

Data: 15/11/2013

NTRR 219/2013

Medicamento	X
Material	
Procedimento	
Cobertura	

**Solicitante: Juíza de Direito
 Dra. Regina Célia Silva Neves**

Número do processo: 0010752-47.2013.8.13.0322

Réu: Estado de Minas

TEMA: Denosumabe (Prolia®) no tratamento da osteoporose

Sumário

1. RESUMO EXECUTIVO.....	2
1.1 Recomendação.....	2
2. ANÁLISE DA SOLICITAÇÃO	3
2.1. Contexto.....	3
2.2. Pergunta clínica estruturada.	5
2.3. Descrição da tecnologia avaliada.....	5
2.4. Preço do medicamento	6
2.5. Disponibilidade no SUS.....	6
2.5.1. Existe diretriz de utilização no SUS?	6
3. RESULTADOS DA REVISÃO DA LITERATURA.....	7
4. DISCUSSÃO	8
5. CONCLUSÃO	8
6. REFERÊNCIAS.....	9

1. RESUMO EXECUTIVO

Solicitação

Oficie-se, via sistema eletrônico, ao Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde – NATS para que ofereça parecer, em 48 horas, acerca do medicamento indicado à autora, especialmente quanto ao fornecimento e substituidade.

Segundo o relatório médico apresentado, datado de 25/09/2013, trata-se de paciente pós-menopausa que já fez uso de alendronato e suplementação de cálcio até 2012, quando esse tratamento foi suspenso. Após essa data foi prescrito denosumabe (Prolia®) por dois anos, uma ampola a cada seis meses. Segundo a médica, a ausência de tratamento aumenta os riscos de fraturas vertebrais e não vertebrais e suas complicações.

Nos autos consta outro relatório, datado de 11/07/2012, que descreve densidade mineral óssea, medida pela densitometria, de -3,5 axial e -2,7 fêmur. A prescrição de Prolia® data dessa época.

1.1 RECOMENDAÇÃO

A paciente em questão apresenta osteoporose. A suspensão do tratamento com **alendronato** não se deveu à refratariedade ao tratamento, mas ao **tempo prolongado** de uso do alendronato.

A prescrição de **denosumabe (Prolia®)**, considerando o quadro clínico da paciente, **não tem respaldo em estudos** de boa qualidade metodológica, quando foi comparado apenas com placebo. A literatura científica **não comprovou a superioridade** deste medicamento em detrimento das medicações atualmente disponibilizadas pelo SUS.

O tratamento da osteoporose deve ter como meta a prevenção das fraturas. 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.

Sugerem-se alternativas disponíveis no SUS tais como raloxifeno ou risedronato, associado à suplementação de cálcio e vitamina D, manejo previsto pelo Protocolo para tratamento de Osteoporose do Ministério da Saúde.

2. ANÁLISE DA SOLICITAÇÃO

2.1. CONTEXTO

A osteoporose é uma doença sistêmica que se caracteriza por baixa massa óssea e deterioração micro-arquitetural 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.

Nenhum tratamento, disponível atualmente, para osteoporose consegue abolir o risco de fraturas.¹

No Brasil, as drogas disponibilizadas para os usuários do Sistema Único de Saúde (SUS) para o tratamento da osteoporose são: bifosfonatos (**alendronato, risedronato**), **calcitonina, carbonato de cálcio, vitamina D, estrógenos e raloxifeno.**²

Para avaliar a resposta ao tratamento são usados vários marcadores: alguns medem a remodelação óssea e podem ser aferidos em exames de sangue. Outra forma de avaliar o resultado do tratamento é a densitometria óssea^a, que faz a avaliação da densidade óssea e compara com um padrão para a mesma

^a O diagnóstico da osteoporose é feito por meio da mensuração da densidade mineral óssea (DMO) que reflete a quantificação de mineral em uma área do esqueleto, expressa em gramas pela área de volume medido. A densitometria óssea é o exame realizado para a detecção da DMO e as alterações em seus valores indicam as seguintes anormalidades:

- Osteopenia quando a perda é de 1 a 2,5 desvios padrões (DP) identificados pelo exame;
- Osteoporose quando a perda é maior do que 2,5 desvios padrões (DP)

A osteoporose pode ser considerada grave quando, além do critério da DMO, já existir uma fratura decorrente de fragilidade óssea.

idade do paciente em avaliação. Esses marcadores são avaliadores indiretos para o desfecho que realmente se quer evitar, qual seja a fratura óssea.

Na clínica diária, a resposta inadequada ao tratamento pode ser resultado de múltiplos fatores. Em estudo observacional, conduzido na Itália, publicado em 2006, os autores detectaram resposta inadequada ao tratamento em 25% das pacientes. As pacientes que não responderam apresentavam quadro clínico mais grave antes início do tratamento (maior número de fraturas prévias), menor adesão ao tratamento e/ou recebiam suplementação de cálcio e vitamina D menos frequentemente.¹

Peris e colaboradores mostraram resposta inadequada em 30% das mulheres em tratamento com bifosfonatos e associaram essa falência terapêutica a baixos níveis de vitamina D.³

Mesmo pacientes que apresentam piora ao exame de densitometria têm benefício com o uso de bifosfonatos. Sebban e colaboradores mostraram redução no risco de fratura de 38% a 68% nos pacientes em uso de bifosfonatos em comparação ao placebo, mesmo sem ganhos observados à densitometria.⁴

Há mais de 10 anos de experiência com o uso de bifosfonatos em tratamento de osteoporose. Para pacientes que não respondem ao tratamento, apesar de aderirem adequadamente a todas as orientações sobre seu uso, é necessário testar alternativas. Existem poucos estudos com pacientes nessas circunstâncias.⁵

Além da droga para o tratamento da osteoporose, a suplementação de cálcio e de vitamina D é mandatória. Gaal e colaboradores sugerem que a utilização de alfacalcidol 0,25 mcg no lugar de vitamina D convencional melhorou o resultado do tratamento com alendronato.⁶ Essa vitamina está disponível na Farmácia Básica do SUS.

O denosumabe (Prolia®) é um medicamento produzido por tecnologia do DNA recombinante. É um anticorpo que age inibindo indiretamente a ação da célula óssea que “absorve” o osso (osteoclasto).

2.2. PERGUNTA CLÍNICA ESTRUTURADA.

População: Paciente de osteoporose sem relato de fraturas prévias.

Intervenção: Denosumabe (Prolia®)

Comparação: Risedronato, raloxifeno, calcitonina e complementação com cálcio e vitamina D.

Desfecho: prevenção de fraturas – principalmente de quadril.

2.3. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA AVALIADA

Nome químico do medicamento: Denosumabe

Nome comercial: Prolia ®

Fabricante: GLAXOSMITHKLINE BRASIL LTDA

Registro na ANVISA e Indicações e contraindicações de Bula

Registro ANVISA: 101070288 Vencimento:10/2016

Apresentação:Solução injetável.O produto é apresentado em 1 seringa preenchida (1,0 mL).

INDICAÇÕES de BULA

Medicação de uso subcutâneo e uso adulto (maiores de 18 anos), administrada a cada seis meses, indicada para:

- 1- Osteoporose em mulheres na fase pós- menopausa
- 2- Perda óssea em pacientes submetidos a tratamentos de câncer de próstata ou de mama que causam diminuição hormonal.

RISCO DE ANAFILAXIA

Em Janeiro de 2013, a GlaxoSmithKline emitiu uma carta para notificar os profissionais de saúde sobre o risco de reação anafilática com o uso de Prolia®, observada pós-comercialização do produto.

2.4. PREÇO DO MEDICAMENTO

DENOSUMABE (PROLIA®) seringa preenchida contendo 1ml (equivalente a 60 mg da substância). R\$834,37^b. O tratamento anual com o denosumabe ficaria em R\$ 1668,74.

2.5. DISPONIBILIDADE NO SUS

Não

2.5.1. EXISTE DIRETRIZ DE UTILIZAÇÃO NO SUS?

No Brasil, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde (PCDT) de 2002² refere os seguintes agentes para o tratamento da osteoporose: bifosfonatos, calcitonina, carbonato de cálcio, vitamina D, estrógenos (terapia de reposição hormonal) e raloxifeno. 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.

Os bifosfonatos são potentes inibidores da reabsorção osteoclástica, tendo ação comprovada na redução do risco de fraturas vertebrais. Dentre os medicamentos dessa classe, **alendronato e risedronato** têm sido empregados por muitos anos, em administração oral e são os recomendados no PCDT do Ministério da Saúde. Em consequência das dificuldades para manutenção dos regimes de administração dos bifosfonatos (diários, semanais ou mensais) tomadas por via oral, a complacência e a aderência das pacientes podem ser baixas.

^b Preço fábrica dos medicamentos, obtido no portal da ANVISA, atualizado em 03/10/2013, disponível em http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/55d99e8041151a71ad7eaf0ea338d2ac/LISTA+CONFORMIDADE_2013-09-11.pdf?MOD=AJPERES, acesso em 03/10/2013

3. RESULTADOS DA REVISÃO DA LITERATURA

Denosumabe (Prolia®)

Há apenas um estudo randomizado controlado⁷, financiado pelo fabricante do produto, que avaliou a eficácia do denosumabe em mulheres na pós-menopausa e que teve com desfecho a prevenção de fraturas. Esse estudo incluiu 7868, mulheres entre 60 e 90 anos (média 72,3) com osteoporose vista à densitometria. Essas foram divididas aleatoriamente em dois grupos; um recebeu denosumabe 60 mg por via subcutânea (3933) e outro placebo (3935) a cada seis meses durante 36 meses. Esse estudo foi eticamente questionável; já que comparou o denosumabe 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 denosumabe por três anos seriam prevenidas 1,9 fraturas vertebrais e 0,5 fraturas de quadril. O denosumabe pode acarretar o risco de reações auto-imunes e pode levar a imunossupressão aumentando o risco de câncer e infecção.

Não foi encontrado nenhum estudo comparando diretamente o denosumabe com outra medicação para o tratamento da osteoporose em mulheres na pós-menopausa avaliando a prevenção de fraturas.

Uma comparação indireta^c entre o denosumabe e o alendronato⁸ mostrou que, apesar de aumentar a densidade mineral óssea (massa óssea), o denosumabe não difere do alendronato quanto ao risco de fraturas, em um ano de seguimento.

Estudo comparando denosumabe com ibandronato mostrou que a incidência de efeitos adversos graves com denosumabe foi 9,5% enquanto no grupo do ibandronato 5,4%, significativamente mais frequente no grupo denosumabe ($p=0,046$).⁹

^c São comparados estudos de drogas testadas com placebo através de cálculos estatísticos. Por ex, estudos que compararam o denosumabe com o placebo e estudos que compararam o alendronato com o placebo.

4. DISCUSSÃO

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. A substituição da vitamina D por alfacalcidol pode melhorar os resultados com o uso de bifosfonatos.

A **literatura médica científica** não corrobora, até o presente momento, que o Prolia®, 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.

Prolia® é droga lançada no mercado há pouco tempo (2010), sendo que sua segurança no cenário pós-comercialização, ainda é incerta. Há risco de reação anafilática.

5. CONCLUSÃO

A paciente em questão apresenta osteoporose. A suspensão do tratamento com **alendronato** não se deveu à refratariedade ao tratamento, mas ao **tempo prolongado** de uso do alendronato.

A prescrição de **denosumabe (Prolia®)**, considerando o quadro clínico da paciente, **não tem respaldo em estudos** de boa qualidade metodológica, quando foi comparado apenas com placebo. A literatura científica **não comprovou a superioridade** deste medicamento em detrimento das medicações atualmente disponibilizadas pelo SUS.

O tratamento da osteoporose deve ter como meta a prevenção das fraturas. 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.

Sugerem-se alternativas disponíveis no SUS tais como raloxifeno ou risedronato, associado à suplementação de cálcio e vitamina D, manejo previsto pelo Protocolo para tratamento de Osteoporose do Ministério da Saúde.

6. REFERÊNCIAS

1. Adami S, Isaia G, Luisetto G, Minisola S, Sinigaglia L, Gentilella R, Agnusdei D, Iori N, Nuti R; ICARO Study Group. Fracture incidence and characterization in patients on osteoporosis treatment: the ICARO study. *J Bone Miner Res.* 2006;21(10):1565-70
2. MS. Portaria SAS/MS nº 470 – 24/07/2002. Disponível em http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/p470_protocolo_osteoporos_e_idoso.pdf
3. Peris P, Martínez-Ferrer A, Monegal A, Martínez de Osaba MJ, Muxi A, Guañabens N. 25 hydroxyvitamin D serum levels influence adequate response to bisphosphonate treatment in postmenopausal osteoporosis. *Bone.* 2012;51(1):54-8.
4. Sebba AI. Significance of a decline in bone mineral density while receiving oral bisphosphonate treatment. *Clin Ther.* 2008;30(3):443-52.
5. NICE Technology Appraisal – Guidance 161. Alendronate, etidronate, risedronate, raloxifene, stroncium ranelate and teriparatide for secondary prevention of osteoporotic fragility fractures in postmenopausal women. Issue date: october 2008 (amended january 2011). Disponível em <http://www.nice.org.uk/guidance/TA161>
6. Gaál J, Bender T, Varga J, Horváth I, Kiss J, Somogyi P, et al. Overcoming resistance to bisphosphonates through the administration of alfacalcidol: results of a 1-year, open follow-up study. *Rheumatol Int.* 2009 Nov;30(1):25-31.
7. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR et al. FREEDOM Trial. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med.* 2009 Aug 20;361(8):756-65. Epub 2009 Aug 11.
8. Lin T, Wang C, Cai XZ, Zhao X, Shi MM, Ying ZM et al. Comparison of clinical efficacy and safety between denosumab and alendronate in postmenopausal women with osteoporosis: a meta-analysis. *Int J Clin Pract.* 2012 Apr;66(4):399-408.

9. Recknor C, Czerwinski E, Bone HG, Bonnicksen SL, Binkley N, Palacios S et al. Denosumab compared with ibandronate in postmenopausal women previously treated with bisphosphonate therapy: a randomized open-label trial. *Obstet Gynecol.* 2013; 121(6):1291-9