

Data: 19/11/2013

NOTA TÉCNICA 223/2013

Solicitante Ilmo Dr. JOSÉ CARLOS DE MATOS
Juiz de Direito

Medicamento	X
Material	
Procedimento	
Cobertura	

Processo número: 0362.13.009072-7

TEMA: PROLIA® EM PACIENTE COM OSTEOPOROSE E INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA

SUMÁRIO

1. RESUMO EXECUTIVO.....	2
1.1. CONTEXTUALIZAÇÃO.....	2
1.2. CONCLUSÕES.....	3
1.3. PERGUNTA ESTRUTURADA.....	5
1.4. CONTEXTUALIZAÇÃO.....	5
1.5. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA A SER AVALIADA(1).....	6
1.5.1. PRINCÍPIO ATIVO: DENOSUMABE.....	6
2. RESULTADO DA REVISÃO DA LITERATURA(1,3-6).....	7
3. CONCLUSÕES.....	8
4. REFERÊNCIAS.....	9

INFORMAÇÕES ENCAMINHADAS

“Trata-se de ação de obrigação de fazer ajuizada por Maria Efigênia Reis em desfavor do Município de João Monlevade narrando ser portadora de hipertensão arterial sistêmica, insuficiência renal crônica e osteoporose, necessitando fazer uso de medicamentos para a sua sobrevivência, dentre eles, o acima citado. Informa que o fornecimento do medicamento indicado para tratamento de osteoporose foi negado à autora ao argumento de que se trata de medicamento de alto custo. Salaria que fazia uso do medicamento Alendronato, contudo, o referido medicamento não era capaz de eliminar por completo as dores ósseas e provocava cálculos renais, assim, diante da insuficiência renal crônica, tornou-se contraindicado.

01. Dentro da divisão estabelecida pelo Sistema Único de Saúde, quem é o ente público responsável diretamente pelo fornecimento do medicamento requerido? Não sendo fornecido pelo SUS, é possível informar qual o ente seria o responsável pelo fornecimento considerando as regras de divisão e organização do SUS?
02. O medicamento é autorizado pelo ANVISA para o tratamento da enfermidade que acomete a autora?
03. No caso do medicamento não ser fornecido, há medicamento similar que é fornecido pelo SUS?”.

1. RESUMO EXECUTIVO

1.1. CONTEXTUALIZAÇÃO

A osteoporose é uma doença crônica e progressiva, que se caracteriza por baixa massa óssea e deterioração da arquitetura do osso, que fica mais poroso, fraco e, conseqüentemente, com maior susceptibilidade a fraturas

(fraturas por fragilidade). O diagnóstico pode ser feito através do exame de densitometria óssea¹ ou pela constatação de fraturas por fragilidade.

O tratamento da osteoporose deve ter como meta a prevenção das fraturas. O aumento da massa óssea visto à densitometria pode não significar uma diminuição do risco de fraturas, visto que o osso formado pode ser de qualidade ruim e quebrar-se com mais facilidade. Assim, quando se analisa medicações para o tratamento da osteoporose devem-se buscar aquelas que mostraram diminuir o risco de fraturas em estudos clínicos e não somente as que aumentaram a massa óssea.

1.2. CONCLUSÕES

- 01. Dentro da divisão estabelecida pelo Sistema Único de Saúde, quem é o ente público responsável diretamente pelo fornecimento do medicamento requerido? Não sendo fornecido pelo SUS, é possível informar qual o ente seria o responsável pelo fornecimento considerando as regras de divisão e organização do SUS?**

O medicamento Prolia® não é fornecido pelo SUS.

- 02. O medicamento é autorizado pelo ANVISA para o tratamento da enfermidade que acomete a autora?**

O medicamento Prolia® tem indicações de bula e portanto está autorizado pela ANVISA para o tratamento das seguintes condições:

- 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.

- 03. No caso do medicamento não ser fornecido, há medicamento similar que é fornecido pelo SUS?”.**

Atualmente, o arsenal terapêutico disponibilizado pelo SUS para o tratamento do distúrbio do metabolismo ósseo e mineral em pacientes

¹ Exame que mede a densidade do osso; geralmente são medidas as densidades da coluna vertebral e

portadores de doença renal crônica é composto por carbonato de sevelamer, carbonato de cálcio, acetato de cálcio, alfacalcidrol, calcitrol e cirurgia da paratireóide.

CONSIDERAÇÕES

- Não há trabalhos na literatura que comprovem a superioridade do uso do Prolia® quando comparada ao tratamento padrão fornecido pelo SUS para o tratamento do distúrbio do metabolismo ósseo e mineral na doença renal crônica.
- 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.
- O medicamento Prolia® não foi comparado diretamente com as outras medicações para o tratamento da osteoporose. No estudo que ensejou a sua liberação para a comercialização, os resultados obtidos com Prolia® foram comparados com os resultados obtidos com placebo. Assim, não é possível saber com certeza se o denosumabe (Prolia®) é melhor que as outras medicações disponíveis para o tratamento da osteoporose, tanto em termos de aumento da massa óssea, quanto em termos de prevenção de fraturas.
- **Portanto, não há evidência na literatura médica para recomendação da medicação solicitada.**

do fêmur.

ANÁLISE DA SOLICITAÇÃO

1.3. PERGUNTA ESTRUTURADA

População: Portador de osteoporose grave e insuficiência renal crônica

Intervenção: Prolia®

Comparação: Medicamentos fornecidos pelo SUS

Desfecho: Eficácia e segurança.

1.4. CONTEXTUALIZAÇÃO

A osteoporose é uma doença crônica e progressiva, que se caracteriza por baixa massa óssea e deterioração da arquitetura do osso, que fica mais poroso, fraco e, conseqüentemente, com maior susceptibilidade a fraturas (fraturas por fragilidade). O diagnóstico pode ser feito através do exame de densitometria óssea² ou pela constatação de fraturas por fragilidade.

É uma doença assintomática, entretanto, a sua consequência, a fratura, pode levar à dor, incapacidade, hemorragia, doença tromboembólica³, choque e morte. As fraturas vertebrais estão associadas com dor, incapacidade física, atrofia muscular, mudanças na conformação corpórea, perda de função física e diminuição da qualidade de vida. As fraturas de quadril são ainda mais devastadoras: cerca de 13% das pessoas morrem no primeiro ano após uma fratura de quadril, representando o dobro da mortalidade comparada a pessoas da mesma faixa etária que não sofreram esse tipo de fratura. Metade de todas as mulheres idosas que eram independentes se tornam parcialmente dependentes após uma fratura de quadril; um terço fica totalmente dependente.

O tratamento da osteoporose deve ter como meta a prevenção das fraturas. O aumento da massa óssea visto à densitometria pode não significar uma diminuição do risco de fraturas, visto que o osso formado pode ser de qualidade ruim e quebrar-se com mais facilidade. Assim, quando se analisa medicações para o tratamento da osteoporose devem-se buscar aquelas que mostraram diminuir o risco de fraturas em estudos clínicos e não somente as que aumentaram a massa óssea.

² Exame que mede a densidade do osso; geralmente são medidas as densidades da coluna vertebral e do fêmur.

³ Obstrução dos vasos

Além disso, a doença renal crônica (DRC) se acompanha de co-morbidades muitas vezes mais graves que a própria perda da função renal. Dentre elas, destacam-se aquelas relacionadas aos distúrbios do metabolismo mineral, que levam à doença óssea e cardiovascular, essa última responsável pela alta taxa de mortalidade observada nos pacientes com DRC.

O hiperparatireoidismo secundário, que se demonstra através da elevação dos níveis de PTH, é uma manifestação comum e de difícil tratamento entre os pacientes portadores de insuficiência renal crônica dialítica. O tratamento padrão definido por protocolo do Ministério da Saúde tem como base o uso de quelantes de fósforo, a reposição de cálcio e de vitamina D e a paratireoidectomia.

1.5. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA A SER AVALIADA(1)

1.5.1. PRINCÍPIO ATIVO: DENOSUMABE

Nome de marca: Prolia®

Fabricante: GlaxoSmithKline.

Apresentação: 60 mg solução injectável numa seringa pré-cheia

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

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

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

1.5.1.1. PREÇO(2)

O preço máximo ao consumidor, considerando-se um ICMS de 18%, do denosumabe (Prolia®) segundo a Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos- CMED*- atualizada em 25/09/2012, é de R\$812,43 a seringa preenchida contendo 1ml (equivalente a 60 mg da substância). O tratamento anual com o denosumabe ficaria em R\$ 1624,86.

2. RESULTADO DA REVISÃO DA LITERATURA(1,3–6)

Há apenas um estudo randomizado controlado, financiado pelo fabricante do produto, que avaliou a eficácia do denosumabe em mulheres na pós-menopausa 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 trinta e seis 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: em 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 indireta⁴ entre o denosumabe e o alendronato mostrou que, apesar de aumentar mais a densidade mineral óssea (massa óssea), o denosumabe não difere do alendronato quanto ao risco de fraturas por fragilidade em um ano de seguimento.

Quanto à segurança, no cenário pós-comercialização, cinco casos de reações anafiláticas relatados espontaneamente foram identificados e relacionados com o uso de Prolia®. Além disso, relatos de pós-comercialização de reações de hipersensibilidade, incluindo erupções cutâneas, inchaço facial, urticária, eritema e reações anafiláticas têm sido relatadas em pacientes recebendo Prolia®.

Por fim, o arsenal terapêutico disponibilizado pelo SUS para o tratamento do distúrbio do metabolismo ósseo e mineral na doença renal crônica é composto por carbonato de sevelamer (RENAGEL®), carbonato de cálcio, acetato de

⁴ 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.

cálcio, alfacalcidrol e calcitrol. Não há trabalhos na literatura que comprovem a superioridade do uso do Prolia® quando comparada ao tratamento padrão fornecido pelo SUS para o tratamento do distúrbio do metabolismo ósseo e mineral em pacientes portadores de doença renal crônica.

3. CONCLUSÕES

- Atualmente, o arsenal terapêutico disponibilizado pelo SUS para o tratamento do distúrbio do metabolismo ósseo e mineral em pacientes portadores de doença renal crônica é composto por carbonato de sevelamer, carbonato de cálcio, acetato de cálcio, alfacalcidrol, calcitrol e cirurgia da paratireóide.
- Não há trabalhos na literatura que comprovem a superioridade do uso do Prolia® quando comparada ao tratamento padrão fornecido pelo SUS para o tratamento do distúrbio do metabolismo ósseo e mineral na doença renal crônica.
- 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.
- O medicamento Prolia® não foi comparado diretamente com as outras medicações para o tratamento da osteoporose. No estudo que ensejou a sua liberação para a comercialização, os resultados obtidos com Prolia® foram comparados com os resultados obtidos com placebo. Assim, não é possível saber com certeza se o denosumabe (Prolia®) é melhor que as outras medicações disponíveis para o tratamento da osteoporose, tanto em termos de aumento da massa óssea, quanto em termos de prevenção de fraturas.
- Portanto, não há evidência na literatura médica para recomendação da medicação solicitada.

4. REFERÊNCIAS

1. Risco de reação anafilática - Prolia. Available from:
http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/6cfda5804e5edaaa95cadd762e8a5ec/Comunicado_aos_Profissionais_de_Saude_Prolia_Reacoes_Anafilaticas_Jan2013.pdf?MOD=AJPERES
2. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos- CMED Secretaria Executiva [Internet]. 2012. Available from:
http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/61b903004745787285b7d53fbc4c6735/Lista_conformidade_200711.pdf?MOD=AJPERES
3. DIRETRIZES BRASILEIRAS DE PRÁTICA CLÍNICA PARA O DISTÚRBIO MINERAL E ÓSSEO NA DOENÇA RENAL CRÔNICA. Jornal Brasileiro de Nefrologia [Internet]. 2012; Available from:
http://www.sbn.org.br/pdf/diretrizes_disturbios.pdf
4. PORTARIA SAS/MS Nº 225 DE 10 DE MAIO DE 2010, PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS - HIPERFOSFATEMIA NA INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA. Available from:
http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/pcdt_hiperfosfatemia_na_irc.pdf
5. Bula Prolia. Available from:
http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2010/2010052679008/anx_79008_pt.pdf
6. Portaria nº 470 de 24 de Julho de 2002, PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS OSTEOPOROSE.