

Data: 21/07/2014

NTRR 147/14

Medicamento	X
Material	
Procedimento	
Cobertura	

Solicitante: Juiz de Direito da Comarca de Para de Minas/ MG

Número do processo: 0471.14.010513-4

TEMA: Denosumabe (Prolia®) no tratamento da osteoporose

Sumário

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

1. RESUMO EXECUTIVO

Prezado,(a),

Em cumprimento á determinação no processo nº 0471.14.010513-4, Fornecimento de Medicamentos, solicito a Vossa Senhoria, no prazo de 05(cinco) dias, informações sobre a eficácia do medicamento PROLIA 60mg sobre a moléstia que acomete a autora, enviando, para melhor elucidação do caso, cópia do relatório médico de fls. 06.

Desde já agradeço,

Lúcia Helena Ferreira

Oficial de Apoio B

Laudo Médico

[Redacted] CPF 279.154.336-87, RG – MG 513.826, apresenta dor óssea generalizada por quadro de OSTEOPOROSE – CID 10 M-81. Não há genéricos e medicamento não é fornecido pelo SUS.

O quadro irá se agravar sem o medicamento, que deverá ser de uso contínuo, não há emergência na administração. O preço do medicamento será anexado a este laudo, após consulta em farmácia. Nome do medicamento PROLIA (desonutabe) (Solução injetável, que deverá ser usada 2 vezes ao ano, 6 em 6 meses.

A Família tem condições financeiras de custear o medicamento, mas como faz uso de outros, também caros, esta ajuda seria muito significativa.

Dr. Hamilcar França
CRM 10668
CPF: 3082467

Dr. Hamilcar França

1.1 RECOMENDAÇÃO

- ✓ A prevenção de fraturas na paciente com **osteoporose** requer medidas **não farmacológicas** como o estímulo a exercício físico, prevenção de quedas, cessação de tabagismo e uso abusivo de álcool.
- ✓ Se for necessário o uso de medicações **o alendronato é a primeira escolha** para prevenção de fraturas em paciente osteoporótico. Caso haja intolerância ao alendronato, estão disponíveis formas injetáveis de bifosfonados, como o **pamidronato**.

Fármacos listados no PCDT* de Osteoporose do Ministério da Saúde:

Carbonato de cálcio: comprimidos de 1.250 mg.

Calcitriol: cápsulas de 0,25 mcg.

Carbonato de cálcio + colecalciferol: comprimidos de 500 mg + 400 UI.

Carbonato de cálcio + colecalciferol: comprimidos de 600 mg + 400 UI.

Alendronato de sódio: comprimidos de 10 e 70 mg.

Risedronato de sódio: comprimidos de 5 e 35 mg.

Raloxifeno: comprimidos de 60 mg.

Estrógenos conjugados: comprimidos de 0,3 mg.

Calcitonina: spray nasal com 200 UI/dose ou ampola injetável de 50 e 100 UI.

Pamidronato dissódico: pó liofilizado para solução injetável de 30 mg e 60 mg

- ✓ A prescrição de denosumabe (**Prolia®**) não tem respaldo em estudos de boa qualidade metodológica, comparado apenas com placebo. A literatura científica não comprovou a superioridade deste medicamento em detrimento das medicações atualmente disponibilizadas pelo SUS.

PCDT: “Denosumabe (Prolia®):faltam evidências de segurança em longo prazo”.

Não há recomendação para indicação do Prolia®

*PCDT: Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêutica de Osteoporose do Ministério da Saúde

2. ANÁLISE DA SOLICITAÇÃO

2.1. CONTEXTO

Osteoporose

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 e pamidronato), **calcitonina**, **carbonato de cálcio**, **vitamina D**, **estrógenos e raloxifeno.^a**

Há mais de 10 anos de experiência com o uso de bifosfonados em tratamento de osteoporose. Além da droga para o tratamento da osteoporose, a suplementação de cálcio e de vitamina D é mandatória.

2.2. PERGUNTA CLÍNICA ESTRUTURADA.

População: Paciente de osteoporose sem relato de fraturas prévias

Intervenção: Denosumabe (Prolia®)

Comparação:

- ✓ Para tratamento da osteoporose- Bifosfonados (alendronato, risedronato, pamidronato), raloxifeno, calcitonina e complementação com cálcio e vitamina D.

Desfecho: prevenção de fraturas

2.3. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA AVALIADA

Nome químico do medicamento: Denosumabe

Nome comercial: Prolia ®

Fabricante: GLAXOSMITHKLINE BRASIL LTDA

a Brasil. Ministério da Saúde. Portaria SAS/MS nº 224 – 26/03/2014. Disponível em <http://www.brasilsus.com.br/normas-mensais/legislacoes/sas/123075-224.html>

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\$862,31^b. O tratamento anual com o denosumabe ficaria em R\$ 1724,62.

2.5. DISPONIBILIDADE NO SUS

Não.

2.5.1.EXISTE DIRETRIZ DE UTILIZAÇÃO NO SUS?

No Brasil, o **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Osteoporose** do Ministério da Saúde (PCDT) de 2014^c refere os seguintes agentes para o

b Preço fábrica dos medicamentos, obtido no portal da ANVISA, atualizado em 22/04/2014, disponível em http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/55d99e8041151a71ad7eaf0ea338d2ac/LISTA+CONFORMIDADE_2014-04-22.pdf?MOD=AJPERES, acesso em 16/05/2014

c Brasil. Ministério da Saúde. Portaria SAS/MS nº 224 – de 26/03/2014. Disponível em <http://www.brasilsus.com.br/normas-mensais/legislacoes/sas/123075-224.html>

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 o **alendronato, risedronato ou pamidronato** têm sido empregados por muitos anos, em administração oral ou injetável (pamidronato) 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), a complacência e a aderência das pacientes podem ser baixas principalmente para aqueles de uso oral.

3. RESULTADOS DA REVISÃO DA LITERATURA

Denosumabe (Prolia®)

Há apenas um estudo randomizado controlado^d, financiado pelo fabricante do produto, que avaliou a eficácia do denosumabe em mulheres na pós-menopausa e que teve como 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

d 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; 361(8):756-65.

autoimunes e pode levar a imunossupressão aumentando o risco de câncer e infecção.

Não foi encontrado qualquer 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^e entre o denosumabe e o alendronato^f 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).^g

4. DISCUSSÃO

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.

^e 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.

^f 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.

^g Recknor C, Czerwinski E, Bone HG, Bonnick 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

5. CONCLUSÃO

Para tratamento da osteoporose:

- ✓ A prevenção de fraturas na paciente com **osteoporose** requer medidas **não farmacológicas** como o estímulo a exercício físico, prevenção de quedas, cessação de tabagismo e uso abusivo de álcool.
- ✓ Se for necessário o uso de medicações **o alendronato é a primeira escolha** para prevenção de fraturas em paciente osteoporótico. Caso haja intolerância ao alendronato, estão disponíveis formas injetáveis de bifosfonados, como o **pamidronato**.
- ✓ Ainda para pacientes com distúrbio de deglutição (parece não ser o caso da paciente), estão disponíveis no SUS o **raloxifeno, os estrógenos conjugados e a calcitonina**.

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