

NOTA TÉCNICA

IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO

SOLICITANTE: MM. Juiza de Direito Dra. Maria Isabella Freire Cardoso

PROCESSO Nº.: 50027850320228130433

CÂMARA/VARA: UJ - 2º JUIZ DE DIREITO

COMARCA: Montes Claros

I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:

REQUERENTE: A. M. P.

IDADE: 74 anos

PEDIDO DA AÇÃO: Medicamento DENOSUMABE (PROLIA) 60mg/ml, na quantidade de 01 (uma) injeção subcutânea a cada 6 meses, sendo tratamento contínuo no prazo de 02 anos, totalizando em 4 aplicações.

DOENÇA(S) INFORMADA(S): CID 10 M 81.0

FINALIDADE / INDICAÇÃO: Osteoporose (CID 10 M 81.0)

REGISTRO NO CONSELHO PROFISSIONAL: CRMMG 35.767

NÚMERO DA SOLICITAÇÃO: 2022.0002731

II – PERGUNTAS DO JUÍZO:

Solicita informações acerca do medicamento pretendido, a patologia apresentada, bem como sobre o tratamento prescrito e competência para a sua realização.

III – CONSIDERAÇÕES/RESPOSTAS:

Conforme relatório médico, sem data, trata-se de AMP, **74 anos**, com o diagnóstico de **osteoporose**. **Tratada com alendronato, ibandronato, risedronato, raloxifeno, calcitonina cursando com intolerância por efeitos colaterais e ineficácia**. Indicado o uso denosumabe (PROLIA) **60mg/ml**, na quantidade de **01 injeção subcutânea a cada 6 meses**, sendo tratamento contínuo **por 02 anos, totalizando em 4 aplicações**.

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 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 é a ocorrência de uma fratura**. A doença afeta todos os ossos do corpo; entretanto, as fraturas ocorrem mais comumente nas **vértebras (espinha dorsal), nos pulsos e no quadril**. Também são comuns fraturas osteoporóticas da **pélvis, braço e porção inferior das perna**. Estima-se que cerca de **50% das mulheres** e 20% dos homens **com idade \geq 50 anos sofrerão uma fratura osteoporótica ao longo da vida**. Para os homens, o risco é maior que o de câncer da próstata. Além disso, fraturas de quadril e de coluna estão associadas a um risco mais alto de morte. **Vinte por cento das pessoas que sofrem fratura do quadril morrem em um período de seis meses e a taxa de mortalidade da fratura de quadril em homens é maior que a de mulheres**, chegando a 37% no primeiro ano. **As fraturas causadas pela osteoporose têm grande impacto na saúde pública, pois estão normalmente associadas a elevada morbimortalidade e elevado custo socioeconômico**, já que a fratura dos ossos pode causar dor severa, deformidade, depressão, perda da independência, invalidez significativa, e até levar à morte.

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 do 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 **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 de equilíbrio, visuais, deficiências cognitivas, declínio funcional e uso de medicamentos psicoativos e antihipertensivos. A história de 2 ou mais quedas nos últimos 6 meses, classificam o idoso como caidor, demandando cuidados preventivos.

O tratamento da osteoporose consiste de medidas não medicamentosas e medicamentosas. Redução/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.** **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 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. Conseqüentemente, 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), conforme os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) 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, devem ser os de escolha ao se iniciar um tratamento médico e 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 e, **almejando o mesmo efeito terapêutico**.

O tratamento medicamentoso padrão da osteoporose baseia-se na **suplementação do cálcio e vitamina D e no uso dos bifosfonados** representados pelo alendronato, pamidronato, risedronato e ibandronato. O **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 e **disponíveis por meio do** Componente Básico da Assistência Farmacêutica (**CBAF**), **de competência dos Estados e Municípios**. São eles: **Raloxifeno, Calcitriol, Carbonato de cálcio, Carbonato de cálcio + colecalciferol, Calcitonina, Estrógenos e os Bifosfonados representados pelo Alendronato, Pamidronato e Risedronato de sódio**. O ibandronato de sódio não está incluído no SUS. **A diretriz de 2017 da Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR)**, 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) para tratamento da osteoporose em homem, 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 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 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. Em mulheres com risco elevado persistente de fraturas por fragilidade, não é aconselhável interromper o tratamento devendo ser mantido o 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 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 SBR, admite que o denosumabe pode ser utilizado no tratamento da osteoporose diante da falha, intolerância ou contraindicação aos bifosfonatos orais e em situações especiais, como primeira linha em pacientes com disfunção renal, ou tratamento de câncer de próstata não metastático.

Revisões sistemáticas comparando 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, sendo primeira linha em situações especiais como pacientes com disfunção renal e no tratamento do câncer de próstata. **Apresenta alguns eventos adversos** em relação ao placebo. Com base nos estudos disponíveis, já que **não demonstra diferenças em relação a eficácia se comparado aos bifosfonatos** teve recomendação fraca quanto a sua incorporação pelo SUS, não sendo disponibilizado pelo SUS.

Existem poucos dados sobre a transição de tratamento de bisfosfonatos 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 da 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.

Conclusão: trata-se de paciente de **74 anos**, com **osteoporose**. **Tratada com alendronato, ibandronato, risedronato, raloxifeno, calcitonina cursando com intolerância por efeitos colaterais e ineficácia**. **Indicado o uso denosumabe (PROLIA), na quantidade de 01 injeção subcutânea a cada 6 meses, por 02 anos, totalizando em 4 aplicações.**

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 **DMO** e **deterioração da micro-arquitetura do tecido ósseo** com consequente **aumento da fragilidade óssea e susceptibilidade a fraturas**. Seu tratamento 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 e vitaminas**, principalmente o **cálcio e 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.

O SUS no **PCDT da Ostoporose** e a **SBR** 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, **disponíveis por meio do CBAF, de competência dos Estados e Municípios**. **Efeitos adversos gastrointestinais** observados com as **formulações orais dos bifosfonados** indicam sua **restrição ou contra-indicação em casos de doenças gastrointestinais e esofageanas graves**. Nessa situação o SUS oferece, como alternativa, a forma injetável: o pamidronato.

O **denosumabe** não está disponível no SUS e a literatura médica científica não corrobora que este medicamento, seja a melhor droga

indicada para a prevenção de fraturas em mulheres com 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 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. Entretanto, mesmo o aumento da massa óssea, na 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. 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.

Vale ressaltar que a diretriz de 2017 da SBR, admite que o denosumabe pode ser utilizado no tratamento da osteoporose diante da falha, intolerância ou contraindicação aos bisfosfonatos orais e em situações especiais. Entretanto, no caso em tela, os dados fornecidos

não nos permitem esclarecer dos efeitos colaterais desencadeados pelo uso dos bifosfonados, nem tão pouco caracterizar a ineficácia do tratamento por meio de declínio na DMO em pelo menos duas medições seriadas da mesma ou pela ocorrência de novas fraturas por fragilidade em sítios ósseos principais.

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. 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.
3. Ebeling P. Osteoporose em homens por que é preciso haver mudanças. International Osteoposis Foundation. Nyon - Swiss, 2014. 24p. Disponível em: http://share.iofbonehealth.org/WOD/2014/thematic-report/WOD14-Report-PT_B R.pdf
4. 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>.
5. 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/v57s2/pt_0482-5004-rbr-57-s2-s452.pdf.
6. 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.

7. 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>.

V – DATA:

24/04/2022

NATJUS – TJMG