

NOTA TÉCNICA

IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO

CÂMARA/VARA: 9ª Unidade Jurisdicional Cível, 27 JD, JESP BH

COMARCA: Belo Horizonte

I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:

NÚMERO DA SOLICITAÇÃO: 2026.0009435

IDADE: 70 anos

Sexo: Feminino

DOENÇA(S) INFORMADA(S): CID 10: M81

PEDIDO DA AÇÃO: Medicamento: Denosumabe

FINALIDADE / INDICAÇÃO: Osteoporose.

REGISTRO NO CONSELHO PROFISSIONAL: CRMMG 8.247, 32.513

II – PERGUNTAS DO JUÍZO:

1. O medicamento pleiteado possui registro sanitário ativo na Anvisa? Em caso positivo, para qual indicação terapêutica específica?
2. O fármaco requerido é recomendado por diretrizes clínicas baseadas em evidências ou por sociedades médicas reconhecidas para o tratamento da osteoporose (CID M81.0)?
3. Há evidências científicas robustas (ensaios clínicos randomizados, revisões sistemáticas ou metanálises) que demonstrem a eficácia e segurança do medicamento pleiteado para o caso específico da autora?
4. Existem alternativas terapêuticas incorporadas ao rol da ANS aptas a tratar o quadro clínico da autora? Em caso positivo, quais são?
5. A parte autora já utilizou as alternativas terapêuticas previstas no rol da ANS? Em caso afirmativo, houve falha terapêutica, contraindicação formal ou intolerância devidamente comprovada?
6. O medicamento pleiteado é imprescindível ao tratamento do caso concreto ou constitui mera opção terapêutica dentre outras disponíveis?
7. A não utilização do fármaco requerido implica risco concreto de agravamento significativo do quadro clínico, ocorrência de fraturas ou dano irreversível à saúde da autora?
8. O tratamento solicitado possui caráter experimental ou “off-label”?

9. À luz da medicina baseada em evidências, é possível afirmar que inexistem substitutos terapêuticos eficazes já incorporados ao rol da ANS para o caso específico da autora?

10. É possível afirmar que há comprovação científica suficiente da eficácia do medicamento pleiteado para a situação clínica apresentada?

11. Considerando os critérios fixados pelo Supremo Tribunal Federal na ADI 7.265, é possível concluir, no caso concreto, pela presença cumulativa de: (a) comprovação científica da eficácia; (b) inexistência de substituto terapêutico eficaz incorporado ao rol; e (c) adequação da indicação médica ao quadro clínico da autora?

12. O fármaco possui registro na Anvisa? O medicamento pleiteado já foi submetido à análise da Agência Nacional de Saúde Suplementar para fins de incorporação ao rol de procedimentos e eventos em saúde? Em caso afirmativo, houve indeferimento expresso? Para instrução processual.

III – CONSIDERAÇÕES/RESPOSTAS:

Conforme documentos médicos datados de 17/06/2025 trata-se de **paciente de 70 anos com osteoporose diagnóstico confirmado por densitometria óssea. Apresentando osteopenia avançada em 2016, evoluindo com perda óssea em 2024 (variação de -10,2%) para osteoporose. Densitometria em 12/07/2021 T-score de fêmur -2.5, sem melhora até último estudo de 11/12/2024 (variação de 0,3%). Intolerância digestiva a alendronato de sódio, e similares. Necessita de Prolia (denosumabe) 60mg, 1 ampola a cada 6 meses, uso previsto por 3 anos, sendo advertida sobre riscos de reações alérgicas.**

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 FRAX®**— *Fracture Risk Assessment Tool* 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 consumo excessivo de álcool. Entende-se que há **risco aumentado para fratura osteoporótica quando apresentar qualquer uma das seguintes características: fraturas por fragilidade, na ausência de outras doenças ósseas metabólicas, mesmo com uma DMO normal; T-escore $\leq -2,5$ DP na coluna lombar**

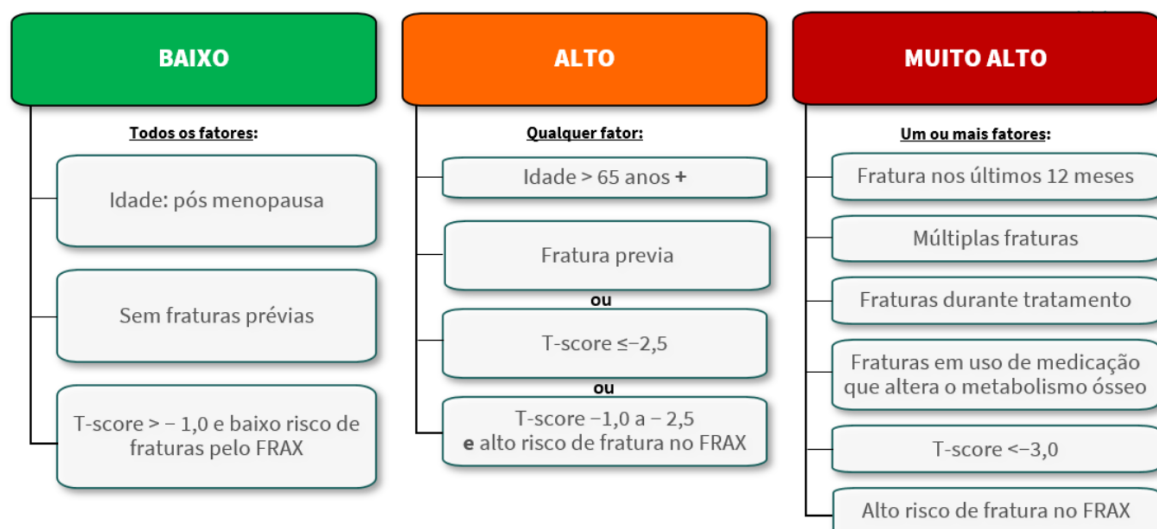
(ântero-posterior), **colo femoral, quadril total ou 1/3 médio do rádio (33%), mesmo na ausência de uma fratura prevalente. A DMO** (expressa em g/cm²) do paciente **é comparada a de indivíduos adultos jovens saudáveis do mesmo sexo, obtendo-se assim o T-score. A diferença entre a DMO do paciente e a 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.

Classificação	DMO	T-score
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	≤2,5 DP de uma mulher adulta jovem da população de referência	T-score em -2,5 ou abaixo
Osteoporose estabelecida ou grave	≤2,5 DP de uma mulher adulta jovem da população de referência, com fraturas	T-score em -2,5 ou abaixo com uma ou mais fraturas

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

Classificação da OMS de acordo com a DMO.

Quando o diagnóstico é realizado inicialmente por esse critério, mesmo que as densitometrias ósseas subsequentes mostrem resultados de T-escore $\geq -2,5$ DP, o diagnóstico de osteoporose se manterá; **T-escore entre -1,0 e -2,49 (osteopenia) DP associado a aumento de risco de fratura usando FRAX®. O FRAX® utiliza informações de DMO (não essencial), idade, sexo, histórico de fratura, uso de corticosteroides, índice de massa corporal, histórico de pais com fratura de quadril, tabagismo, ingestão de álcool, artrite reumatoide e outras condições secundárias atribuídas a perda óssea. Tal ferramenta divide as pacientes na pós-menopausa em baixo, alto e muito alto risco e 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, porém esta última não podendo ser uma fratura recente (menor que 2 anos).**



Estratificação de risco de fraturas de pacientes com osteoporose pós menopausa. Adaptado

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 em indivíduos 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,

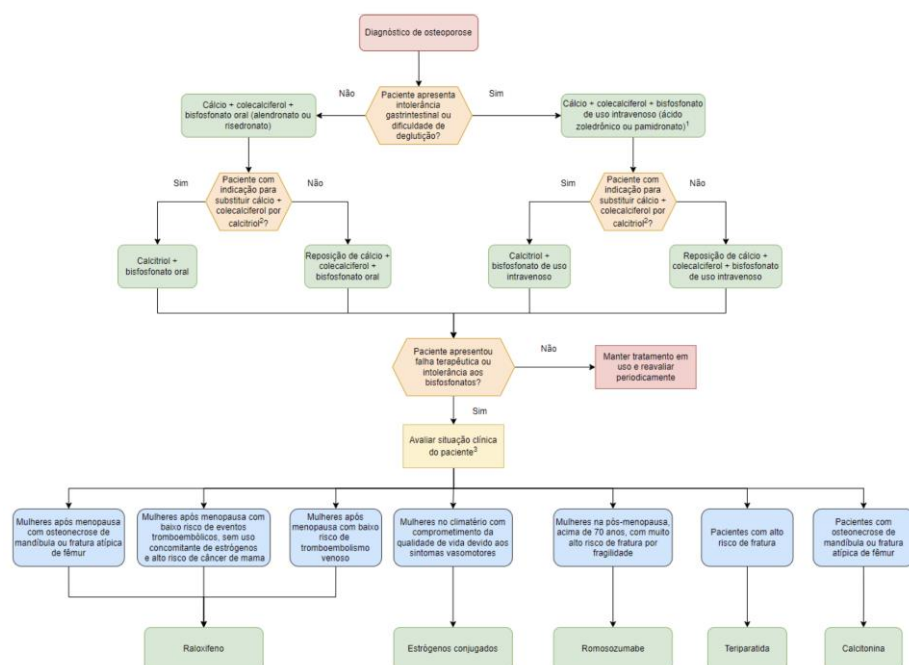
classificam o idoso como caidor, demandando cuidados preventivos.

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 bisfosfonatos (alendronato, pamidronato, risedronato e ibandronato)**. No SUS o PCDT recomenda no **tratamento medicamentoso, suplementação de cálcio e vitamina D como tratamento padrão para prevenção de fraturas**. Na primeira linha de tratamento, recomenda-se o uso de bisfosfonatos orais (alendronato e risedronato de sódio) por cinco anos, podendo ser estendido para mais cinco em caso de piora da massa óssea identificada em DMO após início do tratamento ou de T-score inferior a -3,5. O pamidronato dissódico é o único bisfosfonatonato injetável recomendado no PCDT para pacientes que apresentam algum tipo de intolerância a bifosfonatos orais. Como segunda linha, o PCDT recomenda considerar **romosozumabe**, raloxifeno, calcitonina ou estrógenos conjugados em caso de intolerância ou falha terapêutica aos bifosfonatos, conforme **novo fluxograma** (abaixo), já que a teriparatida foi retirada posteriormente do PCDT.



Na saúde suplementar, a Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) define a **cobertura obrigatória de medicamentos para osteoporose pelo Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde da ANS** conforme

Diretrizes de Utilização (DUT). Os planos de saúde são **obrigados a cobrir terapias** administradas de forma **injetável (ambulatorial ou hospitalar)** como **ácido zoledrônico, romosozumabe**, enquanto os medicamentos de uso oral domiciliar geralmente ficam de fora da cobertura obrigatória e devem ser **adquiridos pelo paciente ou solicitados no SUS** como **bifosfonatos, raloxifene e teriparatida**. O ácido zoledrônico para o tratamento de pacientes com doença de Paget e para pacientes com osteoporose com intolerância ou dificuldade de deglutição dos bisfosfonatos orais. O Romosozumabe tem cobertura pela ANS conforme DUT em mulheres com osteoporose grave na pós-menopausa, em falha ao tratamento medicamentoso. O denosumabe não constam nas DUT da ANS e não tem cobertura obrigatória pelos planos de Saúde.

A diretriz de 2017 da Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR), para tratamento da osteoporose, **reforça este protocolo e indica os bifosfonatos**, 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 **bisfosfonatos 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** nas quais o risco cai em 40%-60%. Os efeitos adversos gastrointestinais observados com o uso dos bisfosfonatos orais são similares e não diferem em incidência do grupo placebo. A escolha de alendronato ou risedronato 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 esofageanas e gastrointestinais graves. Nessa situação o SUS oferece, como alternativa, a forma injetável: o pamidronato. É importante considerar a indicação do alendronato em paciente com histórico de fraturas osteoporóticas prévias, especialmente em sítios ósseos principais. Nesses pacientes o uso do alendronato 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 antifratura. Existem poucos dados sobre a transição do uso de biosfonatos para outras drogas em pacientes com necessidade de manutenção do tratamento após curso prolongado com alendronato. Supõe-se que na situação de manutenção de tratamento, a mudança para outro fármaco antirreabsortivo pode não oferecer benefício adicional. 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. Entretanto para ser considerado refratário ao uso de alendronato é necessário excluir a presença de causas ocultas de osteoporose secundárias assim como a existência de adesão inadequada ao tratamento. Considerando a ampla variação na qualidade das formulações à base de bifosfonatos disponíveis, bem como a baixa adesão ao tratamento, os níveis séricos de CTx podem ajudar a identificar pacientes com elevada remodelação óssea, em quem os bifosfonatos não exercem seus efeitos. O uso da medição de marcadores da remodelação óssea (MRO) no manejo de primeira linha da osteoporose, não é recomendado pela maior parte das diretrizes de prática clínica.

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, medicamentos disponíveis no SUS. Entretanto, há incerteza se os benefícios identificados para população em tratamento de 1ª linha, principal população incluída nos estudos, são sustentados em população com osteoporose grave e falha terapêutica em vigência de tratamento, e se a escolha, por estas opções terapêuticas, pode valer a pena e ser viável economicamente ao SUS.

O denosumabe, é um anticorpo monoclonal humano (isotipoIgG2), desenvolvido pela empresa Amgen Biotecnologia **registrado na 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. **Não é metabolizado nem excretado pelo rim, não é dialisável, e os estudos indicam que sua dose não precisa de ajuste em**

pacientes com doença renal crônica (DRC), sendo seu uso considerado seguro e eficaz na DRC mesmo nos estágios 4 e 5. 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 bifosfonatos 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).

Revisões sistemáticas comparando bifosfonatos 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). 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 maiores de 70 anos, com risco muito alto de fraturas por fragilidade. No SUS o denosumabe foi avaliado pelo Plenário da Conitec, que deliberou por unanimidade desfavorável a sua incorporação e favorável a incorporação do romosozumabe para o tratamento de indivíduos com osteoporose grave e falha terapêutica aos medicamentos disponíveis no SUS. 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 eventual incorporação. A CONITEC demonstrou que há impossibilidade de identificar razão de custo-efetividade incremental de denosumabe, pois não foi identificado modelo robusto que permitisse prever incidência de fraturas a partir da mudança da densidade mineral óssea; há impossibilidade de identificar a eficiência dos tratamentos, considerando switch; ausência de ajuste da eficácia em função da idade; os valores de utilidade da avaliação de custo-utilidade são internacionais para população com osteoporose majoritariamente sem fraturas prevalentes

no baseline; as estimativas de proporção de utilização de recursos foram obtidas de estudos internacionais pela ausência destes dados no Brasil.

Como alternativa o romosozumabe, 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 Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) em 2020 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. Não deve ser iniciado em pacientes que sofreram IAM ou derrame no ano anterior. Paciente que apresentar uma fratura atípica do fêmur também deve ser avaliado com relação a sintomas e sinais de fratura no membro contralateral. A interrupção do tratamento com romosozumabe deve ser considerada, de acordo com a avaliação de risco-benefício individual. Em 2022, a Conitec, após consulta pública a sociedade recomendou a incorporação no âmbito do SUS, do romosozumabe para mulheres com osteoporose na pós menopausa, a partir de 70 anos, que apresentam risco muito alto de fratura por fragilidade e que falharam (apresentaram 2 ou mais fraturas) com o padrão de tratamento medicamentoso. Considerou-se para esta incorporação além dos dados já apresentados, a eficácia do medicamento quando comparado às opções disponíveis no SUS; à comodidade posológica quando comparado à teriparatida; às necessidades médicas não atendidas desse grupo de pacientes; ao seu alto custo e dificuldade de acesso; à potencial economia de recursos com a prevenção de fraturas; e à economia de recursos quando comparado à teriparatida, pois a empresa Eli Lilly reforçou seu compromisso em manter o preço proposto para incorporação apresentado na avaliação da teriparatida e a

empresa Amgen esclareceu os pontos questionados em consulta pública e apresentou nova proposta de preço. Com os preços propostos, a análise de custo-minimização resultaria em economia com o uso de romosozumabe comparado à teriparatida.

Conclusão: trata-se de **paciente de 70 anos com osteoporose diagnóstico confirmado por densitometria óssea**. Apresentando **osteopenia avançada em 2016, evoluindo com perda óssea em 2024** (variação de -10,2%) para osteoporose. Densitometria em 12/07/2021 T-score de fêmur -2.5, sem melhora até último estudo de 11/12/2024 (variação de 0,3%). Intolerância digestiva a alendronato de sódio, e similares. Necessita de Prolia (denosumabe) 60mg, 1 ampola a cada 6 meses, uso previsto por 3 anos, sendo advertida sobre riscos de reações alérgicas.

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; porém, as fraturas ocorrem mais comumente nas vértebras (espinha dorsal), pulsos e quadril. Também são comuns na pélvis, braço e porção inferior das perna. Estima-se que 50% das mulheres e 20% dos homens com idade ≥ 50 anos sofrerão uma fratura osteoporótica ao longo da vida. 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 Ostoporose 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 bisfonatos (alendronato, pamidronato e risedronato de sódio), disponíveis nos CBAF CEAF, de competência dos Estados e Municípios. Efeitos adversos gastrointestinais com as formulações orais dos bifosfonatos indicam sua restrição ou contra-indicação nas doenças gastrointestinais e esofageanas graves, existindo, como alternativa, a forma injetável: o pamidronato e ácido zoledrônico. De acordo com o PCDT da Osteoporose vigente, não há recomendação explícita para o tratamento de pessoas não idosas, com osteoporose grave e que apresentaram falha aos tratamentos preconizados em primeira e segunda linha, que se constituem de agentes inibidores da reabsorção óssea. A recente incorporação da teriparatida para suprir essa lacuna, foi revogada posteriormente. Em 2022, a Conitec, recomendou a incorporação, do romosozumabe para mulheres na pós menopausa, a partir de 70 anos, com osteoporose e risco muito alto de fratura por fragilidade e que falharam (apresentaram 2 ou mais fraturas) durante o tratamento medicamentoso padrão, não estando esta paciente dentro das especificações deste PCDT ou seja presença de fraturas ou falha/intolerância evidente ao tratamento padrão.**

O denosumabe, é um anticorpo monoclonal humano (isotipoIgG2), desenvolvido pela empresa Amgen Biotecnologia registrado na Anvisa para tratamento: osteoporose; perda óssea induzida por tratamento de metástases

ósseas, mieloma múltiplo e tumor de células gigantes de osso. **Não é metabolizado nem excretado pelo rim, não é dialisável, e os estudos indicam que sua dose não precisa de ajuste em pacientes com DRC, sendo seu uso considerado seguro e eficaz na DRC estágios 4 e 5. Pode apresentar os seguintes efeitos colaterais: fratura femoral atípica, osteonecrose da mandíbula, dor em extremidade, hipocalcemia e catarata. Revisões sistemáticas comparando bifosfonatos 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. 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).** 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. O denosumabe foi avaliado pelo Plenário da Conitec, que deliberou por unanimidade desfavorável a sua incorporação e favorável a incorporação do romosozumabe 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 DMO; 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 no Brasil.

Na saúde suplementar, a ANS define a cobertura obrigatória de medicamentos para osteoporose pelo Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde da ANS. Os planos de saúde são obrigados a cobrir terapias administradas de forma injetável (ambulatorial ou hospitalar) como ácido zoledrônico, romosozumabe, enquanto os medicamentos de uso oral domiciliar geralmente ficam de fora da cobertura obrigatória e devem ser adquiridos pelo paciente ou solicitados no SUS como os bifosfonatos, raloxifene e teriparatida. O ácido zoledrônico para o tratamento de pacientes com doença de Paget e para pacientes com osteoporose com intolerância ou dificuldade de deglutição dos bisfosfonatos orais. O Romosozumabe é disponibilizado pela ANS conforme DUT em mulheres com osteoporose grave na pós-menopausa, em falha ao tratamento medicamentoso. O denosumabe não constam nas DUT da ANS e não tem cobertura obrigatória pelos planos de Saúde.

O tratamento requerido é eletivo, crônico, ambulatorial, sem caráter de urgência e emergência, indicado em casos de intolerância ou refratariedade ao uso de bifosfonatos e de ocorrência de fraturas, ou de piora/não melhora da densitometrias mesmo com uso bifosfonato o

que não ocorreu no caso. Não há relato ou provas de falha, contra-indicação a tentativa do uso das medicações de primeira linha de tratamento como os bifosfonatos. Também não há menção ao uso de ácido zoledrônico, a alternativa parenteral para uso em caso de intolerância oral aos bifosfonatos, que está disponível na saúde Suplementar. Ainda é importante destacar que a paciente não apresenta comprovação para se enquadrar em critérios de risco de osteoporose de alto risco, refratariedade ou falha da terapêutica bifosfonatos e tão pouco aos critérios para troca de classe de medicamentos ou de uso de outras drogas diferentes das de primeira linha como ácido zoledrônico.

Questionários:

1. O medicamento pleiteado possui registro sanitário ativo na Anvisa? Sim
Em caso positivo, para qual indicação terapêutica específica? Osteoporose
2. O fármaco requerido é recomendado por diretrizes clínicas baseadas em evidências ou por sociedades médicas reconhecidas para o tratamento da osteoporose (CID M81.0)? **Sim.**
3. Há evidências científicas robustas (ensaios clínicos randomizados, revisões sistemáticas ou metanálises) que demonstrem a eficácia e segurança do medicamento pleiteado para o caso específico da autora? **Há evidências robustas que demonstrem a eficácia e segurança do medicamento pleiteado para uso na osteoporose, entretanto no caso em tela não é a droga de primeira.**
4. Existem alternativas terapêuticas incorporadas ao rol da ANS aptas a tratar o quadro clínico da autora? **Sim.** Em caso positivo, quais são? **Ácido zoledrônico primeira alternativa.**
5. A parte autora já utilizou as alternativas terapêuticas previstas no rol da ANS? **Não.** Em caso afirmativo, houve falha terapêutica, contraindicação formal ou intolerância devidamente comprovada? **Não foram testados.**
6. O medicamento pleiteado é imprescindível ao tratamento do caso concreto ou constitui mera opção terapêutica dentre outras disponíveis? **Não é imprescindível ao tratamento do caso concreto e constitui mera opção**

terapêutica dentre outras disponíveis.

7. A não utilização do fármaco requerido implica risco concreto de agravamento significativo do quadro clínico, ocorrência de fraturas ou dano irreversível à saúde da autora? **Não, porque há outras alternativas.**

8. O tratamento solicitado possui caráter experimental ou “off-label”? **Não.**

9. À luz da medicina baseada em evidências, é possível afirmar que inexistem substitutos terapêuticos eficazes já incorporados ao rol da ANS para o caso específico da autora? **Não, pois há alternativas eficazes para o caso já incorporados arrol da ANS.**

10. É possível afirmar que há comprovação científica suficiente da eficácia do medicamento pleiteado para a situação clínica apresentada? **O medicamento tem eficácia para tratamento da osteoporose, conforme evidências científicas, mas para o caso em tela não constitui a primeira opção e nem a única.**

11. Considerando os critérios fixados pelo Supremo Tribunal Federal na ADI 7.265, é possível concluir, no caso concreto, pela presença cumulativa de: (a) comprovação científica da eficácia; (b) inexistência de substituto terapêutico eficaz incorporado ao rol; e (c) adequação da indicação médica ao quadro clínico da autora? **Não.**

12. O fármaco possui registro na Anvisa? O medicamento pleiteado já foi submetido à análise da Agência Nacional de Saúde Suplementar para fins de incorporação ao rol de procedimentos e eventos em saúde? Em caso afirmativo, houve indeferimento expresso? Para instrução processual.

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. 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>.
8. Faculdade de Farmácia – UFMG Departamento de Farmácia Social. Centro de Colaboradores do SU. Avaliação de Tecnologia de Excelência em Saúde Parecer técnico-científico 09/2015. Eficácia, segurança e custo-efetividade de teriparatida para o tratamento de osteoporose. Belo Horizonte, 2015. 47p. Disponível em: www.ccates.org.br/content/_pdf/PUB_1_4444094800.pdf.
9. 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>.
10. 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
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. 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>

14. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde - SECTICS. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS. Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde - CGATS. Relatório de Recomendação Ampliação de uso do romosozumabe e reavaliação da teriparatida para o tratamento de osteoporose grave. Brasília, maio/2024. 79p. Disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2024/relatorio-preliminar-ampliacao-de-uso-do-romosozumabe-para-o-tratamento-de-osteoporose-grave>

15. Resolução normativa nº 592, de 11 de Dezembro de 2023. Altera a Resolução Normativa - RN nº 465, de 24 de fevereiro de 2021, que dispõe sobre o Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde no âmbito da Saúde Suplementar, para regulamentar a cobertura obrigatória dos medicamentos Emicizumabe, para o tratamento profilático de pacientes com hemofilia A, moderada ou grave, e anticorpos inibidores do Fator VIII, sem restrição de faixa etária, e Ácido Zoledrônico, para o tratamento de pacientes com

osteoporose com intolerância ou dificuldade de deglutição dos bisfosfonatos orais. Disponível em:

<https://www.jusbrasil.com.br/legislacao/3053620200/resolucao-normativa-592-23>.

16. Resolução Normativa nº 660/2025 altera o Anexo II da RN nº 465/2021 Rol para incorporar o medicamento Abemaciclibe no procedimento de terapia antineoplásica oral (com Diretriz de Utilização – DUT), e para atualizar a DUT nº 65.15 (Osteoporose), com ajustes na cobertura do Romosozumabe.

V – DATA:

31/08/2026

NATJUS – TJMG