



**Data: 29/06/2013**

**Nota Técnica 105/2013**

Número do processo: 0110170-82.2013-813.0525

Solicitante: Juiz de Direito Dr. Napoleão da Silva Chaves

Réu: Estado de Minas Gerais

Medicamento	X
Material	
Procedimento	
Cobertura	

---

## **Prolia® para osteoporose**

JUNHO/2013

## SUMÁRIO

1-RESUMO EXECUTIVO .....	3
2.ANÁLISE CLÍNICA DA SOLICITAÇÃO .....	4
2.1.PERGUNTA CLÍNICA ESTRUTURADA.....	4
2.2. CONTEXTO.....	4
2.3.DESCRICÃO DA TECNOLOGIA A SER AVALIADA .....	6
3-RESULTADOS DA REVISÃO DE LITERATURA .....	7
4- CONCLUSÃO.....	8

## 1-RESUMO EXECUTIVO

### 1.1 CONTEXTUALIZAÇÃO

DECLARAÇÃO MÉDICA:

“DECLARO PARA OS DEVIDOS FINS QUE A SRA. M.J.F., 72 ANOS, APRESENTA-SE MENOPAUSADA HÁ 20 ANOS E EM TRATAMENTO PARA OSTEOPOROSE HÁ CERCA DE 10 ANOS SEM SUCESSO COM MEDICAMENTO VIA ORAL. ESTÁ APRESENTADO INTOLERÂNCIA GÁSTRICA. FOI PRESCRITO PROLIA SUB-CUTÂNEO, UMA AMPOLA HÁ CADA SEIS MESES.”

A DENSITOMETRIA ÓSSEA DE 16/05/2013 CONCLUIU QUE NÃO HOUE ALTERAÇÕES SIGNIFICATIVAS DA DMO DA COLUNA LOMBAR (L1-L4), NEM DA DMO DA REGIÃO PROXIMAL DO FÊMUR DIREITO

### 1.2 CONSIDERAÇÕES

O tratamento da osteoporose deve ter como meta a prevenção das fraturas. O aumento da massa óssea visto à densitometria pode não significar uma diminuição do risco de fraturas, visto que o osso formado pode ser de qualidade ruim e quebrar-se com mais facilidade. Assim, quando se analisa medicações para o tratamento da osteoporose devem-se buscar aquelas que mostraram diminuir o risco de fraturas em estudos clínicos e não somente as que aumentaram a massa óssea.

As medicações atualmente disponíveis para o tratamento da osteoporose na pós-menopausa são bifosfonados, raloxifeno, paratormônio (PTH), ranelato de estrôncio e mais recentemente denosumabe (Prolia®)

Os bifosfonados usualmente são a droga de primeira escolha na mulher pós- menopausa. Há vários bifosfonados disponíveis para o uso, que mostraram sua eficácia em reduzir as fraturas por fragilidade nas mulheres pós-menopausa.

A justificativa dada para a prescrição do denosumabe não procede. Essa medicação não foi comparada diretamente com as outras medicações para o tratamento da osteoporose. No estudo que ensejou a sua liberação para a comercialização, foi comparada com o placebo (droga falsa). Assim, não é possível saber com certeza se o denosumabe é melhor que as outras medicações disponíveis para o tratamento da osteoporose, tanto em termos de aumento da massa óssea, quanto em termos de prevenção de fraturas.

O alendronato e o risedronato, que mostraram benefícios em diminuir o risco de fraturas vertebrais, não vertebrais e de quadril, além de ter segurança e efetividade avaliadas por mais tempo, estão disponíveis para o usuário do Sistema Único de Saúde de acordo com a Portaria do Ministério da Saúde nº 470 de 24 de Julho de 2002.

**A literatura científica não comprovou a superioridade do Prolia® (Denosumabe) em detrimento das medicações atualmente prescritas e disponibilizadas pelo SUS.**

## **2- ANÁLISE CLÍNICA DA SOLICITAÇÃO**

### **2.1. PERGUNTA CLÍNICA ESTRUTURADA**

**População:** Pacientes portadores de osteoporose

**Intervenção:** Prolia® ( denosumabe)

**Comparação:** alendronato, risedronato

**Desfecho:** melhora da osteoporose

### **2.2. CONTEXTO <sup>1-7</sup>**

A osteoporose é uma doença crônica e progressiva, que se caracteriza por baixa massa óssea e deterioração da arquitetura do osso, que fica mais poroso, fraco e, conseqüentemente, com maior susceptibilidade a fraturas (fraturas por fragilidade). O diagnóstico pode ser feito através do exame de densitometria óssea<sup>a</sup> ou pela constatação de fraturas por fragilidade.

É uma doença assintomática, entretanto, a sua consequência, a fratura, pode levar à dor, incapacidade, hemorragia, doença tromboembólica<sup>b</sup>, choque e morte. As fraturas vertebrais estão associadas com dor, incapacidade física, atrofia muscular, mudanças na conformação corpórea, perda de função física e diminuição da qualidade de vida. As fraturas de quadril são ainda mais devastadoras: cerca de 13% das pessoas morrem no primeiro ano após uma fratura de quadril, representando o dobro da mortalidade comparada a pessoas da mesma faixa etária que não sofreram esse tipo de fratura. Metade de todas as mulheres idosas que eram independentes se tornam parcialmente dependentes após uma fratura de quadril; um terço fica totalmente dependente.

O tratamento da osteoporose deve consistir além do uso de medicamentos, em mudanças no estilo de vida. Inclui a realização de atividade física regular, a cessação do tabagismo e ingestão calórica, de cálcio e vitamina D adequada.

A terapia farmacológica deve ser considerada, sobretudo, nos pacientes com alto risco de risco de fraturas (baixo peso, idade avançada, cor branca, história familiar de fratura de fêmur, tabagismo atual e uso crônico de glicocorticoides), já que esses tendem a se beneficiar mais da mesma.

O tratamento da osteoporose deve ter como meta a prevenção das fraturas. O aumento da massa óssea visto à densitometria pode não significar uma diminuição do risco de fraturas, visto que o osso formado pode ser de qualidade ruim e quebrar-se com mais facilidade. Assim, quando se analisa medicações para o tratamento da osteoporose devem-se buscar

---

<sup>a</sup> Exame que mede a densidade do osso; geralmente são medidas as densidades da coluna vertebral e do fêmur.

<sup>b</sup> Obstrução dos vasos

aquelas que mostraram diminuir o risco de fraturas em estudos clínicos e não somente as que aumentaram a massa óssea.

As medicações atualmente disponíveis para o tratamento da osteoporose na pós-menopausa são bifosfonados, raloxifeno, paratormônio (PTH), ranelato de estrôncio e mais recentemente denosumabe (Prolia®)

Os bifosfonados usualmente são a droga de primeira escolha na mulher pós- menopausa. Há vários bifosfonados disponíveis para o uso, que mostraram sua eficácia em reduzir as fraturas por fragilidade nas mulheres pós-menopausa. <sup>17,18</sup>

Tabela 1- Bifosfonados

Nome	Via de administração	Intervalo de administração	Efeito na prevenção de fraturas vertebrais	Efeito na prevenção de fraturas não vetebrais	Efeito na prevenção de fraturas de quadril	Tempo de Efetividade e Segurança avaliados
Alendronato	Oral	Diária ou semanal	sim	sim	sim	10 anos
Risedronato	Oral	Diária, semanal ou mensal	sim	sim	sim	5 anos
Ibandronato	Oral ou endovenoso (EV)	Mensal (oral) ou trimensal (endovenoso)	sim	Evidência moderada	Baixo nível de evidência	4 anos
Ácido zoledrônico	Endovenoso	Anual	sim	sim	sim	3 anos

O alendronato e o risedronato, que mostraram benefícios em diminuir o risco de fraturas vertebrais, não vertebrais e de quadril, além de ter segurança e efetividade avaliadas por mais tempo, estão disponíveis para o usuário do Sistema Único de Saúde de acordo com a Portaria do Ministério da Saúde nº 470 de 24 de Julho de 2002.

### 2.3. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA A SER AVALIADA

O Prolia®, denosumabe, é um medicamento produzido por tecnologia do DNA recombinante. É um anticorpo que age inibindo indiretamente a ação da célula óssea que “come” o osso (osteoclasto).

Registro na anvisa

PRODUTO	REGISTRO	PROCESSO	NOME DA EMPRESA - CNPJ	SITUAÇÃO	VENCIMENTO
Prolia	101070288	<a href="#">25351310414201012</a>	GLAXOSMITHKLINE BRASIL LTDA 33.247.743/0001- 10	Publicado Deferimento	10/2016

## 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.

O preço máximo ao consumidor, considerando-se um ICMS de 18%, do denosumabe (Prolia®) segundo a Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos- CMED\*- atualizada em 25/09/2012, é de R\$812,43 a seringa preenchida contendo 1ml ( equivalente a 60 mg da substância). O tratamento anual com o denosumabe ficaria em R\$ 1624,86.

### **3-RESULTADOS DA REVISÃO DE LITERATURA <sup>8,9</sup>**

Foram selecionados estudos de alta qualidade metodológica (revisões sistemáticas e ensaios clínicos controlados) que comparassem o uso do denosumabe com outras medicações para o tratamento da osteoporose ou com o placebo (medicação “falsa”) e que considerassem como desfecho as fraturas.

Há apenas um estudo randomizado controlado, financiado pelo fabricante do produto, que avaliou a eficácia do denosumabe em mulheres na pós- menopausa que teve com 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 trinta e seis 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: em 100 mulheres tratadas com o denosumabe por três anos seriam prevenidas 1,9 fraturas vertebrais e 0,5 fraturas de quadril. O denosumabe pode acarretar o risco de reações auto-imunes e pode levar a imunossupressão aumentando o risco de câncer e infecção.

Não foi encontrado nenhum estudo comparando diretamente o denosumabe com outra medicação para o tratamento da osteoporose em mulheres na pós-menopausa avaliando a prevenção de fraturas.

Uma comparação indireta<sup>c</sup> entre o denosumabe e o alendronato mostrou que, apesar de aumentar mais a densidade mineral óssea (massa óssea), o denosumabe não difere do alendronato quanto ao risco de fraturas por fragilidade em um ano de seguimento.

### **3-CONCLUSÃO**

A justificativa dada para a prescrição do denosumabe não procede. Essa medicação não foi comparada diretamente com as outras medicações para o tratamento da osteoporose. No estudo que ensejou a sua liberação para a comercialização, foi comparada com o placebo. Assim, não é possível saber com certeza se o denosumabe é melhor que as outras medicações disponíveis para o tratamento da osteoporose, tanto em termos de aumento da massa óssea, quanto em termos de prevenção de fraturas.

---

<sup>c</sup> 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.

## 5. REFERÊNCIAS

- 1- Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. World Health Organ Tech Rep Ser. 1994; 843:1-129.
- 2- Cooper C. The crippling consequences of fractures and their impact on quality of life. Am J Med. 1997; 103: 12S-17S
- 3- Eastell R. Treatment of postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med. 1998; 338(11):736.
- 4- [www.unifesp.br/dmed/reumato/sapori](http://www.unifesp.br/dmed/reumato/sapori)
- 5- Hillel N Rosen, Bisphosphonates in the management of osteoporosis in postmenopausal women. Disponível em [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com). Literature review current through: Aug 2012. | This topic last updated: Set 21, 2012.
- 6- Levis S, Theodore G. Summary of AHRQ's comparative effectiveness review of treatment to prevent fractures in men and women with low bone density or osteoporosis: update of the 2007 report. J Manag Care Pharm. 2012 May;18(4 Suppl B):S1-15; discussion S13.
- 7- [http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/p470\\_protocolo\\_osteoporose\\_idoso.pdf](http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/p470_protocolo_osteoporose_idoso.pdf)
- 8- 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 Aug 20;361(8):756-65. Epub 2009 Aug 11.
- 9- 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.