

Data: 16/05/2014

NTRR 89/14

Medicamento	X
Material	
Procedimento	
Cobertura	

**Solicitante: Dr Emerson de Oliveira Corrêa
 Juiz de Direito da Comarca de Campo Belo/ MG**

Número do processo: 0094827-67.2013.8.13.0112

TEMA: Denosumabe (Prolia®) no tratamento da osteoporose + pregabalina (Lyrica®) para tratamento de fibromialgia

Sumário

1. RESUMO EXECUTIVO.....	2
1.1 Recomendação.....	2
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	6
2.5. Disponibilidade no SUS.....	6
2.5.1. Existe diretriz de utilização no SUS?	6
3. RESULTADOS DA REVISÃO DA LITERATURA.....	7
4. DISCUSSÃO	9
5. CONCLUSÃO	10

1. RESUMO EXECUTIVO

Determino à Secretaria do Juízo que encaminhe ao NATS cópia dos documentos de fls. 02/26, com urgência...

Emerson de Oliveira Corrêa

Juiz de Direito Cooperador da 2ª Vara Cível.

Relatório médico apresentado:

Trata-se de paciente de 68 anos, portadora de osteoporose confirmada à densitometria e fibromialgia necessitando uso contínuo de Lyrica e Prolia.

Segundo o médico assistente, a paciente é portadora também de alterações gastrointestinais – gastrite e hérnia de hiato, que a impedem de usar alendronato + cálcio + vitamina D3. Indicado o uso de denosumabe (Prolia®) para prevenção de fratura patológica.

Há ainda laudos de endoscopia digestiva de 14/02/2012 com diagnóstico de hérnia hiatal média e pangastrite enantematosa leve.

Densitometria de coluna lombar mostrando T=-2,5 e de colo de fêmur T=-1,5. Pelos critérios de análise da OMS, a paciente apresenta osteopenia em colo de fêmur e osteoporose em coluna lombar.

1.1 RECOMENDAÇÃO

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 paciente em questão apresenta osteoporose e distúrbio no aparelho gastrointestinal – hérnia hiatal, sem evidências de doença de refluxo, e gastrite. A gastrite deve ser tratada e não contraindicaria o uso do **alendronato** – **primeira escolha** para prevenção de fraturas em paciente osteoporótico.

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.

Quanto ao tratamento da fibromialgia, há várias medicações disponíveis no SUS, no mínimo tão eficazes quanto a pregabalina; dentre elas a gabapentina.

Sugerem-se alternativas disponíveis no SUS para o manejo da osteoporose, previstas no Protocolo para tratamento de Osteoporose do Ministério da Saúde.

Sugerem-se alternativas disponíveis no SUS para tratamento da fibromialgia, previstas no Protocolo para Tratamento da Dor Crônica.

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.

Os pacientes com dor difusa crônica do tipo **fibromialgia** têm o processamento da dor alterado (sensibilização central). É como se os estímulos dolorosos se autogerassem devido a alterações moleculares nos nervos que manejam a dor ao nível do sistema nervoso central. Mesmo que a pessoa não tenha uma lesão detectável, a mesma passa a sentir dor espontaneamente, tem sensibilidade aumentada à pressão, pode ter distúrbio do sono e fadiga constante. Não existe tratamento curativo para fibromialgia.

2.2. PERGUNTA CLÍNICA ESTRUTURADA.

População: Paciente de osteoporose e fibromialgia, sem relato de fraturas prévias, com distúrbio gastrointestinal (gastrite).

Intervenção: Denosumabe (Prolia®) e pregabalina (Lyrica®)

Comparação:

- ✓ Para tratamento da osteoporose- Bifosfonados (alendronato, risedronato, pamidronato), raloxifeno, calcitonina e complementação com cálcio e vitamina D.
- ✓ Para tratamento da fibromialgia: gabapentina ou outros analgésicos

Desfecho: prevenção de fraturas e melhora da dor crônica.

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.

Nome químico do medicamento: pregabalina

Nome comercial: Lyrica®

Fabricante: Pfizer LTDA

Registro na ANVISA e Indicações e contraindicações de bula

Registro na ANVISA: 1.0216.0155

INDICAÇÃO DE BULA

Tratamento da dor neuropática (dor devido à lesão e/ou mau funcionamento dos nervos e/ou do sistema nervoso) em adultos; como terapia adjunta das crises epiléticas parciais (convulsões), com ou sem generalização secundária, em pacientes a partir de 12 anos de idade; tratamento do Transtorno de Ansiedade Generalizada (TAG) em adultos; controle de fibromialgia (doença caracterizada por dor crônica em várias partes do corpo, cansaço e alterações do sono).

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.

PREGABALINA (LYRICA®) caixa com 28 capsulas R\$ 119,15 (tratamento mensal)

2.5. DISPONIBILIDADE NO SUS

Não para ambos os medicamentos solicitados

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 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.

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>

Para tratamento da fibromialgia, existe um **Protocolo e Diretrizes Clínicas para Tratamento da Dor Crônica^d**, no qual está contemplado o tratamento da doença.

Pregabalina (Lyrica®) é possivelmente menos eficaz do que a **amitriptilina^{e,f}**. Tendo em conta o seu preço e a falta de experiência clínica, o uso de pregabalina como primeira linha de escolha não é recomendado.

Esse medicamento **não está incluído** na lista de Assistência Farmacêutica do SUS.

Para o tratamento da dor crônica (CID10: R52.1, R52.2), o SUS oferece medicamentos analgésicos (dipirona sódica e paracetamol), anti-inflamatórios (ácido acetilsalicílico, ibuprofeno, dexametasona, prednisona e fosfato sódico de prednisolona), antidepressivos (**cloridrato de amitriptilina**, nortriptilina, clomipramina e fluoxetina) e antiepiléticos (ácido valpróico, fenitoina, fenobarbital e carbamazepina), por meio do Componente Básico da Assistência Farmacêutica, que é a primeira linha de cuidado medicamentoso do sistema. Esse Componente é regulamentado pela Portaria GM/MS nº4.217 de 28 de dezembro de 2010. Segundo tal norma, editada em consenso por todos os entes políticos da federação, cabe à União, aos Estados e aos Municípios o financiamento conjunto dos medicamentos fornecidos pelo referido componente, cabendo exclusivamente ao Município a aquisição e dispensação destes medicamentos.

3. RESULTADOS DA REVISÃO DA LITERATURA

Denosumabe (Prolia®)

^d BRASIL, Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, PORTARIA Nº 1.083, DE 2 DE OUTUBRO DE 2012, disponível em http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2012/prt1083_02_10_2012.html

^e 6 Biegstraaten M, van Schaik IN. [Pregabalin in the treatment of neuropathic pain]. Ned Tijdschr Geneesk. 2007 Jul 14;151(28):1561-5

^f Watson CP, Gilron I, Sawynok J. A qualitative systematic review of head-to-head randomized controlled trials of oral analgesics in neuropathic pain. Pain Research and Management 2010; 15(3): 147-157

Há apenas um estudo randomizado controlado^g, 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 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^h entre o denosumabe e o alendronatoⁱ 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

g 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.

^h 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.

ⁱ 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.

ibandronato 5,4%, significativamente mais frequente no grupo denosumabe (p=0,046).^j

Pregabalina (Lyrica®)

Não há tratamento curativo para a fibromialgia. O paciente e a sua família precisam entender a origem da dor e aprender a lidar com a mesma. A terapia farmacológica compreende o uso de analgésicos, antidepressivos e algumas drogas antiepiléticas.

Em comparação ao placebo, a pregabalina mostrou-se mais efetiva em diminuir 30% da dor, mas à custa de mais efeitos adversos (sonolência, tonteira, boca seca, ganho de peso, edema periférico).^k

A comparação com gabapentina, mostrou resultados promissores com o uso da pregabalina, mas à custa de importantes efeitos adversos. Os autores da pesquisa concluíram que são precisos mais estudos comparando essa medicação com outras medicações usuais no tratamento da fibromialgia e avaliando o impacto da mesma na qualidade de vida dos pacientes.^l

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.

^j 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

^k BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE, SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE, PORTARIA Nº 1.083, DE 2 DE OUTUBRO DE 2012, DISPONÍVEL EM http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2012/prt1083_02_10_2012.html

^l Tzellos TG, Toulis KA, Goulis DG, Papazisis G, Zampeli VA, Vafkari A, Kouvelas D-Gabapentin and pregabalin in the treatment of fibromyalgia: a systematic review and a meta-analysis. *J Clin Pharm Ther.* 2010 Dec;35(6):639-56.

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.

Da mesma forma, existem dúvidas quanto à superioridade terapêutica da pregabalina no tratamento da dor crônica em relação a outras medicações disponíveis no mercado.

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 paciente em questão apresenta osteoporose e distúrbio no aparelho gastrointestinal – hérnia hiatal, sem evidências de doença de refluxo, e gastrite. A gastrite deve ser tratada e não contraindicaria o uso do **alendronato – primeira escolha** para prevenção de fraturas em paciente osteoporótico.

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.

Quanto ao tratamento da fibromialgia, há várias medicações disponíveis no SUS, no mínimo tão eficazes quanto a pregabalina; dentre elas a gabapentina.

Sugerem-se alternativas disponíveis no SUS para o manejo da osteoporose, previstas no Protocolo para tratamento de Osteoporose do Ministério da Saúde.

Sugerem-se alternativas disponíveis no SUS para tratamento da fibromialgia, previstas no Protocolo para Tratamento da Dor Crônica.