

NOTA TÉCNICA

IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO

CÂMARA/VARA: Juizado Especial

COMARCA: Unaí

I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:

NÚMERO DA SOLICITAÇÃO: 2024.0006758

IDADE: 67 anos

Sexo: Feminino

DOENÇA(S) INFORMADA(S): CID M80

PEDIDO DA AÇÃO: Medicamento Denosumabe 60mg

FINALIDADE/INDICAÇÃO: Instruir os autos nº 5009835-72.2024.8.13.0704

REGISTRO NO CONSELHO PROFISSIONAL: CRMDF 12.417, CRMMG 32.267 80.930

II – PERGUNTAS DO JUÍZO

A Sra. MMF, segundo consta do laudo médico, foi diagnosticada com Osteoporose (CID M81.0), e está necessitando com urgência do medicamento Prolia 60mg (denosumabe). Alega que o quadro clínico da doença é grave e o custo do referido insumo seria muito elevado para suas possibilidades e o SUS teria negado-lhe o fornecimento. Assim, por determinação da Dr^a. Fernanda Laraia Rosa, Juíza de Direito do Juizado Especial de Unaí, a fim de instruir o referido processo instaurado com base na lei 12.153/09 e em conformidade com a recomendação 31/2010 do CNJ, antes de proferir decisão, solicito, com urgência, o envio, por e-mail, de nota técnica do referido insumo, esclarecendo, especialmente, se há outros medicamentos fornecidos pelo Estado e que sirva ao seu tratamento em substituição aos insumos pleiteados.

III – CONSIDERAÇÕES/RESPOSTAS:

Conforme documentação médica datada de 13/03/2024, 22/04/2024 e 07/10/2024, trata-se de paciente, **67 anos, com osteoporose grave e falha com o uso de bifosfonatos orais.** História de **uso de bifosfonados: alendronato, risendronato orais e ácido zoledrônico endovenoso** apresentando, densitometria L1-L4 -4,6 e fêmur D -3,2. **Necessita,**

devido ao risco de fraturas, de Denosumabe (Prolia) 60mg, parenteral via subcutâneo, 1 ampola a cada 6 meses, ou romosozumabe, porém de custo muito mais elevado.

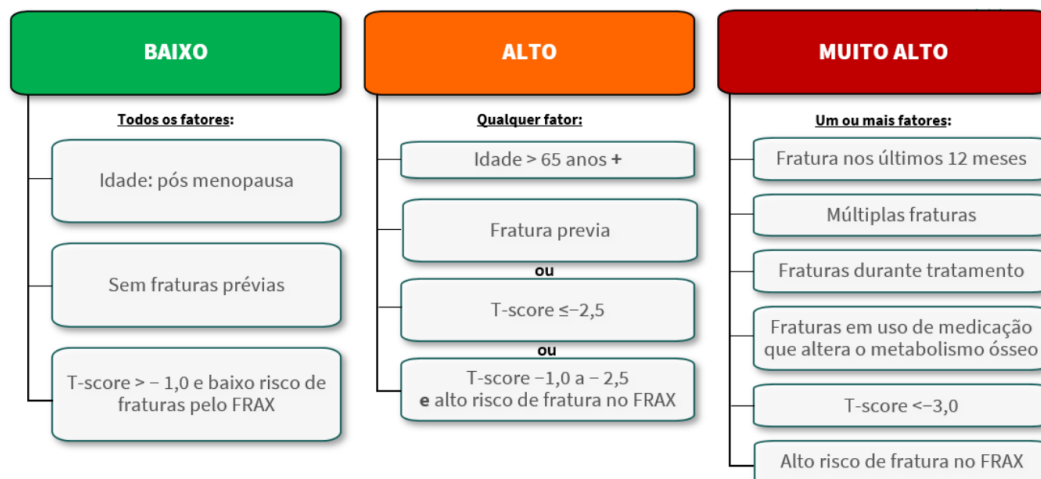
A osteoporose é uma doença osteometabólica multifatorial, progressiva e silenciosa do esqueleto, de origem primária ou secundária, caracterizada por diminuição da massa óssea, quantificada em densidade mineral óssea (DMO) e deterioração da micro-arquitetura do tecido ósseo com consequente aumento da fragilidade óssea e susceptibilidade a fraturas, uma vez que a capacidade do osso resistir a forças mecânicas e fraturas depende da quantidade e qualidade do tecido ósseo. A doença evolui de forma mais lenta nos homens do que nas mulheres devido ao maior tamanho dos esqueletos e à ausência de um período de alteração hormonal rápida, sendo o primeiro sintoma da osteoporose é a ocorrência de uma fratura. A doença afeta todos os ossos do corpo; entretanto as fraturas ocorrem mais comumente nas vértebras (coluna dorsal), nos pulsos e no quadril. Também são comuns fraturas osteoporóticas da pelve, braço e porção inferior da perna. Estima-se que cerca de 50% das mulheres e 20% dos homens com idade ≥ 50 anos sofrerão uma fratura osteoporótica ao longo da vida. Para homens, o risco é maior que o de câncer da próstata. Além disso, fraturas de quadril e de coluna estão associadas a um risco mais alto de morte. Vinte por cento das pessoas que sofrem fratura do quadril morrem em um período de seis meses e a taxa de mortalidade da fratura de quadril em homens é maior que a de mulheres, chegando a 37% no primeiro ano. As fraturas causadas pela osteoporose têm grande impacto na saúde pública, pois estão normalmente associadas a elevada morbimortalidade e elevado custo socioeconômico, já que a fratura dos ossos pode causar dor severa, deformidade, depressão, perda da independência, invalidez significativa, e até levar à morte.

Em 2008 a OMS introduziu algoritmo de avaliação do risco de fratura denominado Fracture Risk Assessment Tool - FRAX® para quantificar o risco

absoluto, nos próximos dez anos, da ocorrência de fratura de quadril (fêmur proximal) ou de outra fratura maior por fragilidade óssea (antebraço, fêmur proximal, úmero ou coluna vertebral) em pacientes entre 40 e 90 anos, com base em fatores de risco clínicos de fácil obtenção, como: idade, história de fraturas anteriores, antecedente familiar de fratura osteoporótica, baixo índice de massa corporal, uso de corticoide, tabagismo e abuso de álcool. O FRAX® utiliza informações da DMO, idade, sexo, histórico de fratura, uso de corticosteroides, índice de massa corporal, histórico de: pais com fratura de quadril, tabagismo, etilismo, artrite reumatoide e outras condições secundárias atribuídas a perda óssea. Entende-se que há risco aumentado para fratura osteoporótica na presença de qualquer uma das seguintes características: fraturas por fragilidade, ausência de outras doenças ósseas metabólicas, mesmo com uma DMO normal; T-escore $\leq -2,5$ DP na coluna lombar (ântero-posterior), colo femoral, quadril total ou 1/3 médio do rádio (33%), mesmo na ausência de uma fratura prevalente. A DMO em g/cm² do paciente é comparada a de indivíduos adultos jovens saudáveis do mesmo sexo, obtendo-se assim o T-score. A diferença entre a DMO do paciente e a do indivíduo saudável é expressa por DP acima ou abaixo do valor de comparação. No geral, um DP é o equivalente de 10% a 15% do valor da DMO em g/cm². O diagnóstico de osteoporose realizado inicialmente por esse critério, mesmo que as densitometrias subsequentes mostrem resultados de T-escore $\geq -2,5$ DP, se manterá. Osteopenia é T-escore de -1,0 e -2,49 DP que se associa a aumento de risco de fratura usando FRAX®. Tal ferramenta da OMS divide as pacientes na pós-menopausa em baixo, alto e muito alto risco conforme quadros

Normal	Dentro de 1 DP de uma mulher adulta jovem da população de referência	T-score em $-1,0$ ou acima
Baixa densidade óssea (osteopenia)	Entre 1,0 e 2,5 DP abaixo de uma mulher adulta jovem da população de referência	T-score entre $-1,0$ e $-2,5$
Osteoporose	$\leq 2,5$ DP de uma mulher adulta jovem da população de referência	T-score em $-2,5$ ou abaixo
Osteoporose estabelecida ou grave	$\leq 2,5$ DP de uma mulher adulta jovem da população de referência, com fraturas	T-score em $-2,5$ ou abaixo com ou mais fraturas

Legenda: DMO, densidade mineral óssea; DP, desvio-padrão.



abaixo. Classificação da OMS de acordo com a DMO.

Esta classificação é útil para definição de tratamento. É considerado alto risco de fratura paciente com diagnóstico de osteoporose, seja por escore FRAX de alto risco, seja por níveis densitométricos ou ainda pela presença de uma fratura maior por fragilidade óssea, que não tenha ocorrido há menos de 2 anos.

O FRAX® no Brasil mostra que, **a incidência de fraturas aumenta com a idade e a fratura de quadril predomina em mulheres com mais de 50 anos.** O risco absoluto de fratura do quadril ou fratura maior é aumentado

Estratificação de risco de fraturas de pacientes com osteoporose pós menopausa. Adaptado em indivíduos com do sexo feminino e/ou com T-score baixo à DMO de quadril. Dos fatores clínicos de risco, **a história de fratura por fragilidade**

óssea foi responsável pelo maior aumento no risco de fratura nos próximos 10 anos em idades menos avançadas e a história familiar de fratura de quadril (pai ou mãe) foi o fator de risco mais relevante entre 80 e 90 anos. Menopausa precoce e **história familiar de fratura osteoporótica são consideradas fatores de risco moderado**. Dentre os fatores de risco para segunda fratura de quadril, podem-se destacar: quedas, déficit cognitivo, internação prolongada, doença de Parkinson, perda ponderal, idade avançada, deficiência da mobilidade, tontura e conceito negativo da própria saúde. As quedas têm especial destaque na gênese da fratura osteoporótica respondendo por mais de 90% das fraturas de quadril. **Como as fraturas osteoporóticas ocorrem frequentemente devido a quedas no idoso, é importantíssimo considerar os fatores de risco para quedas**. Os mais importantes são alterações de equilíbrio, visuais, deficiências cognitivas, declínio funcional e uso de medicamentos psicoativos e antihipertensivos. A história de 2 ou mais quedas nos últimos 6 meses, classificam o idoso como caidor, demandando cuidados preventivos.

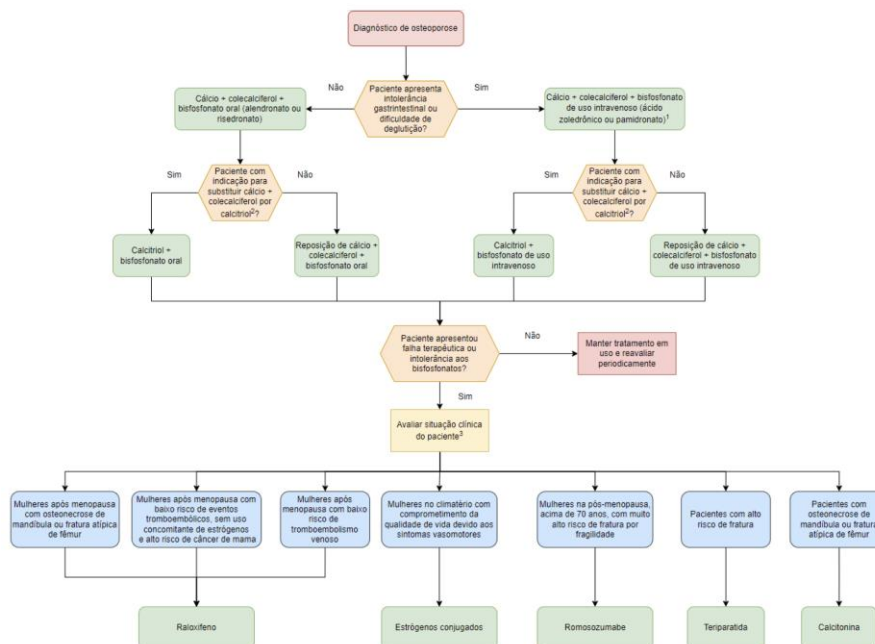
O tratamento da osteoporose abrange medidas medicamentosas e não medicamentosas como redução/interrupção do tabagismo e etilismo, dieta equilibrada com adequada ingestão de hidratos de carbono, gorduras, proteínas e minerais é essencial para a formação óssea. A **boa ingestão de cálcio e vitamina D é extremamente importante ao longo da vida**. **Vida saudável com a prática regular de exercícios** com carga como corrida, caminhada, thai chi chuan, são importantes fatores para a obtenção do pico de massa óssea e devem ser mantidos por toda a vida, para minimizar a perda de massa óssea. **Programas de exercício físico afetam diretamente a saúde dos ossos e são importantes para a manutenção e aumento da massa muscular, melhoria da resistência física e do equilíbrio contribuindo para a redução do risco de quedas e fraturas**.

Ainda **não existe no mercado tratamento farmacológico disponível capaz de abolir o risco de fraturas**. No Sistema Único de Saúde (SUS), as alternativas de terapêutica **de primeira e segunda linhas para o tratamento**

da osteoporose são disponibilizadas pelos Componentes Básico e Especializado da Assistência Farmacêutica (**CBAF e CEAF**). No **SUS os medicamentos disponíveis, estão incluídos** na Relação Nacional de Medicamentos (**RENAME**), **conforme** Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (**PCDT**) e **representam as drogas consideradas essenciais pela Organização Mundial de Saúde (OMS)** a partir de estudos científicos e estatísticos que comprovam sua eficácia no tratamento de grande percentual de pessoas acometidas por uma determinada doença. Portanto, **devem ser os de escolha ao se iniciar um tratamento médico e usados como:**

- **Alternativa farmacêutica:** medicamentos com **mesmo princípio ativo**, não necessariamente na mesma dosagem, natureza química (éster, sal, base) ou forma farmacêutica, mas que **oferecem a mesma atividade terapêutica.**
- **Alternativa terapêutica,** medicamentos que contêm **diferentes princípios ativos, indicados para o mesmo objetivo terapêutico ou clínico,** mesma indicação e, **almejando o mesmo efeito terapêutico.**

O tratamento medicamentoso padrão da osteoporose baseia-se na **suplementação de cálcio, vitamina D e uso de bifosfonados** (alendronato, pamidronato, risedronato e ibandronato). **No SUS o PCDT recomenda no tratamento medicamentoso, além de citar a suplementação de cálcio e vitamina D** relacionados com a formação e manutenção de massa óssea, **preconiza o uso** de medicamentos padrão inscritos na RENAME e **disponíveis no CBAF e CEAF, de competência dos Estados e Municípios.** São eles: **Raloxifeno, Calcitriol, Carbonato de cálcio, Carbonato de cálcio + colecalciferol, Calcitonina, Estrógenos conjugados, os Bifosfonados representados pelo Alendronato, Pamidronato e Risedronato de sódio e o ácido zoledrônico** na impossibilidade do uso de **drogas orais** e recentemente, a **inclusão da teriparatida e romosozumabe** conforme o novo **fluxograma para tratamento da**



osteoporose no SUS deliberado pela Conitec/SCTIE PCDT Osteoporose.

Na primeira linha de tratamento, recomenda-se o uso de bisfosfonatos orais (alendronato e risedronato de sódio) por 5 anos, podendo ser estendido para mais 5 em caso de piora do índice de massa óssea identificada à DMO após início do tratamento ou de T-score < -3,5. O ácido zoledrônico e o pamidronato dissódico são os injetáveis recomendados no PCDT aqueles com algum tipo de intolerância a bisfosfonatos orais. O ácido zoledrônico foi incorporado ao SUS para o tratamento de pacientes com osteoporose com intolerância ou dificuldades de deglutição dos bisfosfonatos orais. Como segunda linha, o PCDT recomenda considerar raloxifeno, calcitonina ou estrógenos conjugados em caso de intolerância ou falha terapêutica aos bisfosfonatos. A diretriz de 2017 da Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR), para tratamento da osteoporose, reforça este protocolo e indica os bisfosfonados, representados pelo Alendronato, Risedronato e Ácido zoledrônico, como fármacos de primeira linha para o tratamento da osteoporose, uma vez que apresentam eficácia confirmada em inúmeros estudos.

Esta classe de medicamentos é análogo sintético não hidrolisável do pirofosfato inorgânico, que atua se depositando na matriz óssea e impedindo a reabsorção óssea. **O uso por via oral (alendronato, risedronato) ou parenteral (ácido zoledrônico, pamidronato) para tratamento da osteoporose, aumenta de maneira significativa a DMO.** Estudos demonstram que ao aumentarem a DMO, os bifosfonados reduzem não só o risco de fraturas vertebrais em mulheres com osteoporose, mas também em 25%-40% o risco das fraturas não vertebrais, inclusive a fratura de quadril de 40%-60%. **A escolha de alendronato ou risedronato dissódio como representantes da classe baseia-se na maior experiência de seu uso e no menor custo.** Os efeitos adversos gastrointestinais observados com as formulações orais indicam sua restrição ou contra-indicação em casos de doenças esofagianas e/ou gastrointestinais graves. Nessa situação o SUS oferece, alternativamente, os injetáveis pamidronato ou ácido zoledrônico. É importante considerar a indicação do bifosfonato em paciente com histórico de fraturas osteoporóticas prévias, especialmente em sítios ósseos principais. **Nesses pacientes o uso do bifosfonato deve ser por período prolongado uma vez que essas fraturas aumentam o risco futuro de novas fratura e o benefício obtido com o seu uso supera o risco de fraturas femorais atípicas, bem como reduz o grande impacto de uma fratura osteoporóticas no custo do seu tratamento assim como nos índices de mortalidade, qualidade de vida.** É importante destacar que o alendronato pode ser usado por até 10 anos em tratamentos prolongado, quando deve ser descontinuado. Sua suspensão, durante o período de tratamento prolongado, deve ser determinada pela avaliação periódica do risco individual de fratura. Nos pacientes de baixo risco de fraturas osteoporóticas, deve-se considerar um *drug holiday* e descontinuar o alendronato. **Em mulheres com risco elevado persistente de fraturas por fragilidade, não é aconselhável interromper o tratamento da osteoporose, devendo o alendronato ser mantido ou mudar para outro fármaco como a tripartida ou romosozumabe. Existem**

poucos dados sobre a transição do uso de bifosfonatos para outras drogas em pacientes com necessidade de manutenção do tratamento após curso prolongado com alendronato. Também existe incerteza quanto qual seria a melhor opção terapêutica a ser adotada nos chamados casos refratários ao tratamento com alendronato. A incerteza já começa na necessidade de se caracterizar a refratariedade, exigindo confirmação por meio de investigação rigorosa antes da suspensão desta droga. O paciente pode ter **suspeita de refratariedade ao alendronato se ocorrer declínio na DMO em pelo menos duas medições seriadas ou novas fraturas por fragilidade nos sítios ósseos principais**, excluída a presença de causas ocultas de osteoporose secundárias e de adesão inadequada ao tratamento.

Apesar da disponibilidade de tratamentos, estima-se que 25% dos casos continuam a apresentar falha terapêutica aos tratamentos disponíveis. Nesse contexto, as diretrizes clínicas internacionais e nacionais, recomendam o uso de denosumabe ou teriparatida aos pacientes com osteoporose grave que apresentem falha terapêutica aos bifosfonatos. Assim a teriparatida e mais recentemente o romosozumabe tiveram sua incorporação recomendada no âmbito do SUS, para mulheres com osteoporose na pós menopausa, a partir de 70 anos, que apresentam risco muito alto de fratura por fragilidade e que falharam (2 ou mais fraturas) com o padrão de tratamento medicamentoso. Definido como falha terapêutica: ocorrência de ao menos duas fraturas durante o tratamento com medicamento ativo. **Pacientes de risco muito alto: aquelas com um ou mais dos seguintes fatores: fratura nos últimos 12 meses, múltiplas fraturas, fraturas durante tratamento, fraturas em uso de medicamento que altera o metabolismo ósseo, T-score<-3,0 e alto risco de fratura do FRAX.**

O denosumabe, é um anticorpo monoclonal humano (isotipoIgG2), desenvolvido pela empresa Amgen Biotecnologia com indicação na bula ANVISA para tratamento: osteoporose; perda óssea induzida por tratamento

de metástases ósseas, mieloma múltiplo e tumor de células gigantes de osso. **Atua inibindo a proteína RANK-L de se ligar ao seu receptor natural RANK, que age como sinal principal para a remoção de osso.** Assim, diminui a reabsorção óssea por meio da inibição da formação, ativação e sobrevivência dos osteoclastos e aumento da DMO. Pode apresentar os **seguintes efeitos colaterais: catarata, hipocalcemia, fratura femoral atípica, dor em extremidade, osteonecrose da mandíbula.** Mostrou-se eficaz em diminuir o risco de fraturas vertebrais independentemente das características basais: DMO; taxa de *turnover* ósseo e histórico de fraturas. No tratamento da osteoporose em mulheres na pós-menopausa ou com alto risco de osteoporose, o denosumabe recebeu autorização de comercialização pela comissão europeia em maio de 2010 e aprovação pela FDA em junho de 2010. A diretriz de 2017 da SBR, admite que o denosumabe pode ser utilizado no tratamento da osteoporose diante da falha, intolerância ou contraindicação aos bisfosfonatos orais e em situações especiais, como primeira linha em pacientes com disfunção renal, ou em tratamento de câncer de próstata não metastático. Existem recomendações do NICE (Reino Unido), Scottish Medicines Consortium (SMC) e o Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) listando o denosumabe e a teriparatida para tratamento de osteoporose grave, desde que critérios de idade, de falha terapêutica e de preço sejam atendidos. O Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), recomenda o uso destas drogas apenas, enquanto não foram encontradas avaliações das mesmas na National Administration of Drugs, Foods and Medical Devices (ANMAT).

A teriparatida, é o um derivado sintético do 1-34 N-terminal do hormônio paratireóideo (PTH), considerado um agente anabólico, indutor de formação de osteoblastos. Sua administração intermitente resulta em aumento na quantidade e atividade dos osteoblastos, causando rápido incremento na massa óssea e melhoria da arquitetura trabecular e cortical. **Necessita de conservação do medicamento sob refrigeração. É a única classe de medicamentos anabólicos atualmente usada no tratamento da**

osteoporose, pois aumenta a formação óssea, em contraste com os outros fármacos existentes. Provoca redução significativa do risco de fraturas vertebrais (RR: 0,35; IC 95% 0,22 a 0,55) e não vertebrais (RR: 0,47; IC 95% 0,25 a 0,88) em mulheres na menopausa com fraturas vertebrais prévias, embora a redução nas de fêmur não tenha sido demonstrada até o momento. Os eventos adversos mais frequentes foram cefaleia, náuseas, cólicas, hipercalcemia, hipercalciúria e risco de osteossarcoma. As Diretrizes Brasileiras para o diagnóstico e tratamento da osteoporose em mulheres na pós-menopausa da SBR recomendam a teriparatida para o tratamento da osteoporose pós-menopausa em mulheres com alto risco de fraturas, com fraturas prévias ou que tenham falhado ou sido intolerantes a outras formas de tratamento e após a fratura atípica pelo uso de bisfosfonatos. Não está indicada para tratamento por períodos superiores a dois anos, devido ao risco de osteossarcoma. Também o documento Brasileiro das Diretrizes Clínicas da Saúde Suplementar recomenda a teriparatida para o tratamento da osteoporose em mulheres pós-menopausa que são de alto risco para fraturas vertebrais e não-vertebrais.

Revisões sistemáticas comparando bifosfonados e denosumabe apontaram que os bifosfonatos são mais eficazes em reduzir os riscos de fraturas e o denosumabe mais eficaz em aumentar a massa óssea, não sendo observadas diferenças entre o tratamento com os bifosfonatos e o denosumabe, quando analisados os eventos adversos. Sabe-se que a DMO é um desfecho intermediário válido para predição de ocorrência de fraturas, a qual foi reportada por todos os estudos para colo femoral e coluna lombar. Quando analisada outras drogas como a teriparatida, foi encontrada evidência clínica escassa sobre denosumabe e teriparatida para indivíduos com osteoporose em falha terapêutica em vigência de tratamento, especialmente para denosumabe. Nos desfechos secundários relacionados à mudança da DMO, denosumabe e teriparatida foram melhores que alendronato e risedronato (aumento da DMO maior que o

comparador em 1,0% a 8,6%) (**baixa qualidade da evidência**) e para **outros desfechos secundários relacionados a fraturas foram similares a alendronato e risedronato. Denosumabe e teriparatida só puderam ser avaliados entre si para os desfechos secundários de DMO (de colo femoral, da coluna lombar e do quadril total), mostrando resultados favoráveis e de significância clínica ao tratamento com teriparatida (aumento da DMO 2,2% a 7,4% maior) (moderada qualidade da evidência). Dessa forma, os achados da evidência apontam para uma melhora na DMO com a teriparatida em comparação ao denosumabe.** Em relação aos **desfechos de segurança, a teriparatida e o denosumabe não parecem aumentar o número de pacientes com eventos adversos graves e não graves comparado a alendronato e risedronato (alta qualidade da evidência).** Na comparação geral o denosumabe mostrou uma diferença significativa na redução de fraturas não vertebrais (RR = 0,86; IC95% 0,74 – 1,00), mas também mostrou significativo aumento nos eventos adversos sérios relacionados à infecção (RR = 1,23; IC95% 1,00 – 1,52). Entretanto quando os resultados foram comparados apenas entre os pacientes que receberam **denosumabe e bifosfonatos os achados foram favoráveis a teriparatida em comparação ao denosumabe e também superiores a risedronato, alendronato e ácido zoledrônico (coluna lombar) e também ao alendronato e ácido zoledrônico (colo femoral).** A superioridade de denosumabe e, especialmente, teriparatida, em termos de eficácia, não implicou em **prejuízos adicionais para paciente, já que para todos os desfechos foi identificada similaridade com os seus comparadores.** Com base nos estudos disponíveis, já que **não demonstra diferenças em relação a eficácia se comparado aos bifosfonatos, a teriparatida é tão segura quanto alendronato, mas em termos de resultados da avaliação de custo-efetividade e utilidade, seu uso parece resultar em benefício clínico pouco significativo na comparação com alendronato e risedronato, mediante incremento grande de custos. Pacientes com novas fraturas vertebrais, os resultados favoreceram a teriparatida em comparação ao risedronato**

(54% de redução do risco relativo) (baixa qualidade da evidência) e foram **inconclusivos na comparação entre a teriparatida e o alendronato** (muito baixa qualidade da evidência). **O denosumabe foi avaliado pelo Plenário da Conitec, em sua 106ª Reunião Ordinária**, realizada no dia 10 de março de 2022, que **deliberou por unanimidade desfavorável a sua incorporação de denosumabe e favorável a incorporação da teriparatida para o tratamento de indivíduos com osteoporose grave e falha terapêutica aos medicamentos disponíveis no SUS**. Para essa recomendação, a Conitec considerou que há substancial incerteza clínica dos benefícios de denosumabe para a população avaliada, além de ser necessário investimento vultoso de recursos financeiros, em uma eventual incorporação. A avaliação da CONITEC demonstrou que há impossibilidade de identificar razão de custo-efetividade incremental de denosumabe, uma vez que não foi identificado modelo robusto que permitisse prever incidência de fraturas a partir da mudança da densidade mineral óssea; impossibilidade de identificar a eficiência dos tratamentos, considerando switch; ausência de ajuste da eficácia em função da idade; valores de utilidade utilizados na avaliação de custo- utilidade são internacionais e para população com osteoporose majoritariamente sem fraturas prevalentes no baseline; estimativas de proporção de utilização de recursos foram obtidas de estudos internacionais pela ausência destes dados para o Brasil.

O romosozumabe é um anticorpo monoclonal humanizado (IgG2) que liga e inibe a esclerostina, estimulando a formação óssea em superfícies ósseas trabeculares e corticais, bem como a atividade osteoblástica, resultando em aumentos de massa óssea trabecular e cortical e em melhorias na massa, estrutura e força óssea. Foi registrado na ANVISA em 2020 e é indicado para o tratamento da osteoporose em mulheres na pós-menopausa com alto risco de fratura, definido como histórico de fratura osteoporótica ou múltiplos fatores de risco para fratura; ou pacientes que falharam ou são intolerantes a outra terapia de osteoporose disponível. A evidência clínica sugere que romosozumabe

reduz o risco de fraturas vertebrais e clínicas quando comparado ao placebo, alendronato e risedronato, além de reduzir o risco de fraturas vertebrais e não vertebrais quando comparado ao raloxifeno. Adicionalmente, o uso de romosozumabe resultou em aumento da DMO quando comparado ao alendronato, à teriparatida e ao placebo. O perfil de segurança e tolerabilidade foi semelhante para todas as comparações avaliadas. Incorporado ao SUS na falha ou intolerância ao uso de bifosfonatos, em mulheres pós menopausa > 70 anos, com risco muito alto de fraturas por fragilidade.

É importante destacar que a tripartida e romosozumabe fazem parte do Grupo 1A de financiamento do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF), ou seja **responsabilidade de financiamento e aquisição centralizadas no Ministério da Saúde e fornecido pelas Secretárias de Saúde dos Estados e do Distrito Federal**, sendo delas a responsabilidade de da programação, armazenamento, distribuição e dispensação. Entretanto, **o Ministério da Saúde ainda não solicitou a programação estadual, primeiro passo para a aquisição.**

Conclusão: trata-se de paciente de **78 anos, idosa frágil, com osteoporose grave e anemia. Apresentada alto risco de fraturas. Uso de bifosfonados, cursou com intolerância aos diversos tipos de bifosfonados devido a doença do refluxo gastroesofágico grave..** Necessita de Denosumabe 60mg, parenteral via subcutâneo, 1 ampola a cada 6 meses, por 2 anos, **para tratamento da osteoporose.**

A osteoporose é uma doença osteometabólica multifatorial, progressiva e silenciosa do esqueleto, de origem primária ou secundária, caracterizada por diminuição da massa óssea, quantificada em DMO e deterioração da micro-arquitetura do tecido ósseo com consequente aumento da fragilidade óssea e susceptibilidade a fraturas. A doença afeta todos os ossos do corpo; entretanto, as fraturas ocorrem mais comumente nas vértebras (espinha dorsal), nos pulsos e no quadril. Também são comuns fraturas osteoporóticas da pélvis, braço e porção

inferior das perna. Estima-se que cerca de 50% das mulheres e 20% dos homens com idade ≥ 50 anos sofrerão uma fratura osteoporótica ao longo da vida. Para os homens, o risco é maior que o de câncer da próstata. Além disso, **fraturas de quadril e de coluna estão associadas a um risco mais alto de morte. Seu tratamento deve ter como meta a prevenção das fraturas e consiste de medidas não medicamentosas e medicamentosas.** As medidas não medicamentosas incluem **abandono do tabaco e álcool; dieta equilibrada com adequada ingestão de hidratos de carbono, gorduras, proteínas, minerais e vitaminas, principalmente o cálcio e vitamina D essenciais para a formação óssea; vida saudável e prática regular de exercícios com carga,** importantes fatores para a obtenção do pico de massa óssea e manutenção da mesma devendo ser mantidos por toda a vida. Atualmente **não existe nenhum tratamento, disponível para osteoporose que possa abolir o risco de 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.

O SUS no **PCDT da Osteoporose e a SBR** além de **citar a importância da suplementação do cálcio e vitamina D** relacionados com a formação e manutenção de massa óssea, **preconiza o uso de medicamentos inscritos na RENAME, como o raloxifeno, calcitriol, carbonato de cálcio, carbonato de cálcio + colecalciferol, calcitonina, estrógenos e os bifosfonados (alendronato, pamidronato e risedronato de sódio), ácido zoledrônico, disponíveis por meio do CBAF CEAR, de competência dos Estados e Municípios.** O ácido zoledrônico e o risedronato são as alternativas para os pacientes que não toleram os bifosfonados orais devido a problemas gastrointestinais como no caso. Também é importante ressaltar que de acordo com o **PCDT da Osteoporose vigente, há recomendação explícita para o tratamento de pessoas com osteoporose grave e que apresentaram falha aos tratamentos preconizados em primeira e segunda linha, que se constituem de agentes inibidores da**

reabsorção óssea, sendo recentemente, teriparatida e romozumabe incorporados para suprir essa lacuna, de acordo com critérios estabelecidos em PCDT.

O denosumabe, é um anticorpo monoclonal humano (isotipoIgG2), desenvolvido pela empresa Amgen Biotecnologia com indicação na bula ANVISA **para tratamento: osteoporose**; perda óssea induzida por tratamento de metástases ósseas, mieloma múltiplo e tumor de células gigantes de osso. Ao contrário do relatado pela médica assistente, pode apresentar os seguintes **efeitos colaterais: fratura femoral atípica, osteonecrose da mandíbula, dor em extremidade, hipocalcemia e catarata**. Revisões sistemáticas comparando bifosfonados e denosumabe apontaram que os bifosfonatos são mais eficazes em reduzir os riscos de fraturas e o denosumabe mais eficaz em aumentar a massa óssea, não sendo observadas diferenças entre o tratamento com os bifosfonatos e o denosumabe, quando analisados os eventos adversos. O denosumabe foi avaliado pelo Plenário da Conitec, em sua 106ª Reunião Ordinária, realizada no dia 10 de março de 2022, que **deliberou por unanimidade desfavorável a sua incorporação de denosumabe e favorável a incorporação da teriparatida para o tratamento de indivíduos com osteoporose grave e falha terapêutica aos medicamentos disponíveis no SUS**. Para essa recomendação, a Conitec considerou que há substancial incerteza clínica dos benefícios de denosumabe para a população avaliada, além de ser necessário investimento vultoso de recursos financeiros, em uma eventual incorporação. A CONITEC demonstrou que há impossibilidade de **identificar razão de custo-efetividade incremental de denosumabe**, uma vez que não foi identificado modelo robusto que permitisse prever incidência de fraturas a partir da mudança da densidade mineral óssea; impossibilidade de identificar a eficiência dos tratamentos, considerando switch; ausência de ajuste da eficácia em função da idade; valores de utilidade utilizados na avaliação de custo- utilidade são internacionais e para população com osteoporose majoritariamente sem fraturas prevalentes no baseline; estimativas de

proporção de utilização de recursos foram obtidas de estudos internacionais pela ausência destes dados para o Brasil.

Quando ao denosumabe, a droga não está incorporada ao SUS e existem outras alternativas terapêuticas disponíveis no SUS, como a teriparatida e mais recentemente o romosozumabe recém incorporados no âmbito do SUS, mas para mulheres com osteoporose na pós menopausa, a partir de 70 anos, que apresentam risco muito alto de fratura por fragilidade e que falharam (2 ou mais fraturas) com o padrão de tratamento medicamentoso. Definido como falha terapêutica: ocorrência de ao menos duas fraturas durante o tratamento com medicamento ativo. Pacientes de risco muito alto: aquelas com um ou mais dos seguintes fatores: fratura nos últimos 12 meses, múltiplas fraturas, fraturas durante tratamento, fraturas em uso de medicamento que altera o metabolismo ósseo, T-score<-3,0 e alto risco de fratura do FRAX. Vale ressaltar que o caso em tela não preenche todos os pre requisitos para o uso destas drogas já:

- que não tem mais de 70 anos;
- não há relato para se enquadrar na falha terapêutica: (2 ou mais fraturas) com o padrão de tratamento medicamentoso.

Apresenta apenas o risco muito alto de fratura por fragilidade, traduzido pelo T escore L1-L4 de -4,6. (T-score<-3,0 e alto risco de fratura do FRAX).

Ainda é importante destacar que a tripartida e romosozumabe fazem parte do Grupo 1A de financiamento do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF), ou seja responsabilidade de financiamento e aquisição centralizadas no Ministério da Saúde e fornecido pelas Secretárias de Saúde dos Estados e do Distrito Federal, sendo delas a responsabilidade de da programação, armazenamento, distribuição e dispensação. Entretanto, o Ministério da Saúde ainda não solicitou a programação estadual, primeiro passo para a aquisição.

IV - REFERÊNCIAS:

1. Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria SAS/MS nº 451, de 18 de Junho de 2014. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Osteoporose. Brasília, 2014. 22p. Disponível em: <http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2014/abril/02/pcdt-osteoporose-2014.pdf>.
2. Radominski SC, Bernardo W, Paula AP, Albergariad BH, Moreira C, Fernandes CE, Castro CHM, Zerbini CAF, Domiciano DS, Mendonça LMC, Pompei LM, Bezerra MC, Loures MAR, Wender MCO, Lazaretti-Castro M, Pereira RMR, Maeda SS, Szejnfeld VL, Borba VZC. Diretrizes Brasileiras para o diagnóstico e tratamento da osteoporose em mulheres na pós-menopausa. **Rev. Bras. Reumatol.** 2017; 57(S2): S452-66. Disponível em: http://www.scielo.br/pdf/rbr/v57s2/pt_0482-5004-rbr-57-s2-s452.pdf.
3. Khajuria DK, Razdan R, Mahapatra DR. Medicamentos para o tratamento da osteoporose: revisão. **Rev Bras Reumatol** 2011;51(4):365-8. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rbr/v51n4/v51n4a08.pdf>.
4. Cairesa ELP, Bezerra MC, Junqueira AFTA, Fontenele SMA, Andrade SCA, Brasil d'Alva C. Tratamento da osteoporose pós-menopáusia: um algoritmo baseado na literatura para uso no sistema público de saúde. **Rev Bras Reumatol** 2017;57(3):254-63. Disponível em: http://www.scielo.br/pdf/rbr/v57n3/pt_0482-5004-rbr-57-03-0254.pdf.
5. Secretaria do Estado de Saúde do Mato. Comissão Permanente de Farmácia e Terapêutica do Estado de Mato Grosso. **Parecer técnico 01/2015**. Eficácia e segurança no tratamento da osteoporose em mulheres na pós menopausa utilizando-se de novos fármacos em comparação com aqueles já disponíveis no Mato Grosso, 2015. 53p. Disponível em: www.saude.mt.gov.br/arquivo/4910.
6. Bersusa AAS. Teriparatida (Hormônio da paratireóide recombinante humano - rc PTH 1-34) no tratamento da osteoporose em mulheres pós-menopausa atendidas pelo Sistema Único de Saúde - SUS. **Trabalho de conclusão do Curso de Avaliação de Tecnologias em Saúde MS/HAOC/IECS**. São Paulo, Janeiro de 2012. 46p. Disponível em:

http://www.saude.sp.gov.br/resources/instituto-de-saude/homepage/nucleos/nucleo-de-analise-e-projetos-de-avaliacao-de-tecnologias-de-saude/ptc_teriparatida_jan2012.pdf.

7. Instituto de Saúde. **Parecer técnico científico** / Coordenação de Sonia Isoyama Venancio. Denosumabe para tratamento de osteoporose pós-menopausa. São Paulo, 2015. 38p. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Protocolos/Osteoporose.pdf>.

8. Trevisani VFM, Riera R, Imoto AM, Saconato H, Atallah AN. Teriparatide (recombinant human parathyroid hormone 1-34) in postmenopausal women with osteoporosis: systematic review. **Sao Paulo Med J.** 2008;126(5): 279-84. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/spmj/v126n5/07.pdf>.

9. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias em Saúde. Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias do SUS - CONITEC. Relatório de Recomendação nº 742 Junho de 2022. Denosumabe e teriparatida para o tratamento de indivíduos com osteoporose grave e falha terapêutica aos medicamentos disponíveis no Sistema Único de Saúde. Brasília, 2022. Disponível em: http://antigo-conitec.saude.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2022/20220722_Relatorio_Denosumabe_Teriparatida_Osteoporose_742_2022-1.pdf

10. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos. Portaria SCTIE/MS no 61, de 19 de julho de 2022. Decisão de incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o ácido zoledrônico para o tratamento de pacientes com osteoporose com intolerância ou dificuldades de deglutição dos bisfosfonatos orais, conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde. Brasília 19/06/2022. Disponível em: <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/portaria-sctie/ms-n-61-de-19-de-julho-de-2022-417022533>

11. Ministério da Saúde. Coordenação de Incorporação de Tecnologias

Consulta Pública Conitec/SCTIE nº 06/2023 Relatório de Recomendação PCDT - Osteoporose. Brasília, Março de 2023. Disponível em: <https://www.gov.br/participamaisbrasil/consulta-publica-conitec-sctie-n-06-2023-pcdt-osteoporose>.

12. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias em Saúde Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias do SUS - CONITEC. Relatório de recomendação nº 788 Novembro de 2022. Romosozumabe para o tratamento da osteoporose grave em mulheres na pós-menopausa, acima de 70 anos, em falha terapêutica ao padrão de tratamento atualmente disponível no SUS e em muito alto risco de fratura por fragilidade. Brasília, 2022. 97p. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2022/20221206_relatorio_romosozumabe_osteoporose_grave_falha.pdf

13. Coimbra IB, Pastor EH, Greve JMD, Puccinelli MLC, Fuller R, Cavalcanti FS, Maciel FMB, Honda E. Projeto Diretrizes-Osteoartrite(artrose): Tratamento. Sociedade Brasileira de Reumatologia, 2003. Disponível em: http://www.projetediretrizes.org.br/projeto_diretrizes//077.pdf.

14. Bruyère O, Cooper C, Pelletier JP, Maheu E, Rannou F, Branco J, Brandi ML, Kanis JA, Altman RD, Hochberg MC, Martel-Pelletier J, Reginster, JY. A consensus statement on the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) algorithm for the management of knee osteoarthritis -From evidence-based medicine to the real-life setting. **Seminars in Arthritis and Rheumatism**. 2016;45:S3–S11. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2015.11.010> 0049-0172/&2015T.

15. Lovato FH, Mateussi MV, Martimbianco ALC, Riera R. Evidências de revisões sistemáticas Cochrane sobre tratamento da osteoartrite. **Diagn Tratamento**. 2016;21(3):134-41. Disponível em: <http://docs.bvsalud.org/biblio>

ref/2016/08/1377/ rdt_v21n3_134-141.pdf.

16. Secretaria de Estado do Mato Grosso. Comissão Permanente de Farmácia e Terapêutica do Mato Grosso. Protocolo de Utilização da Teriparatida em Osteoporose Grave. Mato Grosso, 2015. 13p. Disponível em: [file:///C:/Users/F0263285/Documents/protocolo-de-utilizacao-da-teriparatida-em-osteopo-\[521-190 318-SES-MT\].pdf](file:///C:/Users/F0263285/Documents/protocolo-de-utilizacao-da-teriparatida-em-osteopo-[521-190 318-SES-MT].pdf).

V - DATA:

08/11/2024 NATJUS - TJMG