

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

DCI – Denosumab

N.º Registo	Nome Comercial	Apresentação/Forma Farmacêutica/Dosagem	Titular de AIM
5301106	Prolia	1 seringa pré-cheia contendo 1 ml de solução injectável doseada a 60 mg/ml	Amgen Europe

Data de indeferimento: 25/11/2011

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 fracturas. Prolia reduz significativamente o risco de fracturas 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 fracturas. Nos homens com cancro da próstata a receberem ablação hormonal, Prolia reduz significativamente o risco de fracturas vertebrais.

Classificação Farmacoterapêutica: 9.6 Aparelho locomotor - 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](http://infomed.pt).

1. CONCLUSÕES DA AVALIAÇÃO

Denosumab demonstrou não ter uma eficácia inferior em relação ao comparador seleccionado, o ácido zoledrónico, e um perfil de segurança equivalente.

A vantagem económica não foi demonstrada porque o custo do tratamento anual com denosumab não é inferior ao custo do tratamento anual com ácido zoledrónico.

2. AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

Propriedades farmacológicas	Denosumab é um anticorpo (IgG2) monoclonal humano que tem por alvo o RANKL, ao qual se liga com elevada afinidade e especificidade, prevenindo a activação do seu receptor, RANK, na superfície de precursores dos osteoclastos e nos osteoclastos. A prevenção da interacção entre RANKL/RANK inibe a formação, função e sobrevivência dos osteoclastos, reduzindo assim a reabsorção óssea no osso cortical e trabecular. Para informação adicional sobre o perfil farmacológico e farmacocinético, consultar o RCM disponível no Infomed .
Adequação das apresentações à posologia	Cumprir o estipulado na Portaria n.º 1471/2004, de 21 de Dezembro.

Enquadramento legal	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 Denosumab é uma nova substância activa, que não vem preencher uma lacuna terapêutica.
Comparador seleccionado	Ácido zoledrónico (5mg/100 ml, IV (perfusão), administração anual) É um bifosfonato, actualmente a classe terapêutica standard no tratamento da osteoporose pós-menopáusica. Tal como denosumab, é um injectável.
Valor terapêutico acrescentado	Os estudos evidenciam a não superioridade do denosumab face ao ácido zoledrónico, em termos de redução do risco absoluto das diversas fracturas. Há evidência de uma ligeira superioridade do ácido zoledrónico, que demonstrou reduzir a mortalidade em doentes com fractura recente da anca, prova que não existe com o denosumab. Além disso, está demonstrado que, após suspensão da terapêutica, o efeito do ácido zoledrónico se prolonga no tempo. Relativamente à segurança, globalmente admite-se equivalência. Ambos os medicamentos têm uma frequência similar de osteonecrose da mandíbula, uma reacção adversa rara. A possibilidade de reacções adversas aquando da instituição terapêutica com o ácido zoledrónico que justifica o estatuto de MSRM restrita - alínea c) do Artigo 118.º do D.L. n.º 176/2006, é contrabalançada por uma tendência consistente nos grupos que fizeram denosumab para uma maior incidência de infecções graves e neoplasias malignas. Trata-se de um potencial problema de segurança, possivelmente relacionado com o mecanismo de acção do denosumab, que merece a adequada investigação e monitorização. A maior conveniência posológica da administração semestral subcutânea de denosumab, contrapõe-se a administração anual do comparador, por perfusão intravenosa. Em conclusão, o denosumab tem um mecanismo de acção interessante, através da interferência na ligação RANKL-RANK impedindo o desenvolvimento e actividade dos osteoclastos; e demonstra eficácia e segurança. No entanto, não preenche uma lacuna terapêutica no tratamento da osteoporose, dada a existência de alternativas terapêuticas. Numa comparação indirecta tem menos eficácia que o ácido zoledrónico, e não apresenta a longo prazo vantagens inequívocas na segurança face ao comparador. Foi ainda avaliada, a pedido do requerente, a vantagem terapêutica numa subpopulação com intolerância e contra-indicação aos bifosfonatos e insuficiência renal. No entanto, considerou-se que a intolerância e contra-indicação ao

	bifosfonatos refere-se a problemas gastrointestinais, que não ocorrem com o ácido zoledrónico, e não há estudos que suportem a mais-valia nos insuficientes renais.
--	---

3. AVALIAÇÃO ECONÓMICA

Termos de comparação	Custo do tratamento anual com denosumab (2 administrações de 60 mg/1ml, por injeção subcutânea) vs. custo do tratamento anual com ácido zoledrónico (1 administração de 5mg/100 ml, por perfusão IV).
Tipo de análise	Análise de minimização de custos
Vantagem económica	O custo do tratamento anual com denosumab não apresentou um preço inferior ao custo do tratamento anual do ácido zoledrónico.

4. OBSERVAÇÕES

O requerente apenas solicitou a avaliação, para efeitos de comparticipação, da indicação na osteoporose pós-menopáusia. Por isso, esta avaliação não é aplicável à indicação na perda óssea associada à ablação hormonal em homens com cancro da próstata.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. RCM do medicamento Prolia
2. EPAR do medicamento Prolia
3. RCM do medicamento Aclasta
4. Norma nº 1/2010, DGS, 30-09-2010.
5. Revisão Cochrane
6. Kim SY *et al.* Bisphosphonates and risk of atrial fibrillation: a meta-analysis. *Arthritis Research Therap.* 2010;12(1):R30. Epub 2010 Feb 19.
7. Black et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *NEJM*; 2007;356(18):1809-22.