



PARECER TÉCNICO/SES/SJ/NATJUS Nº 2627/2023

Rio de Janeiro, 23 de novembro de 2023.

Processo nº 0804058-64.2023.8.19.0046,
ajuizado por.

O presente parecer visa atender à solicitação de informações técnicas da **2ª Vara da Comarca de Rio Bonito** do Estado do Rio de Janeiro, quanto aos medicamentos **Denosumabe 60mg** (Prolia®), **sacubitril + valsartana sódica 200 mg** (Entresto®) e **dapagliflozina 10 mg** (Forxiga®).

I – RELATÓRIO

1. Para a elaboração do presente Parecer Técnico foram considerados o laudo médico padrão para pleito judicial de medicamentos e o laudo do serviço de reumatologia do Hospital Federal dos Servidores do Estado emitidos em 13 de março de 2023 pela Dra. (Num. 80546798 - Págs. 1-3 e Num. 80546799 - Pág. 1).
2. Em síntese, a Autora, 74 anos, é portadora de **Osteoporose grave com fratura de femur, Lupus Eritematoso Sistêmico** com acometimento cutâneo, articular e hematológico e **Doença Renal Crônica**. Apresenta também história anterior de **Infarto agudo de Miocárdio, Hipertensão arterial e Doença diverticular**.
3. Fez uso de bisfosfonato oral, porém houve piora da função renal. Atualmente com Clearance 33,5md/Dl. Foi prescrito o **denosumabe** para redução de risco de nova fratura. (Num. 80546799 - Pág. 1).
4. Quanto aos medicamentos sacubitril + valsartana sódica 200 mg (Entresto®) e dapagliflozina 10 mg (Forxiga®) pleiteados em 21 de agosto de 2023 (Num. 80551953 - Pág. 1) não há documento médico acostado aos autos com prescrição e laudo sobre indicações dos mesmos.
5. Foi citada a Classificação Internacional de Doenças CID10: **M32.8 - Outras formas de lúpus eritematoso disseminado (sistêmico) e M80 - Osteoporose com fratura patológica**.

II – ANÁLISE

DA LEGISLAÇÃO

1. A Política Nacional de Medicamentos e a Política Nacional de Assistência Farmacêutica estão dispostas, respectivamente, na Portaria de Consolidação nº 2/GM/MS, de 28 de setembro de 2017 e na Resolução nº 338/CNS/MS, de 6 de maio de 2004.
2. A Portaria de Consolidação nº 6/GM/MS, de 28 de setembro de 2017, dispõe, também, sobre a organização da assistência farmacêutica em três componentes: Básico, Estratégico e Especializado. E, define as normas para o financiamento dos componentes estratégico e especializado da assistência farmacêutica.



3. A Portaria de Consolidação nº 2/GM/MS, de 28 de setembro de 2017, estabelece, inclusive, as normas de financiamento e de execução do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica no âmbito do SUS.
4. A Portaria nº 2.979, de 12 de novembro de 2019, institui o Programa Previne Brasil, que estabelece o novo modelo de financiamento de custeio da Atenção Primária à Saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde.
5. A Deliberação CIB-RJ nº 1.589, de 09 de fevereiro de 2012 relaciona os medicamentos disponíveis no âmbito do Estado do Rio de Janeiro e/ou Municípios definindo a Relação Estadual dos Medicamentos Essenciais (REME-RJ).
6. A Deliberação CIB-RJ nº 5.743 de 14 de março de 2019 dispõe sobre as normas de execução e financiamento do Componente Básico da Assistência Farmacêutica (CBAF) no âmbito do SUS no Estado do Rio de Janeiro e, em seu artigo 4º, estabelece o Elenco Mínimo Obrigatório de Medicamentos Essenciais do Componente Básico da Assistência Farmacêutica no Estado do Rio de Janeiro.
7. A Deliberação CIB-RJ nº 6.059 de 09 de janeiro de 2020 atualiza a Deliberação CIB nº 5.743 de 14 de março de 2019, no que tange aos repasses de recursos da União destinados ao Componente Básico da Assistência farmacêutica.
8. No tocante ao Município de Rio Bonito, em consonância com as legislações supramencionadas, esse definiu o seu elenco de medicamentos, a saber, Relação Municipal de Medicamentos – REMUME – Rio Bonito - RJ, 4ª Edição, 2015.

DO QUADRO CLÍNICO

1. 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. A osteoporose é a principal causa de fraturas para a população acima de 50 anos, possui elevada morbimortalidade e afeta principalmente mulheres na pós-menopausa e idosos. Muitas vezes assintomática, a osteoporose não apresenta manifestações clínicas específicas até que ocorra a primeira fratura. De acordo com os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Osteoporose, o diagnóstico da dessa doença pode ser clínico, nos casos de indivíduos com fatores de risco que apresentam fratura osteoporótica. Também pode ser estabelecido com base na medida de baixa Densidade Mineral Óssea (DMO) por área pela técnica de absorciometria por raios-X com dupla energia (DXA).
2. Os fatores de risco mais importantes relacionados à **osteoporose** e a **fraturas** na pós-menopausa são: idade, sexo feminino, etnia branca ou oriental, história prévia pessoal e familiar de fratura, baixa DMO do colo de fêmur, baixo índice de massa corporal, uso de glicocorticoide oral, fatores ambientais, tabagismo, ingestão abusiva de bebidas alcoólicas, inatividade física e baixa ingestão dietética de cálcio. O tratamento farmacológico com bisfosfonatos é um importante redutor de risco para fraturas, com um amplo benefício em relação aos riscos¹.
3. O **lúpus eritematoso sistêmico** (LES) é uma doença autoimune multissistêmica caracterizada pela produção de autoanticorpos, formação e deposição de imunocomplexos, com

¹BRASIL. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC. Ácido Zoledrônico para pacientes com osteoporose com intolerância ou dificuldades de deglutição dos bisfosfonatos orais. Relatório de Recomendação Nº 741, junho/2022. Disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2022/20220721_relatorio_acidozoledronico_osteoporose_741_2022.pdf>. Acesso em: 23 nov. 2023.



consequente inflamação em diversos órgãos, que pode resultar em dano tecidual e disfunção de órgãos. Sua etiologia permanece pouco conhecida, porém sabe-se da importante participação de fatores genéticos, hormonais, ambientais e imunológicos para o surgimento da doença. As manifestações clínicas são polimórficas e a evolução costuma ser crônica, com períodos de exacerbação e remissão. A doença pode cursar com sintomas constitucionais, artrite, serosite, nefrite, vasculite, miosite, manifestações mucocutâneas, hemocitopenias imunológicas, diversos quadros neuropsiquiátricos, hiperatividade reticuloendotelial e pneumonite. Manifestações de doença renal ocorrem em cerca de 50% dos pacientes, sendo hematúria e proteinúria persistentes os achados mais observados. Nefrite lúpica pode cursar com síndrome nefrítica ou nefrótica, consumo de complementos, positividade do anti-DNA nativo e, nas formas mais graves, trombocitopenia. Quando não tratada de modo adequado e precoce, a nefrite lúpica, sobretudo nas formas proliferativas, podem evoluir para insuficiência renal crônica. A mortalidade dos pacientes com LES é cerca de 3 a 5 vezes maior que a da população geral e está relacionada à atividade inflamatória da doença, especialmente quando há acometimento renal e do sistema nervoso central (SNC), à maior risco de infecções graves decorrentes da imunossupressão e, tardiamente, às complicações da própria doença e do tratamento, sendo a doença cardiovascular um dos mais importantes fatores de morbidade e mortalidade dos pacientes².

4. O **comprometimento renal** (proteinúria persistente (>0,5 g/dia ou 3+) ou cilindrúria anormal) **no LES** é frequente e resulta de deposição de complexos imunes e da infiltração de linfócitos a nível glomerular, tubulointersticial e vascular, por mecanismos ainda não totalmente esclarecidos, mas claramente, multifactoriais. A manifestação da nefrite lúpica varia com sexo, idade e raça e os sinais sugestivos de nefropatia podem aparecer em qualquer fase de evolução da doença.

DO PLEITO

1. O **Denosumabe** (Prolia[®]) é um anticorpo monoclonal humano (IgG2), que reduz a reabsorção óssea e aumenta a massa e a resistência dos ossos corticais e trabeculares. Dentre suas indicações, consta o tratamento de **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**³.

2. O **Sacubitril Valsartana sódica hidratada** (Entresto[®]) exibe um mecanismo de ação inovador de um inibidor de neprilisina e do receptor da angiotensina (ARNI) inibindo simultaneamente a neprilisina (endopeptidase neutra; NEP) através do sacubitrilato, o metabólito ativo do prófarmaco sacubitril, e bloqueando o receptor da angiotensina II tipo-1 (AT1) através da valsartana. Está indicado para reduzir o risco de morte cardiovascular e hospitalização por insuficiência cardíaca em pacientes adultos com insuficiência cardíaca crônica. Os benefícios são mais claramente evidentes em pacientes com fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) abaixo do normal.⁴

3. A **Dapagliflozina** (Forxiga[®]) é um inibidor potente, altamente seletivo e ativo por via oral, do cotransportador sódio-glicose 2 (SGLT2) renal humano, o principal transportador

² BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria Conjunta Nº 21, de 01 de novembro de 2022. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Lúpus Eritematoso Sistêmico. Disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/20221109_pcdt_lupus.pdf>. Acesso em: 23 nov. 2023.

³Bula do medicamento Denosumabe (Prolia[®]) por Amgen Biotecnologia do Brasil Ltda. Disponível em: <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=PROLIA>>. Acesso em: 23 nov. 2023.

⁴Bula do medicamento Sacubitril + Valsartana (Entresto[®]) por Novartis Biociências S.A. Disponível em: <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=Entresto>>. Acesso em: 23 nov. 2023.



responsável pela reabsorção da glicose renal. Dentre suas indicações consta o tratamento de insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida em pacientes adultos.⁵

III – CONCLUSÃO

1. Informa-se que os medicamentos:
 - ✓ **Denosumabe 60mg (Prolia®) está indicado** para o manejo do quadro clínico apresentado pela Autora – **osteoporose com fratura patológica, Lupus Eritematoso Sistêmico com acometimento cutâneo, articular e hematológico e Doença Renal Crônica**. (Num. 80546798 - Págs. 1-3). A Autora apresenta história anterior de Infarto agudo de Miocárdio, Hipertensão arterial e Doença diverticular, conforme relato médico. (Num. 80546799 - Pág. 1).
 - ✓ **Sacubitril + valsartana sódica 200 mg (Entresto®) e Dapagliflozina 10 mg (Forxiga®) - pleiteados em 21 de agosto de 2023 (Num. 80551953 - Pág. 1) - não há documento médico acostado aos autos com prescrição e laudo com descrição do quadro clínico e indicações dos mesmos**. Portanto, neste momento, não há como realizar uma inferência segura acerca da indicação desses medicamentos pleiteados, considerando que um dos critérios que asseguram a elaboração de parecer técnico, por este Núcleo, é a existência de laudo médico atualizado que justifique o pleito, dentre os documentos que compõem o processo.
2. No que tange à disponibilização pelo SUS insta mencionar que **Denosumabe 60mg (Prolia®) não integra** nenhuma lista oficial de medicamentos (Componentes Básico, Estratégico e Especializado) para dispensação no SUS, no âmbito do Município de Rio Bonito e do Estado do Rio de Janeiro.
3. Ressalta-se que o medicamento **Denosumabe** foi analisado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS - CONITEC para o tratamento de indivíduos com osteoporose grave e falha terapêutica aos medicamentos disponíveis no Sistema Único de Saúde, a qual, recomendou a **não incorporação no SUS do Denosumabe para o tratamento de indivíduos com osteoporose grave e falha terapêutica aos medicamentos disponíveis no SUS**.
4. Para essa recomendação, a Conitec considerou que há substancial incerteza clínica dos benefícios de teriparatida e denosumabe para a população avaliada, além de ser necessário investimento vultoso de recursos financeiros, em uma eventual incorporação. Após a consulta pública, os membros da Conitec consideraram o benefício clínico e resultados mais favoráveis apresentados com teriparatida na avaliação econômica e análise de impacto orçamentário, mediante redução do preço proposto pelo fabricante. Além disso, ponderou-se **para o denosumabe a substancial incerteza clínica dos benefícios para a população avaliada**. O Plenário da Conitec entendeu que houve argumentação suficiente para mudança de entendimento acerca de sua recomendação preliminar sobre a teriparatida, mas não para o **denosumabe**⁶.
5. Para o tratamento **Osteoporose**, o Ministério da Saúde publicou a Portaria SAS/MS nº 451, de 09 de junho de 2014, o qual dispõe sobre o **Protocolo Clínico e Diretrizes**

⁵ Bula do medicamento Dapagliflozina (Forxiga®) por AstraZeneca do Brasil Ltda. Disponível em: <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=FORXIGA>>. Acesso em: 23 nov. 2023.

⁶BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC Nº 742, junho/2022 – Denosumabe e teriparatida para o tratamento de indivíduos com osteoporose grave e falha terapêutica aos medicamentos disponíveis no Sistema Único de Saúde. Disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2022/20220722_relatorio_denosumabe_teriparatida_osteoporose_742_final2022.pdf>. Acesso em: 23 nov. 2023.



Terapêuticas da Osteoporose⁷ (tal PCDT⁸ foi atualizado pela Comissão Nacional de Incorporação de tecnologias no SUS (Conitec), porém ainda não foi publicado) e, por conseguinte, a Secretaria de Estado de Saúde do Rio de Janeiro (SES-RJ) disponibiliza **atualmente**, através do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF), os seguintes medicamentos: Raloxifeno 60mg (comprimido) e Calcitonina 200UI (spray nasal).

6. Segundo o referido protocolo, os bisfosfonatos (Alendronato e similares) correspondem à 1ª linha de tratamento, sendo efetivos na prevenção primária de fraturas em pacientes com Osteoporose. Para pacientes com distúrbio da deglutição, com intolerância ou falha terapêutica ao tratamento de 1ª linha, a utilização de Raloxifeno ou Calcitonina deve ser considerada (2ª linha de tratamento).

7. Cabe mencionar que o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da **Osteoporose** faz a referência ao **Denosumabe**, justificando a **não inserção** por não ter sido demonstrada superioridade em desfechos clínicos comparativamente aos bisfosfonatos antes relacionados; para o Denosumabe, à época da elaboração do PCDT faltavam evidências de segurança em longo prazo⁸.

8. De acordo com relato médico ((Num. 80546799 - Pág. 1), a Autora "*Fez uso de bisfosfonato oral, porém houve piora da função renal. Atualmente com Clearance 33,5md/dL. Não há informação quanto ao uso ou contra-indicação dos medicamentos de 2ª linha – Raloxifeno ou Calcitonina.*

9. Acrescenta-se ainda que, de acordo com o Protocolo Ministerial, o Raloxifeno⁹ apresenta evidência para prevenção de fraturas vertebrais e a Calcitonina é uma alternativa a ser considerada para pacientes com intolerância ou contra-indicação aos bifosfonatos, estrógenos conjugados. Deste modo, recomenda-se ao médico assistente que avalie o uso dos medicamentos padronizados pelo SUS em alternativa ao medicamento não padronizado **Denosumabe 60mg** (Prolia®).

14. Os medicamentos **denosumabe 60mg** (Prolia®), **sacubitril + valsartana sódica 200 mg** (Entresto®) e **dapagliflozina 10 mg** (Forxiga®) possuem registro válido na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa).

É o parecer.

À 2ª Vara da Comarca de Rio Bonito do Estado do Rio de Janeiro para conhecer e tomar as providências que entender cabíveis.

MARIZA CECÍLIA ESPÍRITO SANTO

Médica

CRM-RJ 52.47712-8

Matr. 286.098-9

MILENA BARCELOS DA SILVA

Assistente de Coordenação

CRF- RJ 9714

ID. 4391185-4

FLÁVIO AFONSO BADARÓ

Assessor-chefe

CRF-RJ 10.277

ID. 436.475-02

⁷MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria SAS/MS nº451, de 09 de junho de 2014. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Osteoporose. Disponível em: < <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/osteoporose.pdf>>. Acesso em: 23 nov. 2023.

⁸BRASIL. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde. PCDT em elaboração. Disponível em: <<https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/avaliacao-de-tecnologias-em-saude/pcdt-em-elaboracao-1>>. Acesso em: 23 nov. 2023

⁹Bula do medicamento Cloridrato de Raloxifeno por Blanver Farmoquímica e Farmacêutica S.A. Disponível em: <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=Cloridrato%20de%20raloxifeno>>. Acesso em: 23 nov. 2023.