

## RELATÓRIO DE AVALIAÇÃO DO PEDIDO DE COMPARTICIPAÇÃO DE MEDICAMENTO PARA USO HUMANO

N.º Registo	Nome Comercial	Apresentação/Forma Farmacêutica/Dosagem	Titular de AIM
5301064		1 seringa pré-cheia (blister), solução injetável, 60 mg/ml, 1 ml	
5301072	Prolia	1 seringa pré-cheia (sem blister), solução injetável, 60 mg/ml, 1 ml	AMGEN Europe B. V.
5301106		1 seringa pré-cheia com proteção automática da agulha (blister), solução injetável, 60 mg/ml, 1 ml	
5301114		1 frasco para injetáveis, 60 mg/ml, 1 ml	

Data de indeferimento: 06/05/2013

Estatuto quanto à dispensa: Medicamento Sujeito a Receita Médica

Medicamento Genérico: Sim  Não

**Indicações Terapêuticas à data da avaliação:** Tratamento da osteoporose em mulheres na pós-menopausa com um risco aumentado de fraturas. Prolia reduz significativamente o risco de fraturas vertebrais, não vertebrais e da anca. Tratamento da perda óssea associada à ablação hormonal em homens com cancro da próstata com um risco aumentado de fraturas (ver secção 5.1). Nos homens com cancro da próstata a receberem ablação hormonal, Prolia reduz significativamente o risco de fraturas vertebrais.

**Indicações Terapêuticas para as quais esta avaliação é válida:** Tratamento da osteoporose em mulheres na pós-menopausa com um risco aumentado de fraturas, em que a terapêutica com bifosfonatos não esteja recomendada. Prolia reduz significativamente o risco de fraturas vertebrais, não vertebrais e da anca.

**Classificação Farmacoterapêutica:** 9.6 Medicamentos que actuam no osso e no metabolismo do cálcio

**Código ATC:** M05BX04 denosumab

Nota: Algumas informações respeitantes ao medicamento podem ser revistas periodicamente. Para informação actualizada, consultar o [Infomed](#).

### 1. CONCLUSÕES DA AVALIAÇÃO

Considerou-se não existir Valor Terapêutico Acrescentado no subgrupo de doentes para o qual foi solicitada avaliação (no tratamento da osteoporose, quando a terapêutica com bifosfonatos não esteja recomendada em mulheres pós-menopausa com risco aumentado de fraturas).

Não houve lugar a avaliação económica.

### 2. AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

Propriedades farmacológicas

Denosumab é um anticorpo (IgG2) monoclonal humano que tem por alvo o RANKL,

	<p>ao qual se liga com elevada afinidade e especificidade, prevenindo a ativação do seu recetor, RANK, na superfície de precursores dos osteoclastos e dos 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.</p> <p>Para informação adicional sobre o perfil farmacológico e farmacocinético, consultar o RCM disponível no <a href="#">Infomed</a>.</p>
<b>Adequação das apresentações à posologia</b>	Sim, a posologia permite uma terapêutica 6 em 6 meses.
<b>Enquadramento legal</b>	Alínea d) do n.º 2 do artigo 4.º do Anexo I do Decreto-Lei n.º 48-A/2010, de 13 de maio.
<b>Comparador selecionado</b>	Ácido zoledrónico, 5mg, IV, anual (solução para perfusão 5mg/100 ml) Trata-se de um medicamento utilizado para o tratamento da osteoporose.
<b>Valor terapêutico acrescentado</b>	<p>Não apresenta VTA face ao comparador, quer pela inexistência de efeito terapêutico relevante, quer pela descontextualização do seu uso nos estádios 4 e 5 de IRC:</p> <p>O ácido alendrónico, o ranelato de estrôncio, e o raloxifeno não estão recomendados para doentes com insuficiência renal grave (depuração da creatinina &lt;30ml/min), mas a sua utilização não está impedida, isto é, não estão contra-indicados para os estádios 4 e 5.</p> <p>A doença renal e a osteoporose merecem ser devidamente contextualizadas. As alterações do metabolismo fosfo-cálcico são complexas na doença renal e manifestam-se por diversas entidades clínicas, mas em geral, a partir do estágio 4 começam a predominar as conseqüentes ao aumento dos níveis de PTH e do hiperparatiroidismo. Nestas circunstâncias a utilização de terapêuticas clássicas para a osteoporose está descontextualizada. As <i>guidelines</i> não excluem a possibilidade de utilização no estágio 4 de fármacos antireabsortivos (ex. bifosfonatos, raloxifeno), sugerindo sua utilização se houver diagnóstico de osteoporose. Na guideline de 2009 não há referência ao denosumab. A utilidade das terapêuticas anti-reabsortivas para a osteoporose na IRC estádios 4 e 5 é portanto de difícil valorização. À medida que a doença renal progride há uma evolução das manifestações da osteoporose para a osteodistrofia renal; o início da</p>

terapêutica para um eventual diagnóstico de osteoporose na IRC estádios 4 e 5 deve equacionar a valorização adequada de diversos parâmetros bioquímicos e a necessidade de biopsia renal (principalmente estágio 5). O papel da osteodensitometria no diagnóstico de osteoporose nos estádios 4 e 5 da IRC (particularmente o estágio 5) é praticamente nulo, devendo ser considerados outro tipo de análises (incluindo eventual biopsia) para exclusão, por ex., da doença adinâmica do osso, na qual estão contra-indicados os antireabsortivos. Esta é claramente uma área onde não existem ensaios clínicos, e as decisões terapêuticas se baseiam mais em opiniões e consensos sem evidência concreta. A evidência de utilização do denosumab em doentes com IRC – estágio 5 é inexistente; a utilização do denosumab na IRC – estágio 4 não sugere um efeito terapêutico relevante (sem diferenças significativas com o placebo), e no estágio 3 também não se verificaram diferenças significativas para o placebo (Jamal, 2011). Estes estudos na doença renal são *posthoc*, e embora não fossem dimensionados para detectar diferenças nesses subgrupos de IRC, os dados na IRC avançada não permitem tirar conclusões que sejam a favor de um efeito relevante. Na segurança acrescem algumas incertezas, nomeadamente o risco de aumento de infeções graves (ex. cutâneas) e de hipocalcémia grave que colocariam problemas adicionais nestes doentes.

Pelas razões acima aduzidas considerou-se que a utilização de denosumab nas situações clínicas descritas não tem VTA pelo que se indeferiu o pedido de comparticipação ainda antes da avaliação económica.

### 3. AVALIAÇÃO ECONÓMICA

Termos de comparação	NA
Tipo de análise	NA
Vantagem económica	NA

### 4. OBSERVAÇÕES

Esta avaliação não se aplica à indicação terapêutica “*Tratamento da perda óssea associada à ablação hormonal em homens com cancro da próstata com um risco aumentado de fraturas (ver secção 5.1).* Nos homens com cancro da próstata a receberem ablação hormonal, Prolia reduz significativamente o risco de fraturas vertebrais”, para a qual não foi solicitada avaliação.

---

## 5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

1. Jamal et al. Effects of Denosumab on Fracture and Bone Mineral Density by Level of Kidney Function Journal of Bone and Mineral Research, Vol. 26, No. 8, August 2011, pp 1829–1835
2. Jamal et al. Alendronate Treatment in Women With Normal to Severely Impaired Renal Function: An Analysis of the Fracture Intervention Trial. J Bone Miner Res 2007;22:503–508
3. KDIGO Clinical Practice Guideline, vol 76. S 113, 2009
4. McCormick BB. Severe hypocalcemia following denosumab injection in a hemodialysis patient. Am J Kidney Dis. 2012 Oct;60(4):626-8.