

## RESPOSTA RÁPIDA 230/2014

### Prolia(denosumabe), Fortéo Colter Pen (tereeparatide), Oscal D,Dolamin Flex

<b>SOLICITANTE</b>	Dr. Rafael Murad Brumana Juiz de Direito Lajinha/MG
<b>NÚMERO DO PROCESSO</b>	0377.14.001050-7
<b>DATA</b>	28/04/2014
<b>SOLICITAÇÃO</b>	<p>Recebi em meu gabinete uma ação de obrigação de fazer ajuizada por N.R.J.E. pleiteando do Estado de Minas Gerais o fornecimento dos medicamentos: Prolia (denosumab), Fortéo Colter Pen, Oscal D e Dolamin Flex. Segundo a autora é portadora de osteoporose grave e necessita fazer uso tópico contínuo dos mencionados medicamentos.</p> <p>Seguem receituários e relatórios que acompanham a inicial. Solicito parecer técnico desse órgão.</p> <p>A paciente é portadora de osteoporose grave, com relato de fratura no fêmur esquerdo, punho esquerdo e várias fraturas vertebrais; está com deformidade progressiva no tronco. Apresenta dores fortes no tronco. Já fez uso de Alendronato, mas mesmo assim sua massa óssea é muito baixa e pelas múltiplas fraturas piorou na densitometria óssea. Necessita usar Fortéo, Colter Pen para interromper a progressão da doença.</p>

**CONSIDERAÇÕES  
INICIAIS**

**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.

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.<sup>1</sup>

Há mais de 10 anos de experiência com o uso de bifosfonatos em tratamento de osteoporose. Além da droga para o tratamento da osteoporose (bifosfonato), a suplementação de cálcio e de vitamina D é mandatória. Gaal e colaboradores sugerem que a utilização de colecalciferol 0,25 mcg no lugar de vitamina D convencional melhorou o resultado do tratamento com alendronato.<sup>5</sup> Essa vitamina está disponível na Farmácia Básica do SUS.

Nenhum tratamento disponível para osteoporose consegue abolir o risco de fraturas.<sup>22</sup>

**Falha terapêutica**

A paciente em questão já está em uso de alendronato, um bifosfonato eficaz para tratamento da osteoporose. Apesar disso, segundo os relatórios apresentados, cursa com osteoporose importante e diversas fraturas. Existem poucos estudos com pacientes nessas circunstâncias. Para pacientes que não

<sup>1</sup> 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.

<sup>2</sup> 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

respondem ao tratamento, apesar de aderirem adequadamente a todas as orientações sobre seu uso, é necessário testar alternativas.

As alternativas propostas pelo médico assistente, para melhorar a densitometria óssea, na expectativa de minimizar o risco de fraturas foram:

### **1) Denosumabe (Prolia®)**

Denosumabe (Prolia®) - Há apenas um estudo randomizado controlado, 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 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 entre o denosumabe e o alendronato mostrou que, apesar de aumentar a densidade mineral óssea (massa óssea), o denosumabe não difere do alendronato quanto ao risco de fraturas por fragilidade em um ano de seguimento.

**Não existem estudos de boa qualidade metodológica na literatura que respaldem a prescrição de denosumabe (Prolia®) para tratamento de pacientes com osteoporose grave refratária ao uso de alendronato.**

A literatura científica não comprovou a superioridade destes medicamentos em detrimento das medicações atualmente prescritas e disponibilizadas pelo SUS.

### **2) Teriparatida (FORTEO®)**

A teriparatida (FORTEO®) é um fragmento de paratormônio humano, recombinante, sendo um agente anabólico que estimula a formação óssea.

Em 2005, uma revisão sistemática realizada pelo Centro Cochrane do Brasil<sup>8</sup>, avaliou o uso de teriparatida para o tratamento da osteoporose em mulheres pós-menopausa. Quando a **teriparatida** foi **comparada** com **placebo** houve resultado favorável estatisticamente significativo com relação à diminuição no número de novas fraturas vertebrais e não vertebrais, aumento da densidade

## MEDICAMENTOS

mineral óssea (DMO) corporal total, da coluna vertebral lombar e fêmur (tempo de seguimento de 19 meses). No entanto, quando a **teriparatida** foi **comparada** com os **bifosfonatos** e à **calcitonina** não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos com relação à incidência de novas fraturas não vertebrais.

O estudo conclui que a teriparatida, quando administrada em baixas doses e de forma intermitente, reduz as fraturas vertebrais (67%) e não vertebrais (38%) e aumenta a densidade óssea na coluna e no fêmur. Entretanto, não mostrou ser mais eficaz que os bifosfonatos.

Miller e colaboradores<sup>9</sup>, em 2008, avaliaram o uso de teriparatida durante um ano, em pacientes previamente tratadas com alendronato ou risedronato (pelo menos dois anos de tratamento prévio com esses medicamentos). A avaliação de marcadores de remodelagem óssea mostrou benefícios com o uso de teriparatida. Não foi possível correlacionar a melhora de marcadores de remodelagem óssea e a diminuição do risco de fraturas, pois o estudo não foi desenhado para isso. Além disso, é sabido que o alendronato tem efeito protetor residual sobre a perda óssea por, pelo menos, cinco anos e o risedronato por, pelo menos, um ano depois de suspensos. Portanto, pode ser que o resultado benéfico observado possa ser devido, pelo menos em parte, ao efeito residual dos bifosfonatos previamente utilizados.

Dois estudos frágeis do ponto de vista metodológico apontam para melhora dos marcadores de remodelagem óssea<sup>10</sup> e até de diminuição de fraturas<sup>11</sup> para pacientes que usaram teriparatida após falha de bifosfonatos. Entretanto, ambos são estudos envolvem um pequeno número de pacientes, não têm grupo controle e as comparações usadas para afirmar que houve melhora são controversas.

### 3) Associação denosumabe e teriparatide

Foi encontrado um ensaio clínico que comparou o uso do teriparatide associado ao denosumabe, com o uso isolado de um ou outro medicamento.<sup>3</sup>

---

<sup>3</sup> Leder BZ, Tsai JN, Uihlein AV ET AL. Two years of denosumab and teriparatide administration in postmenopausal women with osteoporosis( The DATA extension Study): a randomized controlled trial. J Clin Endocrinol Metab 2014; jc20134440 [Epub ahead of print]

Nesse estudo, o uso concomitante de teriparatide e denosumabe aumentou a densidade mineral óssea mais que qualquer das medicações utilizadas isoladamente. Apesar desse resultado, não foi avaliado se houve diminuição no risco de fraturas. Os melhores resultados em termos de melhora da densitometria óssea não significam, necessariamente, melhora do risco de fraturas.

#### **4) OS-CAL D®**

OS-CAL D® – o medicamento é uma combinação das substâncias carbonato de cálcio e colecalciferol. Esta associação de medicamentos consta na Rename, logo deve ser fornecida pelo SUS.

#### **5) Dolamin Flex®**

O Dolamin Flex® é indicado no tratamento de dor de origem músculo-esquelética. Não tem indicação para uso prolongado; é apenas um sintomático e segundo a bula não deve ser prescrito para uso por mais de duas ou três semanas.

O medicamento não está disponível no SUS. Entretanto, há outras medicações similares que podem ajudar no controle da dor como paracetamol, dipirona e codeína. Também há antidepressivos que são eficazes para o tratamento da dor crônica. Estão disponíveis também a amitriptilina, que mostrou em estudos clínicos de boa qualidade (metanálise) melhorar a dor, o sono e a fadiga dos pacientes e a gabapentina. O tratamento é iniciado na atenção básica e o tempo varia de acordo com a necessidade de cada paciente. A ausência de efeitos do analgésico ou a presença de efeitos colaterais são critérios para sua interrupção ou substituição do tratamento.

### **DISCUSSÃO**

- ✓ A falha terapêutica com os bifosfonatos pode se dever à baixa adesão da paciente ao tratamento, à falta de suplementação de cálcio e/ou de vitamina D. **Não há informações sobre a adesão da paciente ao tratamento com bifosfonatos.**
- ✓ A substituição da vitamina D por colecalciferol pode melhorar os resultados do uso de bifosfonatos.
- ✓ Não existem estudos de boa qualidade metodológica na literatura que respaldem a prescrição de denosumabe (Prolia®) para tratamento de pacientes com osteoporose grave, refratária ao uso de alendronato.
- ✓ Para mulheres já tratadas com bifosfonatos e que não responderam adequadamente ao tratamento, não há trabalhos de boa qualidade

metodológica que confirmem o efeito benéfico da teriparatida em prevenir fraturas, mas comparações indiretas sugerem benefício com o uso de teriparatide (Forteo®) para mulheres refratárias ao tratamento com alendronato.

- ✓ A associação de Prolia® e Forteo® foi testada em um único ensaio clínico que, embora tenha mostrado melhora da densitometria óssea, não confirmou se esse resultado pode se traduzir em diminuição do risco de fraturas.

## CONCLUSÕES

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.

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 colecalciferol (disponível no SUS) pode melhorar os resultados com o uso de bifosfonatos.

**OS-CAL D®** – o medicamento é composto da combinação das substâncias carbonato de cálcio e colecalciferol. Esta associação de medicamentos **consta na Rename, logo deve ser fornecida pelo SUS.**

**Denosumabe (Prolia®), não foi testado em pacientes com falha terapêutica do alendronato**, portanto, sua prescrição para o quadro clínico em discussão não tem respaldo em estudos de boa qualidade metodológica na literatura.

**Dada à gravidade do quadro clínico da paciente (com osteoporose grave refratária)**, apesar de os estudos não apresentarem boa qualidade metodológica, **a prescrição de teriparatida (Forteo®) sugere algum benefício,**

A associação de denosumabe e teriparatida não mostrou ainda resultados benéficos em termos de diminuição da incidência de fraturas.

**Dolamin Flex®** Há diversos medicamentos para dor disponibilizados pelo SUS, com eficácia e segurança iguais ou superiores, sem prejuízo para a autora.

