

**I - Informações sobre a enfermidade ou problema de saúde, por meio de apresentação da linha terapêutica padronizada no Sistema Único de Saúde (SUS) para patologia correspondente à Classificação Internacional de Doença (CID) que acomete o requerente da ação judicial;**

Segundo laudo médico, a requerente é portadora de Osteoporose grave com fratura vertebral (CID10: M81.5 – Osteoporose idiopática), associada a Hepatite C crônica com varizes de esôfago (CID10: B18.2 – Hepatite viral crônica C), apresentando quadro de artropatia. Solicita o medicamento Denosumabe 60mg (Prolia) para o seu tratamento.

A **Osteoporose** é uma doença osteometabólica caracterizada por diminuição da massa óssea e deterioração da microarquitetura do tecido ósseo com consequente aumento da fragilidade óssea e da susceptibilidade a fraturas. As complicações clínicas da osteoporose incluem não só fraturas, mas também dor crônica, depressão, deformidade, perda da independência e aumento da mortalidade. Estima-se que cerca de 50% das mulheres e 20% dos homens com idade igual ou superior a 50 anos sofrerão uma fratura osteoporótica ao longo da vida. Aproximadamente 5% dos indivíduos que apresentam fratura de quadril morrem durante a internação hospitalar, 12% morrem nos 3 meses subsequentes e 20% morrem no ano seguinte ao da fratura, conforme dados norte-americanos. Pesquisa conduzida no Rio de Janeiro, em hospitais públicos, revelou mortalidade de 23,6% nos 3 meses subsequentes à fratura de fêmur.

Um estudo publicado em 2005 sobre o custo médio da hospitalização por paciente para tratamento cirúrgico de fratura osteoporótica de quadril revelou uma cifra de R\$ 24.000,00 no sistema privado de saúde brasileiro e mostrou que apenas 24% dos pacientes receberam tratamento clínico, inclusive medicamentoso, para osteoporose após a fratura. No exterior, a maioria dos pacientes que sofre fraturas por fragilidade óssea não recebe tratamento adequado para a osteoporose.

A definição clínica baseia-se tanto na evidência de fratura como na medida da densidade mineral óssea, por meio de densitometria óssea (DMO), expressa em gramas por centímetro quadrado. A National Osteoporosis Foundation – NOF, fundação norte-americana de estudo sobre a osteoporose, caracteriza esta doença pelo aumento da fragilidade óssea e pelo risco de fratura, especialmente no que se refere a fraturas em coluna vertebral e quadril. A Organização Mundial da Saúde (OMS) define a osteoporose como uma condição em que a densidade mineral óssea é igual ou inferior a 2,5 desvios padrão abaixo do pico de massa óssea encontrada no adulto jovem, e a osteopenia ou baixa massa óssea como uma condição em que a densidade mineral óssea encontra-se entre 1 a 2,5 desvios padrão abaixo do pico de massa óssea encontrada no adulto jovem. Assim, o número de desvios padrão abaixo do normal, também conhecido como escore T, deve ser usado para definir a doença. Osteoporose grave ou estabelecida, segundo a NOF, se refere a uma condição em que a densidade mineral óssea encontra-se abaixo de 2,5 desvios padrão, acompanhada de pelo menos uma fratura por fragilidade óssea.

A osteoporose é uma das principais causas de morbidade e mortalidade em idosos. A dificuldade e o alto custo do tratamento para o sistema de saúde tornam pertinente o desenvolvimento de métodos capazes de identificar o grupo de maior risco para que sejam implantadas medidas preventivas de fraturas osteoporóticas.

A possibilidade de rastreamento populacional amplo e aleatório com DMO é afastada em razão de seu baixo poder preditivo e de seu alto custo. Embora a diminuição da massa óssea esteja associada a aumento do risco de fratura, o escore T indica risco relativo, e não risco absoluto para fraturas. Cerca de 80% das fraturas por fragilidade óssea ocorrem em pacientes com escore T superior a -2,5 desvios padrão. Entretanto, restringindo-se a realização de DMO à população que apresenta fatores de risco para diminuição de densidade mineral óssea e desenvolvimento de fratura, melhora-se o desempenho no rastreamento de pessoas com maior risco de fraturas. Entre os fatores de risco para o desenvolvimento da osteoporose destacam-se: idade, sexo, índice de massa corporal, estilo de vida e história familiar. A doença pode ser classificada, com base em sua etiologia, em primária e secundária. A primária, que é a forma mais comum, é diagnosticada na ausência de

doenças ou está relacionada a outras condições que levem à diminuição da massa óssea. A secundária é diagnosticada quando a diminuição de massa óssea é atribuída a outra doença ou está relacionada ao uso de medicamentos.

Alguns medicamentos podem estar associados à osteoporose secundária, muitos dos quais são utilizados para o tratamento dos agravos associados. Eles se subdividem em:

- com risco bem definido: glicocorticoides, anticonvulsivantes (fenobarbital, fenitoína e, em menor escala, carbamazepina e ácido valproico), agentes imunossupressores (ciclosporina, tacrolimo, micofenolato), anticoagulantes (heparina não fracionada e, em menor escala, heparina de baixo peso molecular, a longo prazo), agentes hormonais e anti-hormonais (medroxiprogesterona de depósito, tamoxifeno nas mulheres na pré-menopausa, inibidores da aromatase nas mulheres na pós-menopausa, agonistas do GnRH, dose supressiva de hormônio tireoidiano, pioglitazona e rosiglitazona; e
- com risco possível: lítio, antipsicóticos, inibidores seletivos da recaptação de serotonina, topiramato e inibidores da bomba de prótons.

Há evidências de relação entre inúmeros fatores e risco de fratura, sendo a fratura de quadril o desfecho mais avaliado. Os seguintes fatores apresentam o maior valor preditivo para risco de fratura: idade; fratura osteoporótica prévia; baixo peso ou baixo índice de massa corporal ou perda de peso; uso de glicocorticoide (dose superior a 5 mg de prednisona/dia ou equivalente por período igual ou superior a 3 meses); uso de alguns anticonvulsivantes (por interferência no metabolismo da vitamina D); sedentarismo; hiperparatireoidismo primário; anorexia nervosa; gastrectomia; anemia perniciosa; e hipogonadismo masculino.

O pico de massa óssea é atingido ao final da adolescência e mantido até a quinta década pela ingestão alimentar adequada de cálcio e vitamina D e pela prática de exercício físico. A partir de então, ocorre progressiva perda de massa óssea, acentuando-se em mulheres na pós-menopausa.

Menopausa precoce e história familiar de fratura osteoporótica são consideradas fatores de risco moderado. Quando analisados esses fatores de risco, deve-se levar em consideração que alguns estudos consideraram somente indivíduos caucasianos com idade superior a 50 anos, e apenas a metade deles incluiu o sexo masculino.

Dentre os fatores de risco para uma segunda fratura de quadril, podem-se destacar: quedas prévias, déficit cognitivo, longo período de internação em instituição, doença de Parkinson, perda ponderal, idade avançada, deficiência da mobilidade, tontura e um conceito negativo da própria saúde.

As quedas têm especial destaque na gênese da fratura osteoporótica. Mais de 90% das fraturas de quadril são resultantes de quedas. Cerca de 30% de todos os idosos caem, em média, pelo menos 1 vez ao ano, sendo que 5% das quedas resultam em fratura. Dados de instituições para idosos e de hospitais mostram que de 10% a 25% das quedas resultam em fratura, laceração ou outra causa de hospitalização.

Como as fraturas osteoporóticas ocorrem frequentemente em decorrência de quedas, principalmente na população idosa, é de suma importância considerar os fatores de risco para quedas. Os mais importantes são alterações do equilíbrio, alterações visuais, deficiências cognitivas, declínio funcional e uso de medicamentos psicoativos e anti-hipertensivos. Uma história de duas quedas ou mais nos últimos 6 meses permite classificar o idoso como um “caidor”, demandando cuidados preventivos específicos.

A identificação de fatores de risco e da doença em seu estágio inicial e o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado dão à Atenção Básica um caráter essencial para a prevenção da osteoporose e para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos. **(Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas para Osteoporose, Portaria SAS/MS nº 451, de 09 de junho de 2014)**

## **II - Tratamentos realizados e alternativas de tratamentos possíveis;**

A maior parte dos estudos que demonstraram eficácia na prevenção de fraturas

**(osteoporose)** foi realizada em populações de pacientes com osteoporose na pós-menopausa, sendo que as evidências dizem respeito a prevenção de fraturas osteoporóticas induzidas por glicocorticoides; na osteoporose masculina as evidências foram menos robustas. Nos pacientes com alto risco de fraturas osteoporóticas, o medicamento a ser utilizado deve ser avaliado considerando os benefícios e riscos potenciais do tratamento.

Apesar de vários nutrientes estarem envolvidos na formação e manutenção da massa óssea, o cálcio e a vitamina D são os mais importantes. Portanto, a suplementação de cálcio e vitamina D é o tratamento padrão na prevenção de fraturas, devendo ser garantida a ingestão diária mínima em todos os casos. Aconselha-se ingestão equivalente a 1.200-1.500 mg de cálcio elementar por dia. Caso o consumo seja inferior a essa quantidade, o que é frequente, o cálcio deve ser suplementado. Questões sobre a segurança (aumento do risco de eventos cardiovasculares) da suplementação de cálcio não foram confirmadas. No entanto, considera-se razoável que o aporte da quantidade diária recomendada se faça primariamente por meio da dieta sempre que possível, principalmente na presença de doença cardiovascular.

A vitamina D influi não só na absorção do cálcio e na saúde óssea como também no desempenho muscular, equilíbrio e risco de queda. Recomenda-se a ingestão diária de 800-1.000 UI de vitamina D para adultos com 50 anos ou mais. Com essa dose, alguns estudos mostraram redução de fraturas de quadril e não vertebrais, especialmente na população com risco aumentado de quedas, como idosos frágeis institucionalizados. A vitamina D pode ser encontrada no leite fortificado e em cereais, ovos, peixe de água salgada e fígado. A exposição solar da face, tronco e braços antes das 10 horas ou após as 16 horas por no mínimo 15 minutos, 2-4 vezes por semana, também é recomendada, salvo por contraindicação dermatológica.

A reposição de vitamina D pode ser feita por meio da administração da vitamina (colecalfiferol) ou de seus análogos, como o calcitriol. O calcitriol, metabolito ativo da vitamina D, não é depositado no organismo, o que explica sua meia-vida mais curta, quando comparado ao colecalfiferol e ao ergocalciferol.

Entre os medicamentos que reduzem fraturas osteoporóticas, os bifosfonatos são a classe com mais informações em termos de efetividade e segurança, com estudos de até 10 anos de seguimento publicados. Os bifosfonatos orais são os medicamentos de primeira escolha no tratamento da osteoporose. Embora não haja evidência de superioridade de um bisfosfonado em relação aos outros na prevenção de fraturas ou em termos de perfil de efeitos adversos, a escolha de alendronato de sódio ou risedronato de sódio como representantes da classe baseia-se na maior experiência de seu uso e no menor custo. Os efeitos adversos gastrointestinais frequentes são similares para todos os bifosfonatos orais e não diferem em incidência do grupo placebo. Fraturas atípicas de fêmur, apesar de raras, têm sido associadas a uso em longo prazo de bifosfonatos. Portanto, sugere-se o tratamento por 5 anos, estendendo-se por mais 5 anos em pacientes com piora da massa óssea à DMO após o início do tratamento ou com escore T inferior a -3,5. Para evitar o risco de ulceração esofágica, é importante que seja observada a orientação de evitar o decúbito por até 30 minutos após ingestão do medicamento.

O fato de a osteoporose ser uma doença silenciosa é um fator que por si só pode interferir na adesão ao tratamento prescrito. Outros fatores, tais como efeitos adversos de medicamentos, multiplicidade de doenças coexistentes, condição socioeconômica e esquema posológico, também devem ser levados em consideração. A comparação entre o uso diário ou semanal de bifosfonato mostra maiores taxas de adesão e persistência de tratamento a favor do uso semanal.

O alendronato de sódio é efetivo na prevenção primária de fraturas em pacientes com osteoporose, havendo evidência de sua efetividade na redução de incidência de fraturas vertebrais, não vertebrais e de quadril, razão pela qual é preconizado como primeira opção de tratamento. Aparentemente, esse medicamento é eficaz em reduzir fraturas em indivíduos com ou sem insuficiência renal, e o estudo FIT não encontrou aumento de efeitos adversos em mulheres com depuração de creatinina endógena (DCE) inferior a 45mL/min. No entanto, em pacientes com insuficiência renal grave, seu uso deve ser evitado; em portadores de insuficiência renal pré-existente, a função renal deve ser monitorada periodicamente, a cada 1-3 meses. As

contra-indicações incluem hipersensibilidade ao alendronato ou a qualquer componente da fórmula, hipocalcemia, gravidez e lactação e insuficiência renal grave (DCE abaixo de 30 mL/min) bem como incapacidade dos pacientes para sentar ou ficar em pé por pelo menos 30 minutos.

O risedronato de sódio previne fraturas tanto em mulheres na pós-menopausa como em homens com osteoporose estabelecida, havendo evidência de sua efetividade na prevenção secundária de fraturas vertebrais, não vertebrais e de quadril. Em pacientes com perda de função renal pré-existente, essa função deve ser monitorada periodicamente, a cada 1-3 meses. As contra-indicações incluem hipersensibilidade ao risedronato ou a qualquer componente da fórmula, hipocalcemia, gravidez e lactação e insuficiência renal grave (DCE abaixo de 30mL/min) bem como incapacidade dos pacientes para sentar ou ficar em pé por pelo menos 30 minutos.

O pamidronato, bifosfonato de uso intravenoso, constitui alternativa de tratamento para pacientes com intolerância ao bifosfonato de administração oral. Há evidências oriundas de estudos controlados não randomizados e de estudos retrospectivos de que pamidronato associado a cálcio e vitamina D aumenta a densidade óssea e é bem tolerado no tratamento da osteoporose na pós-menopausa. Reid e colaboradores realizaram estudo randomizado, duplo cego, controlado por placebo em 48 mulheres pós-menopáusicas. O grupo intervenção recebeu pamidronato (150 mg/dia, por via oral) por um período de 2 anos. Foi medida a densidade mineral óssea do corpo total, coluna lombar e fêmur proximal a cada 6 meses por absorciometria. Verificou-se aumento progressivo da densidade mineral óssea no corpo total ( $1,9 \pm 0,7\%$ ,  $p < 0,01$ ), coluna lombar ( $7,0 \pm 1,0\%$ ,  $p < 0,0001$ ) e trocânter femoral ( $5,4 \pm 1,3\%$ ,  $p < 0,001$ ). Nos pacientes que receberam placebo, não houve mudanças significativas. Neles ocorreram quedas significativas na densidade óssea no colo do fêmur ( $p < 0,02$ ) e triângulo de Ward ( $p < 0,01$ ), diferentemente do observado nos pacientes que receberam pamidronato. A diferença entre os grupos de tratamento foi significativa em todos os locais ( $0,0001 < p < 0,05$ ), exceto no triângulo de Ward. Taxas anuais de fraturas vertebrais foram de 13/100 pacientes no grupo pamidronato e de 24/100 pacientes que receberam placebo ( $p = 0,07$ ). Atualmente, o pamidronato não é utilizado por via oral por baixa tolerabilidade. Heijckmann e colaboradores avaliaram retrospectivamente o efeito do medicamento administrado por via intravenosa (60 mg mensalmente) em 117 mulheres na pós-menopausa intolerantes a bifosfonato oral, sendo que em 85 delas obteve-se um seguimento de 3 anos. O grupo tratado com pamidronato ( $n = 45$ ) obteve aumento médio do escore T à DMO da coluna lombar de 0,67 ( $-3,49 \pm -0,72$  a  $-2,81 \pm -0,74$  desvios padrão,  $p < 0,001$ ) em 3 anos, enquanto pacientes tratados com alendronato ( $n = 40$ ) tiveram um aumento médio no escore T no mesmo período de 0,62 ( $-2,95 \pm -0,67$  a  $-2,33 \pm -0,74$  desvios padrão,  $p < 0,001$ ). O percentual na variação do escore T não diferiu entre os grupos. Durante o seguimento não foram observadas novas fraturas, no entanto houve deterioração de uma ou mais fraturas pré-existentes em 3 mulheres no grupo pamidronato e duas no grupo alendronato; essa diferença não foi significativa do ponto de vista estatístico. Em estudos controlados, o pamidronato mostrou-se eficaz na redução da perda de massa óssea após transplantes de órgãos sólidos e em usuários crônicos de corticosteroides.

Para pacientes com distúrbio da deglutição, com intolerância ou falha terapêutica dos tratamentos de primeira linha (bifosfonato), a utilização de raloxifeno, estrógenos conjugados ou calcitonina deve ser considerada.

O raloxifeno é um modulador seletivo do receptor de estrógeno aprovado para tratamento da osteoporose em mulheres na pós-menopausa. Apresenta evidência para prevenção de fraturas vertebrais, mas não para as de quadril. Um ensaio clínico randomizado mostrou redução do risco de câncer de mama (RR 0,38; CI 95% 0,24-0,58). Esse medicamento aumenta o risco de eventos tromboembólicos e não deve ser usado concomitantemente com estrógenos sistêmicos.

Estrógenos conjugados, devido aos riscos potenciais (acidente vascular encefálico, câncer de mama, tromboembolia venosa), constituem uma alternativa para as pacientes no climatério que apresentam sintomas vasomotores com osteoporose e comprometimento da qualidade de vida. Quando prescritos, a dose deve ser individualizada e pelo menor tempo possível. Há evidência de que o uso de estrógenos reduz o risco de fraturas de quadril, vertebrais e não vertebrais. Antes do início do tratamento, devem-se avaliar cuidadosamente os antecedentes pessoal e familiar de

neoplasias dependentes de estrogênios, além de realizar exames ginecológico e geral completos, considerando-se as contraindicações e advertências de uso. Mulheres não submetidas a histerectomia necessitam fazer uso de associação com progesterona

Existem evidências de redução de risco de fraturas vertebrais em mulheres com osteoporose na pós-menopausa com o uso de calcitonina. Este medicamento também parece ser efetivo no tratamento da dor aguda associada a fraturas vertebrais osteoporóticas. A calcitonina é uma alternativa a ser considerada para pacientes com intolerância ou contraindicação aos bifosfonatos, estrógenos conjugados e raloxifeno, estando, porém, contraindicada em caso de hipersensibilidade aos componentes da fórmula.

Por não haver comprovação de superioridade clínica em relação às alternativas recomendadas, não são contemplados neste Protocolo os seguintes medicamentos:

- Teriparatida, por não ter sido demonstrada superioridade em desfechos clínicos comparativamente aos bifosfonatos antes relacionados. A duração máxima de uso estabelecida pelo fabricante é de 18 meses, devido a dúvidas sobre segurança em longo prazo. A necessidade de aplicações subcutâneas diárias e os cuidados de conservação são fatores limitantes que podem reduzir a efetividade.
- Ácido zoledrônico, avaliado e não aprovado pela Comissão de Incorporação de Tecnologias (CITEC), por insuficiência de evidências de superioridade frente aos demais bifosfonatos (comparação com placebo); pela disponibilidade de opções terapêuticas eficazes; pelo risco de migração de tratamentos seguros e de menor custo para outro de alto custo; pela não recomendação em pacientes com insuficiência renal e portadores de periodontite (pelo risco de desenvolverem osteonecrose mandibular), situações de saúde muito frequente em idosos, população de maior incidência e prevalência da osteoporose; pela disponibilidade de alternativa terapêutica para pacientes com problemas de deglutição ou intolerantes aos bifosfonatos orais, com eficácia semelhante e de muito menor custo.
- Ranelato de estrôncio, avaliado e não aprovado pela Comissão de Incorporação de Tecnologias (CITEC) e, posteriormente, também pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), por sua comparação com placebo em estudos com limitações metodológicas e pela dificuldade de adesão ao tratamento, com alto impacto financeiro.
- Denosumabe e ibandronato, por não ter sido demonstrada superioridade em desfechos clínicos comparativamente aos bifosfonatos antes relacionados; para o denosumabe faltam evidências de segurança em longo prazo. **(Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas para Osteoporose, Portaria SAS/MS nº 451, de 09 de junho de 2014)**

Não há informações sobre tratamentos anteriores. Os laudos médicos relatam que a requerente não deve fazer uso das medicações disponíveis pelo SUS por efeitos colaterais (gastrite, intolerância gastrointestinal, alteração de função renal), sendo que a paciente apresenta complicações gastrointestinais (varizes de esôfago).

### **III - Informações sobre o(s) medicamento(s), exame(s) ou procedimento(s) solicitado(s), especialmente sua indicação terapêutica, dosagem, eficácia, se tem caráter experimental, efeitos adversos e imprescindibilidade no tratamento da patologia e se é a única opção;**

O **Prolia** (nome comercial) **Denosumabe** (princípio ativo) é um anticorpo (IgG2) monoclonal humano que tem por alvo o RANKL, ao qual se liga com elevada afinidade e especificidade, prevenindo a ativação do seu receptor, RANK, na superfície de precursores dos osteoclastos e nos osteoclastos. A prevenção da interação entre RANKL/RANK inibe a formação, função e sobrevivência dos osteoclastos, reduzindo assim a reabsorção óssea no osso cortical e trabecular. O tratamento com Denosumabe reduziu rapidamente a taxa de remodelação óssea, atingindo um valor mínimo para o marcador de reabsorção óssea telopeptídico C (CTX) sérico do tipo 1 (redução de 85%) ao fim de 3 dias, com as reduções a manterem-se ao longo do intervalo de administração da dose. No final de cada intervalo de administração da dose, as reduções do CTX

estavam parcialmente atenuadas de uma redução máxima  $\geq 87\%$  para aproximadamente  $\geq 45\%$  (intervalo de 45-80%), refletindo a reversibilidade dos efeitos de Denosumabe na remodelação óssea, assim que os níveis séricos baixam. Estes efeitos mantiveram-se com a continuação do tratamento. Os marcadores de remodelação óssea atingiram geralmente os níveis anteriores ao tratamento num período de 9 meses após a última dose. Com a reiniciação, as reduções de CTX pelo denosumabe foram semelhantes às observadas em doentes a iniciar tratamento primário com denosumabe. Denosumabe é indicado para tratar: Osteoporose em mulheres na fase de pós-menopausa. Nessas mulheres, Denosumabe aumenta a densidade mineral óssea (DMO) e reduz a incidência de fraturas de quadril, de fraturas vertebrais e não vertebrais. Perda óssea em pacientes submetidos a tratamentos de câncer de próstata ou de mama que causam diminuição hormonal. Nos pacientes com câncer de próstata, Denosumabe reduz a incidência de fraturas vertebrais. Reações adversas comuns (ocorrem entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): catarata, dor nas extremidades. Reações incomuns (ocorrem entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento): infecção profunda ou superficial da pele (celulite), irritação da pele (eczema). Reações raras (ocorrem de 0,01% a 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento): osteonecrose da mandíbula (doença que acomete os vasos sanguíneos do osso), hipocalcemia (baixa quantidade de cálcio no sangue). Reações muito raras (ocorrem em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento): fratura femoral atípica (fraturas em locais do fêmur relacionadas a mínimo ou nenhum trauma).

Uma recente revisão sistemática **Therapy of endocrine disease: Denosumab vs bisphosphonates for the treatment of postmenopausal osteoporosis** (Anastasilakis AD, Polyzos SA, Makras P. Eur J Endocrinol. 2018 Jul;179(1):R31-R45. doi: 10.1530/EJE-18-0056. Epub 2018 Apr 24) concluiu: “Os medicamentos mais utilizados para o tratamento da osteoporose são atualmente os bisfosfonatos (BPs) e o denosumabe (Dmab). Ambos são antirreabsortivos, tendo como alvo os osteoclastos e inibindo a reabsorção óssea. O Dmab alcança maior supressão do turnover ósseo e maiores aumentos da densidade mineral óssea (DMO) em todos os sítios esqueléticos, tanto em pacientes sem tratamento quanto pré-tratados. Nenhuma superioridade na redução do risco de fratura foi documentada até o momento. Na administração a longo prazo, os BPs alcançam um platô na resposta da DMO após 2-3 anos, especialmente no quadril, enquanto a DMO aumenta progressivamente pelo tempo que o Dmab é administrado. Ambos BPs e Dmab são geralmente considerados seguros, embora tenham sido correlacionados a eventos adversos raros, como osteonecrose da mandíbula e fraturas femorais atípicas. O Dmab deve ser preferido em pacientes com função renal comprometida. Os BPs são embutidos no osso, do qual são liberados lentamente durante a remodelação óssea, continuando a agir por anos após a sua descontinuação. Em contraste, a interrupção do Dmab completa e rapidamente reverte seus efeitos sobre os marcadores ósseos e a DMO e aumenta o risco de fraturas; portanto, a descontinuação do Dmab deve ser desencorajada, especialmente em pacientes previamente não tratados previamente, independentemente do risco de fratura convencional. Em caso de descontinuação, outro tratamento, principalmente os BPs, deve seguir imediatamente, embora a estratégia de tratamento sequencial ideal ainda esteja por ser definida. A combinação de teriparatida com Dmab ou ácido zoledrônico, mas não o alendronato, proporciona aumento nos ganhos de DMO em todos os locais. Em conclusão, tanto os BPs quanto o Dmab são opções terapêuticas seguras e eficientes, embora suas particularidades devam ser cuidadosamente consideradas individualmente”.

#### **IV - Tratando-se de medicamento, deverá referir-se também a classe medicamentosa do fármaco e seu registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA);**

O Denosumabe (outros produtos com ação no sistema músculo esquelético) está registrado na ANVISA.

#### **V - Se há risco iminente à vida do paciente;**

Não há dados clínicos que indiquem risco iminente à vida da paciente.

**VI - Se o paciente está sendo atendido pela rede pública de saúde local ou se a procurou anteriormente;**

A paciente está sendo atendida por médico particular.

**VII - Se o pedido do autor é disponibilizado pelo Sistema Único de Saúde (SUS), em qualquer esfera, considerando especialmente, no caso de fármacos, os Programas de Medicamentos do Sistema Único de Saúde (SUS) e seus Protocolos Clínicos e a eficácia dos remédios disponibilizados na rede pública;**

O Denosumabe não está padronizado na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), não faz parte do rol de medicamentos da Portaria GM/MS nº 2982 de 26/11/ou outro ato normativo do SUS. O Denosumabe não foi analisado pela CONITEC.

**VIII - Indicar, quando possível, qual o ente público responsável pelo atendimento do paciente, segundo as normas do Sistema Único de Saúde (SUS);**

O Estado é o responsável pelo fornecimento dos medicamentos dos Protocolos Clínicos.

**IX - Sugerir medicamentos ou tratamentos similares ao requerido, preferencialmente existentes no Sistema Único de Saúde (SUS) obrigatoriamente registrados na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) de comprovada e equiparada eficiência ao requisitado judicialmente, com a mesma comodidade de uso e comparação de custo orçamentário;**

A Osteoporose tem tratamento oferecido pelo SUS através do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para Osteoporose, regido pela Portaria SAS/MS nº 451, de 09 de junho de 2014, que oferece medicamentos Bifosfonatos (alendronato, risedronato, pamidronato), Calcitonina, Estrógenos e Raloxifeno, não estando incluso o Denosumabe.

O uso de estudos de avaliação econômica, principalmente estudos de custo-efetividade, tem sido cada vez mais frequente para apoiar a tomada de decisão quanto às políticas de saúde, incorporação de novas tecnologias, implementação de programas preventivos e desenvolvimento de diretrizes assistenciais na área da saúde, inclusive na abordagem da osteoporose.

No geral, os bisfosfonatos foram as estratégias mais avaliadas e que resultaram em melhores RCEI. TH, suplementação com vitamina D, ranelato de estrôncio, raloxifeno, teriparatida e denosumabe foram analisados e apresentaram resultados variáveis dependendo da perspectiva, do país e das premissas assumidas para cada estudo. Não foi possível extrapolar nenhum dos resultados para a população brasileira no contexto do SUS, limitando sua utilização pelos tomadores de decisão.

**X - Em caso de pedido de medicamento genérico, observar se a prescrição utilizou-se da legislação vigente e se existe possibilidade de substituição;**

O Denosumabe não tem genérico. Preço conforme tabela CMED/ANVISA (PF: preço de fábrica, PMC: preço máximo ao consumidor).

- PROLIA (AMGEN BIOTECNOLOGIA) 60 MG/ML X 1 ML. PF: R\$ 726,40, PMC: R\$ 1.004,21.

**XI - Conclusão favorável ou desfavorável ao pedido.**

Considerando que a paciente está sendo atendida por médico particular;

Considerando o PCDT para Osteoporose, regido pela Portaria SAS/MS nº 451, de 09 de junho de 2014, sendo que a paciente não está cadastrada, neste protocolo;

Considerando que o uso de estudos de avaliação econômica, principalmente estudos de custo-efetividade, tem sido cada vez mais frequente para apoiar a tomada de decisão quanto às políticas de saúde, incorporação de novas tecnologias, implementações de programas preventivos e desenvolvimento de diretrizes assistenciais na área da saúde, inclusive na abordagem da osteoporose;

Considerando que por não haver comprovação de superioridade clínica em relação aos medicamentos padronizados, o Denosumabe não foi incorporado pelo Protocolo Clínico por não ter sido demonstrada superioridade em desfechos clínicos comparativamente aos bifosfonatos padronizados e a falta evidências de segurança em longo prazo;

Considerando as evidências científicas indicadas no estudo de revisão sistemática descrito no item III;

Considerando que a paciente é portadora de Hepatite C crônica, com complicações gastrointestinais (varizes de esôfago) que contraindicaria o uso de bifosfonatos (disponibilizados pelo SUS) devido ao risco de sangramento no TGI. Uma opção seria o Pamidronato (injetável) com menor intolerância gástrica, e que não sofre biotransformação, é eliminado por via urinária, não sobrecarregando a via hepática (paciente tem hepatite). O Denosumabe não apresenta risco de sangramento do TGI mas tem metabolização hepática e sua segurança não foi testada em pacientes com insuficiência hepática (porém não foi indicada nos laudos médicos a condição hepática da paciente, bem como não foram apresentados resultados de exames de prova de função hepática);

Em face ao exposto, este Núcleo de Apoio Técnico é desfavorável do pedido de Denosumabe 60mg.