

NOTA TÉCNICA

IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO

CÂMARA/VARA: Vara Única de Comarca de Bonfim

COMARCA: Bonfim

I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:

NÚMERO DA SOLICITAÇÃO: 2023.0004660

IDADE: 77 anos

Sexo: Feminino

DOENÇA(S) INFORMADA(S): CID M80.0

PEDIDO DA AÇÃO: Medicamento Romosozumabe (Evenity).

FINALIDADE / INDICAÇÃO: Tratamento de osteoporose grave

REGISTRO NO CONSELHO PROFISSIONAL: CRMMG 63.439

II – PERGUNTAS DO JUÍZO

Informações técnicas acerca do medicamento solicitado, prazos e procedimentos disponibilizados para o caso como o dos presentes autos, bem assim sobre a adequação/necessidade do método, registro na ANVISA, possibilidade ou não de prestação pelo SUS e existência de tratamento alternativo,

III – CONSIDERAÇÕES/RESPOSTAS:

Conforme documentação médica datada de 04/08/2023 trata-se de DALM, 77 anos, com osteoporose grave desde 2013, sem fratura patológica. Em uso de alendronato 70mg/semana há 10 anos. Após este período cursou com densidade mineral baixa em coluna lombar score de -3,7, com risco muito alto. Necessita de romosozumabe 2 ampolas ao mês por 1 ano, devido indicação de terapia anabólica.

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 conseqüente 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 o paciente tem **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.

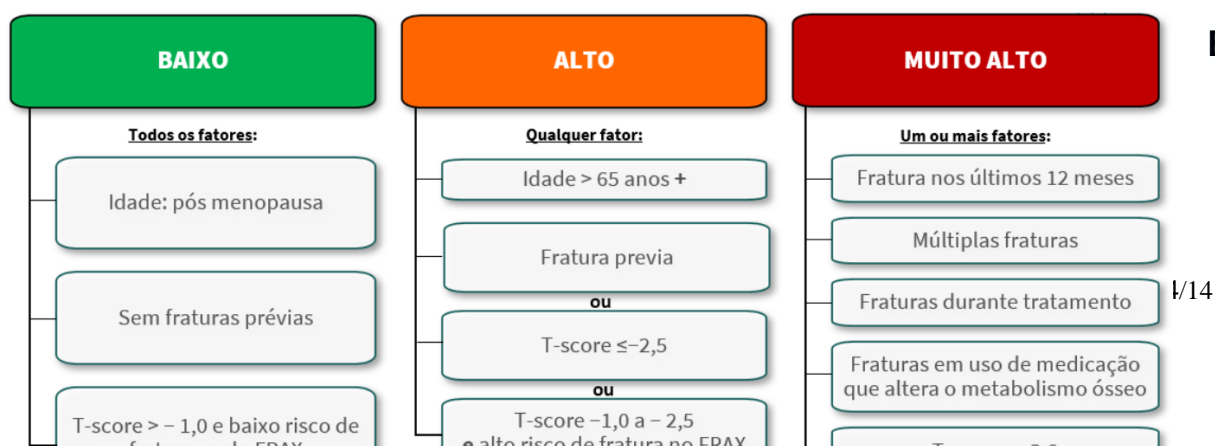
Classificação da OMS de acordo com a DMO.

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	$\leq 2,5$ 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 uma ou mais fraturas

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

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. Conforme quadro abaixo.

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



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). 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 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,

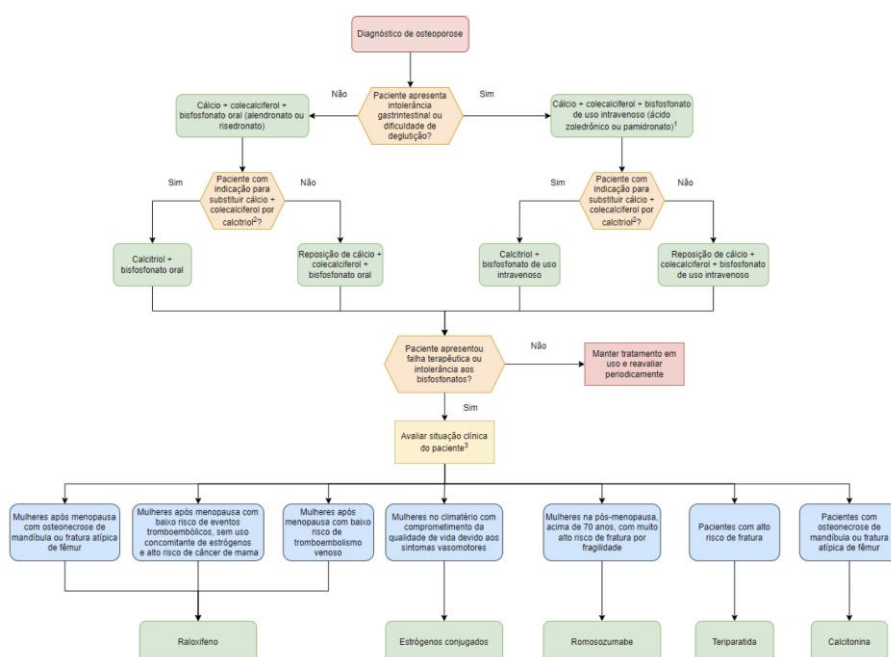
caminhada, thai chi chuan, são importantes fatores para a obtenção do pico de massa óssea e devem ser mantidos por toda a vida, para minimizar a perda de massa óssea. **Programas de exercício físico afetam diretamente a saúde dos ossos e são importantes para a manutenção e aumento da massa muscular, 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, 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 bisfosfonato injetável recomendado no PCDT para pacientes que apresentam algum tipo de intolerância a bisfosfonatos orais. Como segunda linha, o PCDT recomenda considerar raloxifeno, calcitonina ou estrógenos conjugados em caso de intolerância ou falha terapêutica aos bisfosfonatos. Recentemente, em 25/04/2023, o novo fluxograma (abaixo) para tratamento da osteoporose no SUS foi deliberado pela Conitec/SCTIE PCDT - Osteoporose, com previsão do uso da teriparatida e romosozumabe.



A diretriz de 2017 da Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR), para tratamento da osteoporose, **reforça** este protocolo e **indica os bifosfonados**, 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 nas quais o risco cai em 40%-60%. Os efeitos adversos gastrointestinais observados com o uso dos bifosfonados 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 bisfosfonato 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 bisfosfonatos não exercem seus efeitos. O uso da medição de marcadores da remodelação óssea (MRO) no manejo da osteoporose, não é recomendado pela maior parte das diretrizes de prática clínica e não há referência apoiando sua medição para avaliar o risco de fratura após o uso de bisfosfonatos.

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 primeira 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 romosozumabe (Evenity) 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 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. É contraindicado para pacientes com hipocalcemia não corrigida ou com hipersensibilidade clinicamente significativa conhecida para romosozumabe ou para qualquer componente da formulação do produto. O uso de romosozumabe pode resultar em hipocalcemia transitória, sendo necessário corrigir a hipocalcemia antes de iniciar o tratamento, além de monitorar os pacientes quanto a sinais e sintomas de hipocalcemia e suplementá-los com cálcio e vitamina D. **Não deve ser iniciado em pacientes que sofreram infarto do miocárdio (IM) ou derrame no ano anterior.** Considere o risco-benefício em pacientes com maior risco de IM ou derrame e se forem observados sintomas de IM e derrame deve ter atendimento médico imediato. **Se um paciente apresentar infarto do miocárdio ou derrame durante o tratamento, considere a interrupção do romosozumabe.** Pacientes com suspeita de ter ou que desenvolvem osteonecrose de mandíbula enquanto em tratamento com romosozumabe devem receber tratamento de um dentista ou de um cirurgião oral. A interrupção do tratamento deve ser considerada, de acordo com a avaliação de risco-benefício individual. **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. Muito comumente pode haver infecção viral**

respiratória superior e artralgia. Comumente, **podem ocorrer reações de hipersensibilidade** (com erupções cutâneas, dermatite ou urticária), **dor de cabeça, tosse, dor no pescoço, espasmos musculares, edema periférico e reações no local da injeção**. Estudos mostram que a **evidência clínica sugere que romosozumabe reduz o risco de fraturas vertebrais e clínicas quando comparado ao placebo, ao alendronato e ao risedronato** (73%, NR e 37% e clínicas 36%, 32% e 28%, respectivamente), com efeitos sustentados com uso de inibidor de reabsorção óssea; e **reduz o risco de fraturas vertebrais e não vertebrais quando comparado ao raloxifeno**, (redução de fraturas vertebrais 56% e não vertebrais 34%). Adicionalmente, **seu uso resultou em aumento significativo da DMO quando comparado ao alendronato, à teriparatida e ao placebo** (respectivamente 3,2% a 8,7%; 3,2% no quadril e 5,9% a 13,5%). No que diz respeito à segurança, **o perfil de eventos adversos gerais e graves, bem como a proporção de descontinuação por eventos adversos foi semelhante entre os grupos, tanto nas comparações diretas quanto indiretas**. A qualidade da evidência, avaliada pela metodologia GRADE, foi moderada para fraturas na comparação romosozumabe vs. placebo e alendronato; alta para desfechos de segurança e aumento de DMO nas comparações entre romosozumabe vs. placebo, alendronato e teriparatida; e muito baixa para todos os desfechos quando se comparou romosozumabe a ácido zoledrônico, risedronato ou raloxifeno; e para redução de fraturas na comparação entre romosozumabe e teriparatida. Ressalta-se que **ambas as revisões sistemáticas são de qualidade criticamente baixa, o que compromete a confiança nos resultados**. Adicionalmente, para esses dados, a qualidade do corpo de evidências foi muito baixo. Na análise de impacto orçamentário estimada a partir de dados de demanda aferida, independentemente do cenário considerado, a incorporação de romosozumabe resultaria em aumento do impacto orçamentário em cinco anos. Entretanto, considerando-se um cenário em que apenas teriparatida

seria considerada como tratamento de terceira linha disponível, haveria economia de recursos. Ressalta-se que, **de acordo com o PCDT da Osteoporose vigente, não 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. Mais recentemente, teriparatida foi incorporada para suprir essa lacuna, de acordo com critérios estabelecidos em PCDT.** A agência National Institute for Health and Care Excellence (Inglaterra) **recomenda romosozumabe no tratamento de osteoporose grave em pessoas na pós-menopausa com alto risco de fratura que tenham apresentado uma fratura osteoporótica maior (coluna, fratura, antebraço ou úmero) em risco iminente para nova fratura, e se a empresa fornecer o medicamento segundo o acordo comercial.** O Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (Austrália), **recomenda romosozumabe para o tratamento de pessoas com osteoporose grave que tenham apresentado fratura enquanto em tratamento por pelo menos 12 meses de terapia antirreabsortiva.** A agência Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (Canadá) **recomenda o medicamento para pacientes na pós-menopausa com história de fraturas osteoporóticas com risco de apresentar nova fratura e que nunca receberam tratamento prévio para osteoporose. O ressarcimento ocorrerá somente se o custo for reduzido e se não houver prescrição concomitante com outros medicamentos para tratar osteoporose, exceto cálcio e vitamina D.** Por sua vez, a agência **Scottish Medicines Consortium (Escócia) recomenda romosozumabe para o tratamento de pacientes com osteoporose na pós menopausa que tenham apresentado uma fratura por fragilidade e estão em risco iminente de apresentar uma nova fratura em 24 meses.** Em dezembro de 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 uma vez que 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 uma economia com o uso de romosozumabe comparado à teriparatida. Em uma análise de custo-efetividade comparando estes dois medicamentos com base no desfecho de DMO, romosozumabe foi dominante, sendo mais efetivo e menos custoso. Na nova análise de impacto orçamentário considerando somente teriparatida e romosozumabe, a uma taxa de difusão de 10% a 50%, haveria economia de cerca de dois milhões de reais em 05 anos. Com base nos esclarecimentos apresentados e nas estimativas de economia a partir da utilização do romosozumabe comparado à teriparatida, o romosozumabe teve a recomendação de ser incorporado ao SUS, conforme protocolo estabelecido pelo Ministério da Saúde, Portaria no 166, publicada no Diário Oficial da União no 228, seção 1, página 81, em 6 de dezembro de 2022.**

Conclusão: trata-se de paciente de 77 anos, com osteoporose grave desde 2013, sem fratura patológica. Em uso de alendronato 70mg/semana há 10 anos. Após este período cursou com densidade mineral baixa em coluna lombar escore de -3,7, com risco muito alto.

Necessita de romosozumabe 2 ampolas ao mês por 1 ano, devido indicação de terapia anabólica.

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 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 bifosfonados (alendronato, pamidronato e risedronato de sódio), disponíveis por meio do CBAF CEAR, de competência dos Estados e Municípios. De acordo com o PCDT da Osteoporose vigente, não 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. Mais recentemente, teriparatida foi incorporada para suprir essa lacuna, de acordo com critérios estabelecidos em PCDT. 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 bisfosfonato 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 bisfosfonatos não exercem seus efeitos. O uso da medição de marcadores da remodelação óssea (MRO) no manejo da osteoporose, não é recomendado pela maior parte das diretrizes de prática clínica e não há referência apoiando sua medição para avaliar o risco de fratura após o uso de bisfosfonatos.

Em dezembro de 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 uma vez que 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 uma economia com o uso de romosozumabe comparado à teriparatida. Em uma análise de custo-efetividade comparando estes dois medicamentos com base no desfecho de DMO, romosozumabe foi

dominante, sendo mais efetivo e menos custoso. Na nova análise de impacto orçamentário que considerou somente teriparatida e romosozumabe, a uma taxa de difusão de 10% a 50%, haveria economia de cerca de dois milhões de reais em cinco anos. A evidência clínica sugere que romosozumabe reduz o risco de fraturas vertebrais e clínicas em um quando comparado ao placebo, ao alendronato e ao risedronato, com efeitos sustentados com uso de inibidor de reabsorção óssea; e reduz o risco de fraturas vertebrais e não vertebrais quando comparado ao raloxifeno. Adicionalmente, o uso de romosozumabe resultou em aumento significativo da DMO quando comparado ao alendronato, à teriparatida e ao placebo. No que diz respeito à segurança, o perfil de eventos adversos gerais e graves, bem como a proporção de descontinuação por eventos adversos foi semelhante entre os grupos, tanto nas comparações diretas quanto indiretas. A qualidade da evidência, avaliada pela metodologia GRADE, foi moderada para fraturas na comparação romosozumabe vs. placebo e alendronato; alta para desfechos de segurança e aumento de DMO nas comparações entre romosozumabe vs. placebo, alendronato e teriparatida; e muito baixa para todos os desfechos quando se comparou romosozumabe a ácido zoledrônico, risedronato ou raloxifeno; e para redução de fraturas na comparação entre romosozumabe e teriparatida.

Agências internacionais recomendam romosozumabe no tratamento de osteoporose grave em pessoas na pós-menopausa com alto risco de fratura que tenham apresentado uma fratura osteoporótica em risco iminente para nova fratura ou não, em uso ou não de terapia antiabsortiva, conforme cada país.

Vale ressaltar que a referida paciente não se enquadra nas indicações do uso desta medicação, conforme fluxograma do tratamento da osteoporose, onde esta medicação é indicada 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. Neste caso há outro antiabsortivo, a teriparatida, que pode ser usado.

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-menopáusicas: 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.cates.org.br/content/_pdf/PUB_14444094800.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

V - DATA:

30/10/2023 NATJUS - TJMG