisar a incorporação do medicamento para nenhuma indicação clínica, nem do laboratório fabricante, nem de qualquer outro demandante. Ressaltamos que qualquer pessoa física ou jurídica, seja paciente, profissional de saúde, sociedade de especialidade ou a empresa produtora do medicamento/equipamento, pode solicitar a avaliação da incorporação de tecnologias à CONITEC, desde que cumpra as exigências legais.

8) Do fornecimento da medicação pelo SUS

O medicamento Prolia® (princípio ativo Denosumab) **não** se encontra no elenco da RENAME 2017 (Relação de Medicamentos Essenciais) nem nos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde para medicamentos do Componente Especializado. Também não está em nenhum dos elencos de medicamentos disponíveis na Secretaria de Saúde do Estado.



9) Sobre a presença de diretriz clínica do Ministério da Saúde ou de órgão público

O medicamento proposto não é contemplado no PCDT de osteoporose de 2014 do Ministério da Saúde. Apesar disso, sua utilização para casos específicos no tratamento da osteoporose é respaldada por diretrizes nacionais e internacionais.

10) Custo do medicamento

Medicamento	Tabela de preços da medicação (preço por ampola)				
	PF	PMC ICMS 0%	PMG	Custo médio estimado do tratamento mensal	Custo global médio estimado do tratamento
	R\$577,89	R\$798,90	R\$466,47		
<p>PF: Preço de fábrica</p> <p>PMC: preço máximo ao consumidor</p> <p>PMG: preço máximo ao governo</p>					

O medicamento foi prescrito para ser aplicado uma vez a cada 6 meses durante 3 anos.

11) Considerações adicionais sobre o caso em questão

A médica assistente relata que a paciente teria feito uso, sem o efeito terapêutico esperado, do medicamento Alendronato por cerca de 10 anos. Afirma ainda se tratar de paciente com elevado risco de fraturas. Nesse contexto, é bem verdade, a prescrição do denosumab encontra respaldo científico nas principais diretrizes médicas nacionais e internacionais.



Ademais, sem qualquer prejuízo da percepção humanitária, um argumento econômico apresentado pela defensoria pública – presente nas folhas 5 e 6 deste processo – parece, à primeira vista, relevante: foi o de que “caso a autora não receba a medicação, corre alto risco de sofrer fraturas que haverão de ser tratadas por meio cirúrgico, o que trará maior custo para o SUS”.

De fato, considerando o custo total do tratamento como sendo de R\$ 4.590,00 (diluídos ao longo de três anos, numa média de R\$ 127,50/mês) essa pareceria uma possibilidade plausível.

Apesar disso, algumas considerações científicas e econômica relevantes – que não foram citadas no corpo do processo - precisam também ser levadas em consideração.

A primeira observação é a de que há apenas um estudo randomizado controlado, financiado pelo fabricante do produto, que avaliou a eficácia do denosumab em mulheres na pós menopausa e que teve como desfecho a prevenção de fraturas. Esse estudo foi eticamente questionável, já que comparou o denosumab com o placebo (nenhum tratamento), apesar de haver tratamentos sabidamente efetivos para a osteoporose. O efeito na prevenção de fraturas foi modesto: entre 100 mulheres tratadas com o denosumab por três anos seriam prevenidas 1,9 fraturas vertebrais e 0,5 fraturas de quadril. Ou seja, seria necessário tratarmos cerca de 50 pacientes para que preveníssemos 01 fratura vertebral e cerca de 200 pacientes para a prevenção de 01 fratura do quadril. Logo, ao menos do ponto de vista econômico, é bastante questionável a escolha do denosumab como primeira opção terapêutica, devendo o mesmo estar restrito a casos de maior gravidade e refratários à terapia convencional.

Em segundo lugar, não foi encontrado nenhum estudo comparando diretamente o denosumab com outra medicação para o tratamento da osteoporose em mulheres na pós menopausa avaliando a prevenção de fraturas. Uma comparação indireta entre o denosumab e o alendronato mostrou que, apesar de aumentar a densidade mineral óssea (massa óssea), o denosumab não difere do alendronato quanto ao risco de fraturas por fragilidade em um ano de seguimento. E mais, não existem estudos de boa qualidade metodológica na literatura que respaldem a prescrição de denosumab (Prolia®) para tratamento de pacientes com osteoporose



grave refratária ao uso de alendronato. A literatura científica não comprovou a superioridade destes medicamentos em detrimento das medicações atualmente prescritas e disponibilizadas pelo SUS.

Em terceiro lugar, a falha terapêutica com os bifosfonatos pode se dever à baixa adesão da paciente ao tratamento, à falta de suplementação de cálcio e de vitamina D. Um estudo realizado por Gaal e colaboradores sugere que a utilização de colecalciferol 0,25 mcg no lugar de vitamina D convencional melhorou o resultado do tratamento com alendronato.⁵ Essa vitamina está disponível na Farmácia Básica do SUS. Ademais, é fundamental a orientação aos pacientes para aderência e manutenção do tratamento e medidas educativas (dieta, exercícios e prevenção de quedas) para assegurar a redução do risco de fraturas.

Em síntese: embora haja plausibilidade na suposição de que a prescrição do denosumab em casos não responsivos à terapia com alendronato seja uma alternativa a ser considerada, esta conduta ainda não está amparada em estudos de custo-efetividade ou mesmo em estudos que comparem a terapia com denosumab à terapia convencional com o alendronato. Assim sendo, no âmbito do SUS, tal conduta deve ser adotada com cautela, apenas em casos excepcionais, estando restrita a um grupo pequeno de pacientes, sobretudo nos casos mais graves e nos quais todas as possibilidades da terapia convencional empregada já tenham sido esgotadas.

Ocorre que faltam neste processo informações relevantes que comprovem a refratariedade ao tratamento convencional (com alendronato), a gravidade do caso em questão, o seu histórico de complicações e a ausência de resposta à terapia convencional.

Desta forma, sugerimos a este juízo que solicite – com fins de emissão de laudo médico definitivo – as seguintes informações:

- 1) Os resultados das últimas densitometrias ósseas;
- 2) O histórico detalhado de comorbidades médicas e fraturas da paciente;
- 3) O histórico detalhado de todas terapias já empregadas; a paciente fez uso adequado das medicações? Fez suplementação concomitante de cálcio e vitamina D? Já fez uso de Colecalciferol no lugar da vitamina D?
- 4) Quais os níveis séricos de cálcio, fósforo, vitamina D e creatinina da paciente?



12) Conclusões

- O Denosumab é um fármaco indicado para o tratamento da osteoporose em situações específicas.

- O Denosumab já teve seu uso aprovado pela ANVISA para o tratamento da osteoporose.

- Até a presente data, não foi protocolada Junto à CONITEC nenhuma demanda para analisar a incorporação do Denosumab para qualquer indicação clínica.

- A indicação terapêutica do Denosumab no caso específico pode ter correto embasamento científico e mesmo econômico.

- Faltam, entretanto, informações complementares relevantes no corpo deste processo que embasem esta conclusão.

- Sugerimos a este juízo que solicite estas informações à médica assistente da paciente com vistas a emissão de parecer técnico definitivo (quesitos do item 11).

- O custo da terapia encontra-se expresso no item 09.



13) Referências

1 - European Medicines Agency, Prolia (denosumab). (Accessed on August 18, 2011).

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001120/human_med_001324.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&jsenabled=true

2 - Highlights of Prescribing Information. (Accessed on August 02, 2013).

http://pi.amgen.com/united_states/prolia/prolia_pi.pdf

3 - Up to Date, May 10, 2018: "Denosumab for osteoporosis".

https://www.uptodate.com/contents/denosumab-for-osteoporosis?search=denosumab&source=search_result&selectedTitle=2~86&usage_type=default&display_rank=5

4 - Prolia® (denosumabe). Anvisa.

http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=23840262016&pldAnexo=3950388

5 – Resposta rápida 230/2014 do Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde de Minas Gerais.

<http://www.cnj.jus.br/files/conteudo/destaques/arquivo/2015/04/e1d04cb16f20b2703bb13b5ec44a8127.pdf>