



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Augusto de Lima, 1549, 3º andar, sala P-358, Fórum Lafayette
Belo Horizonte – MG CEP 30190-002

NOTATÉCNICA

IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO

SOLICITANTE: MM. Juiz de Direito Dr Vinícius Gomes de Moraes

PROCESSO Nº.: 0145150262809

SECRETARIA: 1º UJ - 1º JD

COMARCA: Juiz de Fora

REQUERENTE: M. J. L.

IDADE: 82 anos

PEDIDO DA AÇÃO: Medicamento Denosumabe

DOENÇA(S) INFORMADA(S): M 80.9

FINALIDADE / INDICAÇÃO: Diagnóstico de osteoporose com fratura patológica.

REGISTRO NO CONSELHO PROFISSIONAL: CRM: 62.490

NOTA TÉCNICA: 2019.0001510

II – PERGUNTAS DO JUÍZO:

1) Existe alguma evidência científica de que o fármaco solicitado apresente resultado superior aos fornecidos pelo SUS? 2) Sendo afirmativa a resposta acima o quadro apresentado pelo autor subsidia a indicação? 3) Agradecemos qualquer informação complementar a critério desse nobre órgão.

III – CONSIDERAÇÕES/RESPOSTAS:

Dados do caso conforme relatório médico datados de 31/03/2015, trata-se de MJL, **82 anos**, com diagnóstico de **osteoporose, com fratura patológica. Relato de ter usado outras medicações não relacionadas, sem sucesso. Necessita uso urgente de Denosumabe, por tempo indeterminado**, como única opção de tratamento devido ao risco de fraturas no caso de não usá-lo.

A osteoporose é uma doença osteometabólica multifatorial, progressiva e silenciosa do esqueleto, de origem primária ou secundária, caracterizada por diminuição da massa óssea, quantificada em densidade mineral óssea (DMO) e deterioração da micro-arquitetura do tecido ósseo com



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Augusto de Lima, 1549, 3º andar, sala P-358, Fórum Lafayette
Belo Horizonte – MG CEP 30190-002

consequente aumento da fragilidade óssea e susceptibilidade a fraturas, uma vez que a capacidade do osso resistir a forças mecânicas e fraturas depende da quantidade e qualidade do tecido ósseo. A doença evolui de forma mais lenta nos homens do que nas mulheres devido ao maior tamanho dos esqueletos e à ausência de um período de alteração hormonal rápida, sendo o primeiro sintoma da osteoporose a ocorrência de uma fratura. Estima-se que cerca de 50% das mulheres e 20% dos homens com idade ≥ 50 anos sofrerão uma fratura osteoporótica ao longo da vida. **As fraturas causadas pela osteoporose têm grande impacto na saúde pública, pois estão frequentemente associadas a elevada morbimortalidade e elevado custo socioeconômico.** Além das fraturas, a dor crônica, depressão, deformidade, perda da independência e elevada mortalidade são decorrentes da osteoporose.

Em 2008 a OMS introduziu algoritmo de avaliação do risco de fratura denominado FRAX®– *Fracture Risk Assessment Tool* para quantificar o risco absoluto, nos próximos dez anos, da ocorrência de fratura de quadril (fêmur proximal) ou de outra fratura maior por fragilidade óssea (antebraço, fêmur proximal, úmero ou coluna vertebral) em pacientes entre 40 e 90 anos, com base em **fatores de risco clínicos** de fácil obtenção, como: **idade**, história de fraturas anteriores, **antecedente familiar de fratura osteoporótica**, baixo índice de massa corporal, uso de glicocorticoide, tabagismo e consumo excessivo de álcool. O FRAX® no Brasil mostra que, a incidência de fraturas aumenta com a idade e a fratura de quadril predomina em mulheres com mais de 50 anos. O risco absoluto de fratura do quadril ou fratura maior é aumentado em indivíduos com o sexo feminino e/ou com T-score baixo à DMO de quadril. Dos fatores clínicos de risco, a história de fratura por fragilidade óssea foi responsável pelo maior aumento no risco de fratura nos próximos 10 anos em idades menos avançadas e a história familiar de fratura de quadril (pai ou mãe) foi o fator de risco mais relevante entre 80 e 90 anos. Menopausa precoce e



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Augusto de Lima, 1549, 3º andar, sala P-358, Fórum Lafayette
Belo Horizonte – MG CEP 30190-002

história familiar de fratura osteoporótica são consideradas fatores de risco moderado. Dentre os fatores de risco para segunda fratura de quadril, podem-se destacar: quedas prévias, déficit cognitivo, longo período de internação, doença de Parkinson, perda ponderal, idade avançada, deficiência da mobilidade, tontura e um conceito negativo da própria saúde. As quedas têm especial destaque na gênese da fratura osteoporótica respondendo por mais de 90% das fraturas de quadril. Como as fraturas osteoporóticas ocorrem frequentemente no idoso em decorrência de quedas, é importantíssimo se considerar os fatores de risco para quedas. Os mais importantes são alterações: do equilíbrio, visuais, deficiências cognitivas, declínio funcional e uso de medicamentos psicoativos e antihipertensivos. A história de duas quedas ou mais nos últimos 6 meses permite classificar o idoso como “caidor”, demandando cuidados preventivos.

O tratamento da osteoporose consiste de medidas não medicamentosas e medicamentosas. Redução ou interrupção do uso de cigarro e álcool. **Dieta equilibrada** com adequada ingestão de hidratos de carbono, gorduras, proteínas e minerais é essencial para a formação óssea. **A boa ingestão de cálcio e vitamina D na dieta é extremamente importante ao longo da vida.** Uma **vida saudável com a prática regular de exercícios** com carga como corrida, caminhada, thai chi chuan, são importantes fatores para a obtenção do pico de massa óssea e devem ser mantidos por toda a vida, para minimizar a perda de massa óssea. **Programas de exercício físico afetam diretamente a saúde dos ossos e são importantes para a manutenção e aumento da massa muscular, melhoria da resistência física e do equilíbrio contribuindo para a redução do risco de quedas e fraturas.**

Ainda **não existe no mercado tratamento farmacológico disponível capaz de abolir o risco de fraturas.** No Sistema Único de Saúde (SUS), as alternativas de terapêutica **de primeira e segunda linhas para o tratamento da**



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Augusto de Lima, 1549, 3º andar, sala P-358, Fórum Lafayette
Belo Horizonte – MG CEP 30190-002

osteoporose são disponibilizadas pelos Componentes Básico e Especializado da Assistência Farmacêutica. Esses componentes são regulamentados pela Portaria GM/MS no 1.555 e 1.554, de 30 de julho de 2013 e respondem pela primeira linha de cuidado medicamentoso do sistema, assim como pela garantia às limitações de fragmentação do acesso, financiamento e fragilidades no elenco de medicamentos, através de pactuação entre os entes federados. Portanto a União, Estados e Municípios gestores do SUS, têm a responsabilidade, competência e legitimidade para orientar e organizar as políticas públicas de saúde, pautadas pelos princípios da universalidade, integralidade e equidade. Consequentemente, a incorporação de tecnologia ou medicamento no SUS é padronizada mediante análises técnico-científicas a partir das melhores evidências disponíveis e associada a estudos de impacto financeiro para o Sistema. Esse processo é fundamental para a disponibilização de medicamentos eficazes, seguros, com relação custo-benefício adequada e que proporcione a formação, proteção e recuperação da saúde da população, estabelecidos pelo artigo 196 da Constituição Brasileira. Assim os medicamentos disponíveis no SUS estão incluídos na Relação Nacional de Medicamentos (RENAME) e representam os medicamentos considerados essenciais pela Organização Mundial de Saúde (OMS) a partir de estudos científicos e estatísticos que comprovam sua eficácia no tratamento de grande percentual de pessoas acometidas por uma determinada doença. Portanto, estes os medicamentos devem ser de escolha como alternativa ao se iniciar um tratamento médico podendo ser usados como:

Alternativa farmacêutica: medicamentos com mesmo princípio ativo, não necessariamente na mesma dosagem, natureza química (éster, sal, base) ou forma farmacêutica, mas que oferecem a mesma atividade terapêutica.

Alternativa terapêutica, medicamentos que contêm diferentes princípios ativos, indicados para o mesmo objetivo terapêutico ou clínico, mesma indicação



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Augusto de Lima, 1549, 3º andar, sala P-358, Fórum Lafayette
Belo Horizonte – MG CEP 30190-002

e, almejando o mesmo efeito terapêutico.

O tratamento medicamentoso padrão da osteoporose é a **suplementação do cálcio e vitamina D e o uso dos bifosfonados representados pelo alendronato, pamidronato, risedronato e ibandronato**. O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Tratamento da Osteoporose (PCDT da Osteoporose) no SUS além de **citar a importância da suplementação do cálcio e vitamina D** relacionados com a formação e manutenção de massa óssea, **preconiza o uso** de medicamentos específicos, inscritos na RENAME. São eles: **Raloxifeno, Calcitriol, Carbonato de cálcio, Carbonato de cálcio + colecalciferol, Calcitonina, Estrógenos e os Bifosfonados representados pelo Alendronato, Pamidronato e Risedronato de sódio**. Segundo o PCDT, o **tratamento medicamentoso padrão, primeira linha de escolha é feito com os bifosfonados** sendo que os mais utilizados e disponíveis no SUS são: **alendronato de sódio, risedronato de sódio e o pamidronato dissódico**. O **ibandronato de sódio não está incluído no SUS**. A diretriz de 2017 da Sociedade Brasileira de Reumatologia, para tratamento da osteoporose, reforça este protocolo e indica os bifosfonados, representados pelo Alendronato, Risedronato e Ácido zoledrônico, como fármacos de primeira linha para o tratamento da osteoporose, uma vez que apresentam eficácia confirmada em inúmeros estudos. Esta classe de medicamentos é análogo sintético não hidrolisável do pirofosfato inorgânico, que atua se depositando na matriz óssea e impedindo a reabsorção óssea. **O uso por via oral (alendronato, risedronato) ou parenteral (ácido zoledrônico, pamidronato) aumenta de maneira significativa a DMO**. Estudos demonstram que ao aumentarem a DMO, os bifosfonados reduzem não só o risco de fraturas vertebrais em mulheres com osteoporose, mas também em 25%-40% o risco das fraturas não vertebrais, inclusive a fratura de quadril nas quais o risco cai em 40%-60%. Os efeitos adversos gastrointestinais observados com o uso dos bifosfonados orais são



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Augusto de Lima, 1549, 3º andar, sala P-358, Fórum Lafayette
Belo Horizonte – MG CEP 30190-002

similares e não diferem em incidência do grupo placebo. A escolha de alendronato ou risedronato como representantes da classe baseia-se na maior experiência de seu uso e no menor custo. **Os efeitos adversos gastrointestinais observados com as formulações orais indicam sua restrição ou contra-indicação em casos de doenças esofageanas e gastrointestinais graves. Nessa situação o SUS oferece, como alternativa, a forma injetável: o pamidronato. É importante considerar a indicação do alendronato em paciente com histórico de fraturas osteoporóticas prévias, especialmente em sítios ósseos principais. Nesses pacientes o uso do alendronato deve ser por período prolongado uma vez que essas fraturas aumentam o risco futuro de novas fratura e o benefício obtido com o seu uso supera o risco de fraturas femorais atípicas,** bem como reduz o grande impacto de uma fratura osteoporóticas no custo do seu tratamento assim como nos índices de mortalidade, qualidade de vida. **Vale ressaltar que o alendronato pode ser usado por um período de até 10 anos nos tratamentos prolongado, quando deve ser descontinuado. Sua suspensão, durante o período de tratamento prolongado, deve ser determinada pela avaliação periódica do risco individual de fratura. Nos pacientes de baixo risco de fraturas osteoporóticas, deve-se considerar um *drug holiday* e descontinuar o alendronato. No entanto, em mulheres com risco elevado persistente de fraturas por fragilidade, não é aconselhável interromper o tratamento devendo o mesmo ser mantido com alendronato ou mudar para outro fármaco antifratura.**

O denosumabe, é um anticorpo monoclonal humano (isotipoIgG2), desenvolvido pela empresa Amgen Biotecnologia **para o tratamento de: osteoporose;** perda óssea induzida por tratamento de metástases ósseas, mieloma múltiplo e tumor de células gigantes de osso. **Atua inibindo a proteína RANK-L de se ligar ao seu receptor natural RANK, que age como sinal**



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Augusto de Lima, 1549, 3º andar, sala P-358, Fórum Lafayette
Belo Horizonte – MG CEP 30190-002

principal para a remoção de osso. Assim diminui a reabsorção óssea por meio da inibição da formação, ativação e sobrevivência dos osteoclastos e aumento da DMO. Pode apresentar os **seguintes efeitos colaterais: catarata, hipocalcemia, fratura femoral atípica, dor em extremidade, osteonecrose da mandíbula.** Esta droga **mostrou-se eficaz em diminuir o risco de fraturas vertebrais independentemente das seguintes características basais: DMO; taxa de *turnover* ósseo; e histórico de fraturas.** No tratamento de mulheres na pós-menopausa com osteoporose ou que apresentam alto risco de osteoporose, o denosumabe recebeu autorização de comercialização pela comissão europeia em maio de 2010 e foi também aprovado pela FDA em junho de 2010. **A diretriz de 2017 da Sociedade Brasileira de Reumatologia, admite que o denosumabe pode ser utilizado no tratamento da osteoporose em mulheres na pós-menopausa diante da falha, intolerância ou contraindicação aos bifosfonatos orais e em situações especiais em primeira linha de tratamento como em pacientes com disfunção renal.**

Revisões sistemáticas comparando os bifosfonados e denosumabe apontaram que os bifosfonatos são mais eficazes em reduzir os riscos de fraturas e o denosumabe mais eficaz em aumentar a massa óssea, não sendo observadas diferenças entre o tratamento com os bifosfonatos e o denosumabe, quando analisados os eventos adversos. Na comparação geral o denosumabe mostrou uma diferença significativa na redução de fraturas não vertebrais (RR = 0,86; IC95% 0,74 – 1,00), mas também mostrou significativo aumento nos eventos adversos sérios relacionados à infecção (RR = 1,23; IC95% 1,00 – 1,52). Entretanto quando os resultados foram comparados apenas entre os pacientes que receberam **denosumabe e bifosfonatos não houve evidências que comprovem que há diferenças entre os dois tratamentos em qualquer dos desfechos.** A conclusão é que o **denosumabe é uma boa opção para o tratamento da osteoporose, apresenta alguns**



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Augusto de Lima, 1549, 3º andar, sala P-358, Fórum Lafayette
Belo Horizonte – MG CEP 30190-002

eventos adversos em relação ao placebo e não demonstra diferenças em relação a eficácia se comparado ao tratamento com os bifosfonatos, resultando em recomendação fraca quanto a sua incorporação pelo SUS.

Existem poucos dados sobre a transição de tratamento de biosfonatos para outras drogas em pacientes com necessidade de manutenção do tratamento para osteoporose após curso prolongado com alendronato. Supõe-se que na situação de manutenção de tratamento, a mudança para outro fármaco antirreabsortivo pode não oferecer benefício adicional. Também existe incerteza quanto qual seria a melhor opção terapêutica a ser adotada nos chamados casos refratários ao tratamento com alendronato. A incerteza já começa na necessidade de se caracterizar a refratariedade, exigindo uma confirmação por meio de investigação rigorosa antes da suspensão desta droga. Um paciente pode ter suspeita de refratariedade ao alendronato se ocorrer um declínio na DMO em pelo menos duas medições seriadas da mesma ou pela ocorrência de novas fraturas por fragilidade em sítios ósseos principais. Entretanto para ser considerado refratário ao uso de alendronato é necessário excluir a presença de causas ocultas de osteoporose secundárias assim como a existência de adesão inadequada ao tratamento. Considerando a ampla variação na qualidade das formulações à base de bisfosfonato disponíveis, bem como a baixa adesão ao tratamento, os níveis séricos de CTx podem ajudar a identificar pacientes com elevada remodelação óssea, em quem os bisfosfonatos não exercem seus efeitos. O uso da medição de marcadores da remodelação óssea (MRO) no manejo da osteoporose, não é recomendado pela maior parte das diretrizes de prática clínica, não existindo referência que apoie a sua medição para avaliar o risco de fratura após o uso prolongado de bisfosfonatos. Durante o tratamento com bisfosfonatos, uma queda nos níveis séricos de CTx abaixo de 25% da linha de base ou, na



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Augusto de Lima, 1549, 3º andar, sala P-358, Fórum Lafayette
Belo Horizonte – MG CEP 30190-002

ausência de valores pré-tratamento, um CTx acima da média do intervalo de referência pré-menopáusico, são indicativos de reabsorção óssea ativa. Portanto, para a indicação de transição para outros fármacos se faz necessário demonstrar refratariedade aos bifosfonatos, juntamente com um CTx superior à metade inferior do intervalo pré-menopáusico.

Conclusão: No caso em tela, é importante ressaltar a idade da paciente **82 anos** e o relato de **osteoporose com fratura patológica e do uso de outras drogas sem sucesso. Com indicação do uso urgente de Denosumabe, por tempo indeterminado.**

O tratamento da osteoporose deve ter como meta a prevenção das fraturas e consiste de medidas não medicamentosas e medicamentosas. Dentre as **medidas não medicamentosas destacam-se** a abandono do tabaco e álcool; **dieta equilibrada com adequada ingestão de hidratos de carbono, gorduras, proteínas, minerais especialmente o cálcio e vitaminas com destaque vitamina D** que é essencial para a formação óssea; **vida saudável e a prática regular de exercícios com carga, importantes fatores para a obtenção do pico de massa óssea e manutenção da mesma** devendo ser mantidos por toda a vida.

Nenhum tratamento, disponível atualmente para osteoporose, consegue abolir o risco de fraturas. Mesmo o aumento da massa óssea, avaliado pela densitometria, pode não significar diminuição do risco de fraturas, visto que o osso formado pode ser de qualidade ruim e quebrar-se com mais facilidade. **A literatura médica científica não corrobora, até o presente momento, que o Denosumabe, seja a melhor droga indicada** para a prevenção de fraturas em mulheres na pós-menopausa portadoras de osteoporose, **em detrimento dos medicamentos atualmente usados, fornecidos pelo SUS** que estão há mais tempo no mercado. **Revisões sistemáticas comparando os bifosfonados e denosumabe apontaram que**



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Augusto de Lima, 1549, 3º andar, sala P-358, Fórum Lafayette
Belo Horizonte – MG CEP 30190-002

os bifosfonatos são mais eficazes em reduzir os riscos de fraturas e o denosumabe mais eficaz em aumentar a massa óssea, não sendo observadas diferenças entre a eficácia do tratamento com os bifosfonatos e o denosumabe.

Não foram encontradas justificativas técnicas que caracterizem imprescindibilidade ou urgência para o uso da droga prescrita, pois se trata de solicitação de 2015. Tão pouco há evidências na literatura que justifiquem o uso da mesma em substituição as disponíveis no SUS. Vale ressaltar que para o tratamento de osteoporose não há menção que a paciente tenha usado as drogas padronizadas e sequer consta quais medicações incorreram com insucesso no tratamento. Tão pouco há demonstração que se tenha respeitado as diretrizes terapêuticas preconizadas pelo SUS para tratamento da osteoporose.

IV – REFERÊNCIAS:

1. Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde Portaria SAS/MS nº 451, de 18 de Junho de 2014. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Osteoporose. Brasília, 2014. 22p. Disponível em: <http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2014/abril/02/pcdt-osteoporose-2014.pdf>.
2. Radominski SC, Bernardo W, Paula AP, Albergariad BH, Moreira C, Fernandes CE, Castro CHM, Zerbini CAF, Domiciano DS, Mendonça LMC, Pompei LM, Bezerra MC, Loures MAR, Wender MCO, Lazaretti-Castro M, Pereira RMR, Maeda SS, Szejnfeld VL, Borba VZC. Diretrizes Brasileiras para o diagnóstico e tratamento da osteoporose em mulheres na pós-menopausa. **Rev. Bras. Reumatol.** 2017; 57(S2): S452-66. Disponível em: http://www.scielo.br/pdf/rbr/v_57s2/pt_0482-5004-rbr-57-s2-s452.pdf.
3. Khajuria DK, Razdan R, Mahapatra DR. Medicamentos para o tratamento da osteoporose: revisão. **Rev Bras Reumatol** 2011;51(4):365-8. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rbr/v51n4/v51n4a08.pdf>.



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Augusto de Lima, 1549, 3º andar, sala P-358, Fórum Lafayette
Belo Horizonte – MG CEP 30190-002

4. Cairesa ELP, Bezerra MC, Junqueira AFTA, Fontenele SMA, Andrade SCA, Brasil d'Alva C. Tratamento da osteoporose pós-menopáusia: um algoritmo baseado na literatura para uso no sistema público de saúde. **Rev. Bras. Reumatol** 2017;57(3):254-63. Disponível em: http://www.scielo.br/pdf/rbr/v57n3/pt_0482-5004-rbr-57-03-0254.pdf.
5. Instituto de Saúde. **Parecer técnico científico** / Coordenação de Sonia Isoyama Venancio. Denosumabe para tratamento de osteoporose pós-menopausa. São Paulo, 2015. 38p. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Protocolos/Osteoporose.pdf>.
6. Secretaria do Estado de Saúde do Mato. Comissão Permanente de Farmácia e Terapêutica do Estado de Mato Grosso. **Parecer técnico 01/2015**. Eficácia e segurança no tratamento da osteoporose em mulheres na pós menopausa utilizando-se de novos fármacos em comparação com aqueles já disponíveis no Mato Grosso, 2015. 53p. Disponível em: www.saude.mt.gov.br/arquivo/4910.

V – DATA:

17/10/2019

NATJUS - TJMG