

Data: 20/12/2016

RT 50 –/2016

Número do processo: 5022437-82.2016.8.13.0702

Autor: A.C.S.N.

Ré: Unimed Uberlândia Cooperativa de Trabalho Médico

Medicamento	X
Material	
Procedimento	
Cobertura	

PROLIA® PARA OSTEOPOROSE

Sumário

1.Demanda	2
2. Contexto	3
3.Exames Médicos	3
4.Pergunta estruturada	5
5. Descrição datecnologiasolicitada	5
6. Revisão da literatura	6
7. Discussão	8
8. Recomendação	8
Referências	9

1. Demanda

De: **Seretaria 2ª V. Cível** <ula2civel@tjmg.jus.br>

Data: 15 de dezembro de 2016 14:19

Assunto: *Solicitação de informações*

Para: NatsSaude<natssaude@gmail.com>

Cc: Ula2civel@tjmg.jus.br

Boa tarde,

Anexo, encaminho a V. Sa. o ofício 477/2016, solicitando informações, devidamente instruído com cópia dos autos.

Saliento que serão encaminhados em separado por exceder o limite de dados comportados.

Grata,

Maria Conceição

SECRETARIA DO JUÍZO DA 2ª VARA CÍVEL COMARCA DE UBERLÂNDIA -MG

ESCRIVÃ : *Bela Marília Caixeta Peres Oliveira*

Uberlândia, 13 de dezembro de 2016.

Ofício nº : 0477/2016
Autos : 5022437-82.2016.8.13.0702
Ação : Proc Comum (Planos de Saúde)
Partes : Ministério Público do Estado de Minas Gerais – MPMG (autor)
Unimed Uberlândia (ré)

Ilmo(a). Senhor(a),

Pelo presente, extraído dos autos acima citados, requisito de V. Sa., no prazo de cinco (05) dias, informações e esclarecimentos acerca da efetividade do medicamento “PROLIA 60mg (SUBCUTÂNEO)”, para o tratamento da doença supramencionado, bem como se existe outro medicamento com a mesma finalidade e que se encontre no rol das diretrizes da ANS. Na mesma ocasião, deverá se informar a este Juízo, ainda, se o referido medicamento é experimental ou se já possui o respectivo registro perante a ANS. Saliento que a resposta nos seja enviada para o e-mail da serventia: ula2civel@tjmg.jus.br e da assessoria deste magistrado: donner.queiroz@tjmg.jus.br.

Atenciosamente,


Maria Conceição Souza Cunha
Escrivã em substituição legal
Por ordem do MM. Juiz

2. Contexto

Trata-se de senhora de 71 anos, com osteoporose em coluna lombar e osteopenia em colo de fêmur, segundo densitometria realizada em 3/10/2016. Solicita o medicamento Prolia® com urgência sob a justificativa de ter osteoporose grave e intolerância gástrica a medicação oral.

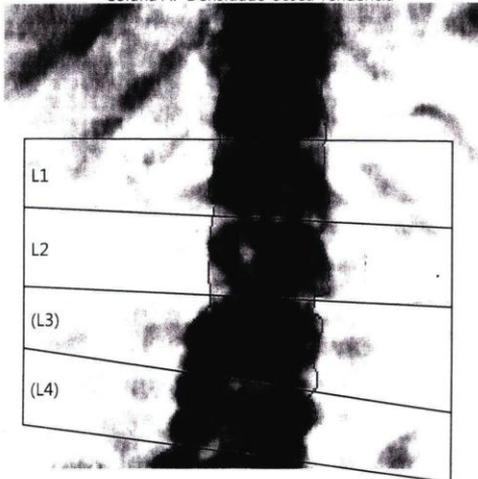
3. Exames Médicos

IPAC Medicina Diagnóstica
 Av. Cipriano Del Favero, 515 - Centro - Uberlândia/MG
 (34)3292-2000 / www.ipac.com.br

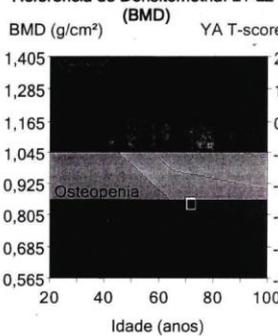


Paciente:	[Redacted]	ID Estabelecimento:	
Data de Nascimento:	05/11/1944 71,9 anos	Médico que encaminhou:	DR. ALEX PEREIRA ALVES
Altura / Peso:	156,0 cm 96,0 kg	Medido:	03/10/2016 15:28:27 (13,60)
Sexo / Etnia:	Feminino	Analisado:	03/10/2016 21:24:15 (13,60)

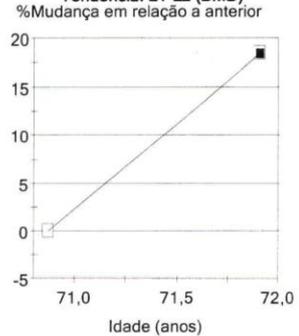
Coluna AP Densidade Óssea Tendência



Referência de Densitometria: L1-L2 (BMD)



Tendência: L1-L2 (BMD) %Mudança em relação a anterior



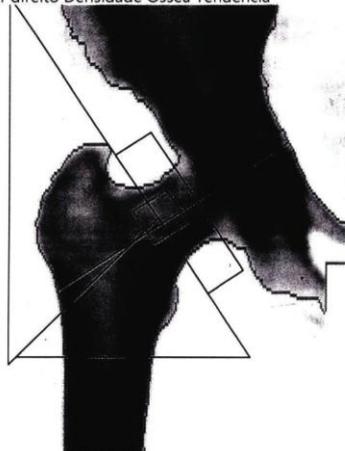
Região	1 BMD (g/cm ²)	2 Jovem Adulto T-score	3 Corr. Etária Z-score
L1	0,797	-2,8	-1,1
L2	0,896	-2,5	-0,8
L3	1,188	-0,1	1,6
L4	1,028	-1,4	0,3
L1-L2	0,847	-2,6	-1,0

IPAC Medicina Diagnóstica
 Av. Cipriano Del Favero, 515 - Centro - Uberlândia/MG
 (34)3292-2000 / www.ipac.com.br

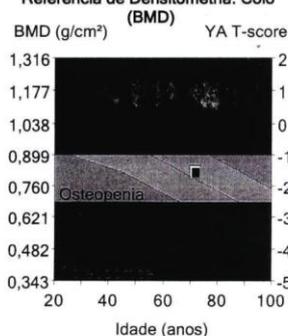


Paciente:	[Redacted]	ID Estabelecimento:	
Data de Nascimento:	05/11/1944 71,9 anos	Médico que encaminhou:	DR. ALEX PEREIRA ALVES
Altura / Peso:	156,0 cm 96,0 kg	Medido:	03/10/2016 15:34:40 (13,60)
Sexo / Etnia:	Feminino	Analisado:	03/10/2016 21:22:57 (13,60)

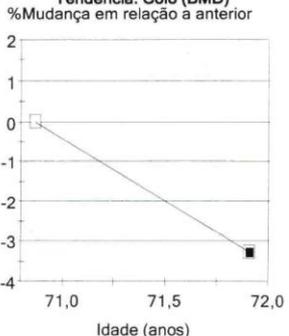
Fêmur direito Densidade Óssea Tendência



Referência de Densitometria: Colo (BMD)



Tendência: Colo (BMD) %Mudança em relação a anterior



Região	1 BMD (g/cm ²)	2 Jovem Adulto T-score	3 Corr. Etária Z-score
Colo	0,821	-1,6	0,2
Total	0,955	-0,4	1,1

4. Pergunta estruturada

A medicação Prolia® (denosumabe) oferece benefícios no tratamento de pacientes com osteoporose em coluna lombar e osteopenia em colo de fêmur em termos de prevenção de fraturas ósseas osteoporóticas (por fragilidade)?

P: pacientes com osteoporose em coluna lombar e osteopenia em colo de fêmur

I: denosumabe

C: bifosfonatos

D: fraturas por fragilidade

5. Descrição da tecnologia solicitada

O denosumabe é um anticorpo monoclonal totalmente humano que inibe o ligante do RANK. Esse ligante desempenha papel essencial na mediação da reabsorção óssea, por meio da formação, função e sobrevivência dos osteoclastos. O ligante do RANK também estimula a diferenciação e a maturação dos linfócitos B e T.¹

INDICAÇÃO DE BULA¹

Prolia® é indicado para tratar:

- Osteoporose em mulheres na fase de pós-menopausa.

- Perda óssea em pacientes submetidos a tratamentos de câncer de próstata ou de mama que causam diminuição hormonal.

TOXICIDADE²

Contraindicações: Hipocalcemia (corrigir hipocalcemia preexistente antes de iniciar o denosumabe), gravidez, história de sensibilidade ao denosumabe ou a qualquer componente do produto.

Reações adversas:

- Reação de hipersensibilidade sistêmica (anafilaxia, hipotensão, dispneia, constrição na garganta, edema facial e de vias respiratórias superiores, edema labial, rash, prurido, urticaria);
- Diminuição da concentração de cálcio; já foram relatadas hipocalcemia grave (algumas fatais). Em pacientes predispostos a hipocalcemia e distúrbios do metabolismo mineral (história de hipocalcemia, cirurgia da tireoide, cirurgia da paratireoide, síndromes de mal absorção, excisão do intestino delgado, insuficiência renal grave, diálise) é altamente recomendado a monitorização do cálcio, fósforo e magnésio.
- Osteonecrose de mandíbula pode ocorrer espontaneamente, mas usualmente está associada à extração dentária e /ou infecção local com cicatrização demorada. Pode se manifestar com dor na

mandíbula, dor de dente, osteomielite, osteíte, erosão óssea, infecção dental ou periodontal, ulceração gengival, erosão gengival. Fatores de risco: procedimentos dentais invasivos, câncer, terapias concomitantes (quimioterapia, corticoides), higiene oral deficitária, comorbidades (doença dental pré-existente, anemia, coagulopatia, infecção, dentaduras mal ajustadas).

- Fraturas atípicas de fêmur; podem ser bilaterais e ocorrer com trauma mínimo ou sem trauma.
- Pode aumentar o risco de infecções. Foram relatadas infecções cutâneas graves (celulite, erisipela), endocardite, infecções abdominais, do trato urinário e do ouvido.
- Reações dermatológicas (dermatite, eczema, rash)

6. Revisão da literatura

A osteoporose é uma doença crônica e progressiva, que se caracteriza por baixa massa e deterioração da microarquitetura óssea, com conseqüente redução da força e maior susceptibilidade a fraturas (fraturas por fragilidade). A Organização Mundial da Saúde (OMS) define osteoporose como a presença de densidade mineral óssea, avaliada pela densitometria, inferior a 2,5 desvios padrão da média do valor de pico de massa óssea identificado em adultos jovens. Isso corresponde ao escore T menor ou igual a - 2,5. Outro critério de classificação é a ocorrência de fratura óssea não traumática.³

A prevalência de osteoporose varia com o sexo e raça. É mais frequente nas mulheres após a menopausa (osteoporose pós-menopausa) e acima de 65 anos, tanto em homens como mulheres (osteoporose senil). É mais comum entre caucasianos do que em negros e nas mulheres brancas há maior incidência de fratura na pós- menopausa. A partir dos 50 anos, 30% das mulheres e 13% dos homens poderão sofrer algum tipo de fratura por osteoporose ao longo da vida.⁴

Os principais fatores de risco são idade, sexo feminino, história parental de fratura do colo do fêmur, amenorréia maior que um ano, tabagismo, uso abusivo de álcool, tabagismo atual, fratura osteoporótica prévia, uso de corticoide oral em doses ≥ 5 mg de prednisona por três meses, artrite reumatoide e causas secundárias de perda de massa óssea (Diabetes tipo 1, osteogênese imperfeita em adultos, hipertireoidismo que demorou para ser tratado, hipogonadismo ou menopausa antes dos 40 anos de idade, mau nutrição crônica ou má absorção e doença hepática crônica).⁵

A osteoporose é assintomática, já a sua conseqüência, a fratura pode levar à dor, incapacidade a curto ou longo prazo, hemorragia, doença tromboembólica, 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.⁶ 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 de fratura de quadril. Metade de todas as mulheres idosas que eram independentes se tornam parcialmente dependentes após uma fratura de quadril; um terço fica totalmente dependente. Uma revisão sistemática sugere que o tratamento para osteoporose com os agentes que tem eficácia contra fraturas vertebrais e não vertebrais reduzem a mortalidade em idosos frágeis, com alto risco de fraturas.⁷

O tratamento da osteoporose deve consistir em medidas farmacológicas e não farmacológicas. A terapia farmacológica deve ser considerada, sobretudo, nos pacientes com alto risco de risco de fraturas, já que esses tendem a se beneficiar mais da mesma. O ideal é que se considerem em conjunto os fatores de risco clínicos e a medida de densidade mineral óssea. As medicações atualmente disponíveis no Brasil para o tratamento da osteoporose na pós- menopausa são bifosfonatos, raloxifeno, paratormônio (PTH), ranelato de estrôncio, calcitonina de salmão e denosumabe. Os bifosfonatos usualmente são a droga de primeira escolha na mulher pós- menopausa por causa da comprovada eficácia, custo favorável e conhecimento da segurança em longo prazo.⁸ Há vários bifosfonatos disponíveis para o uso. Dentre eles, a escolha inicial deve recair sobre o alendronato ou risedronato, que mostraram benefícios em diminuir o risco de fraturas vertebrais, não vertebrais e de quadril, além de ter segurança e efetividade avaliadas por mais tempo.⁸ Os bifosfonatos são fornecidos pelo SUS mediante o cumprimento do Protocolo Clínico e de Diretrizes Terapêuticas para Osteoporose (PCDT do MS, portaria SAS/MS nº 451 de 9 de junho de 2014, republicada em 9 de junho de 2014 e retificada em 18 de junho de 2014).⁹ Nesse protocolo, recomendam-se como tratamento medicamentoso da osteoporose em primeira linha, os bifosfonatos orais: alendronato ou risedronato durante cinco anos, estendendo por mais cinco anos, se piora da massa óssea quando em tratamento ou T-score $-3,5$ após o tratamento. Como tratamento de segunda linha, para pacientes com distúrbio de deglutição, com intolerância ou falha terapêutica do tratamento de primeira linha (bifosfonato), o Protocolo indica o uso de raloxifeno, estrógenos conjugados ou calcitonina.⁹

Tabela 2- Medicações disponíveis no SUS para o tratamento da osteoporose

✓ 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
✓ Pamidronatodissódico: pó liofilizado para solução injetável de 30 mg e 60 mg

A ANS não obriga os planos de saúde a fornecer o tratamento da osteoporose pós-menopausa com quaisquer medicamento.

Quanto ao Prolia® (denosumabe), não foi encontrado nenhum estudo comparando diretamente (“headtohead”) o denosumabe com outras medicações disponíveis para o tratamento da osteoporose. O estudo que levou a permissão da comercialização do denosumabe para o tratamento da osteoporose pós-menopausa foi publicado em 2009 por Cummings SR et al e foi denominado estudo FREEDOM. Trata-se de

estudo randomizado controlado, fase III, financiado pelo fabricante do medicamento, que incluiu 7868 mulheres entre 60 e 90 anos com densidade mineral óssea T score menor que -2,5 na coluna lombar ou quadril, que foram randomizadas para o grupo denosumabe (3933) ou placebo (3935) por via subcutânea a cada seis meses. Pacientes que usaram bifosfonatos previamente foram excluídas. O desfecho primário foi incidência de novas fraturas vertebrais morfométricas, não definidas claramente no estudo^a. O denosumabe mostrou diminuir em 4,9% o risco absoluto de novas fraturas vertebrais morfométricas quando comparado ao placebo. Já a redução absoluta de novas fraturas vertebrais clínicas foi de 1,8% em comparação com o placebo, sendo o número necessário para tratar (NNT) de 55 pacientes para reduzir uma fratura vertebral com sintomas clínicos. A redução do risco de fraturas de quadril foi 0,5% e NNT: 200. Quanto à segurança, no grupo denosumabe houve mais casos de eczema (3% versus 1,7%; $p < 0,001$) e de celulite grave (0,3% versus $< 0,1\%$; $p = 0,002$).¹⁰ A extensão desse estudo (seis anos de exposição ao denosumabe) foi publicada em 2013, mostrou uma incidência de infecção de 23,4%, neoplasias de 1,9%, eczema de 1,0% e 10,6% de eventos adversos graves nos pacientes acompanhados por seis anos. Quatro pacientes apresentaram osteonecrose de mandíbula e um paciente fratura femoral subtrocantérica.¹¹

7. Discussão

Não foi encontrado nenhum estudo comparando o denosumabe com outras medicações usadas no tratamento da osteoporose pós-menopausa e tendo como desfecho a redução do risco de fraturas. O estudo mais robusto avaliando essa droga a comparou com placebo e teve como desfecho principal a redução do risco de fraturas vertebrais morfométricas, um desfecho de relevância clínica duvidosa. Considerando desfechos relevantes clinicamente, os resultados de eficácia são insatisfatórios: para se evitar uma fratura vertebral clínica, deveriam ser tratadas 55 mulheres em um período de três anos e para evitar uma fratura de quadril deveriam ser tratadas 200. Além disso, os dados de segurança do estudo não são confiáveis, uma vez que a análise dos eventos adversos, a cada seis meses, não foi cega. Os eventos reportados por agências reguladoras (FDA, EMA)^b são mais graves do que os do estudo. Também não há informações a respeito das morbidades e medicações usadas pelos pacientes incluídos. Esse estudo excluiu pacientes que tinham usado bifosfonatos previamente, e, portanto, seus resultados não são aplicáveis a muitas pacientes com osteoporose pós-menopausa da vida real.

8. Recomendação

Considerando que:

^aUsualmente, a definição de fratura vertebral morfométrica é definida com redução entre 20 e 25% da altura da vértebra.

^b<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/Safety-RelatedDrugLabelingChanges/ucm307218.htm>
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001120/human_med_001324.jsp&mid=WC0b01ac058001d124

- 1- O estudo que avaliou a eficácia do medicamento denosumabe não teve comparador ativo, o comparou apenas com placebo, e, mesmo assim, a sua eficácia foi baixa, reduzindo o risco absoluto de fraturas de quadril (a que leva a consequências mais graves) em apenas 0,5%;
- 2- Há relato de eventos adversos graves com esse medicamento;
- 3- O mesmo não foi avaliado em mulheres que já fizeram uso de bifosfonatos e
- 4- Há medicamentos disponíveis no SUS para o caso de intolerância gástrica com bifosfonatos,

O NATS não recomenda o uso dessa medicação nesse caso.

Referências

- 1- Bula Prolia. Disponível em: <http://www.novamedbrasil.com/pdf/PROLIA60MG.pdf>
- 2- Amgen. Prolia®(denosumab) injection for subcutaneous use prescribing information. Thousand Oaks, CA. 2013 Jul.
- 3- Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. World Health Organ Tech Rep Ser. 1994; 843:1-129.
- 4- Pinheiro MP, Camargos, BM, Borba VZC, Lazaretti-castro M. FraxTM: construindoumaidéia para o Brasil. Arq Bras Endocrinol Metab. 2009;53 (6):783-790.
- 5- Kanis JA on behalf of the World Health Organization Scientific Group (2007). Assessment of osteoporosis at the primary health care level Technical Report. World Health Organization Collaborating Center for Metabolic Bone Diseases. University of Sheffield, UK; 2007
- 6- Cooper C. The crippling consequences of fractures and their impact on quality of life. Am J Med. 1997; 103: 125-175
- 7- Bolland MJ, Grey AB, Gamble GD, et al. Effect of osteoporosis treatment on mortality: a meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab 2010;95: 1174–118
- 8- Rosen HN The use of bisphosphonates in postmenopausal women with osteoporosis. Disponível em www.uptodate.com. Literature review current through: Nov 2015. | This topic last updated: Dec 10, 2015.
- 9- <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2014/dezembro/15/Osteoporose.pdf>
- 10- Cummings SR, San Martin J, Mc Clung, Siris ES, Eastell R, Reid IR et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. N Engl J Med 2009; 361: 756-65
- 11- Bone HG, Chapurlat R, Brandi M-L, et al. The Effect of Three or Six Years of Denosumab Exposure in Women With Postmenopausal Osteoporosis: Results From the FREEDOM Extension. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2013;98(11):4483-4492.

Anexo 1 – Pirâmide das evidências



Pirâmide da evidência. Fonte: adaptado de Chiappelli et al