

Nota Técnica 189109

Data de conclusão: 04/01/2024 14:45:08

Paciente

Idade: 50 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Porto Velho/RO

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Estadual

Vara/Serventia: 1º Juizado Especial da Fazenda Pública de Porto Velho

Tecnologia 189109

CID: D10.3 - Neoplasia benigna de outras partes da boca e as não especificadas

Diagnóstico: Neoplasia benigna de outras partes da boca e as não especificadas.

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): laudo médico

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: DENOSUMABE

Via de administração: SC

Posologia: denosumabe, 120 mg, subcutâneo, uso mensal por no mínimo de 06 meses

Uso contínuo? -

Duração do tratamento: dia(s)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Sim

Previsto em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Min. da Saúde para a situação clínica do demandante? Não

O medicamento está inserido no SUS? Não

Oncológico? Não

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: DENOSUMABE

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: bifosfonatos (ácido zoledrônico e pamidronato) estão disponíveis para tratamento, porém seus estudos de avaliação foram realizados antes do desenvolvimento do denosumabe. Outras opções menos preferíveis devido ao seu perfil de toxicidade são quimioterapia citotóxica (ifosfamida, ciclofosfamida, doxorubicina e cisplatina) e interferon.

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: DENOSUMABE

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: DENOSUMABE

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: DENOSUMABE

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: O denosumabe é um anticorpo monoclonal totalmente humano que inibe a ligação do ligante do RANK com o RANK, seu receptor natural, resultando em inibição reversível da remodelação óssea e, com isso, aumentando a densidade mineral óssea (8).

O denosumabe foi avaliado em um estudo de fase II aberto com apenas um grupo, que incluiu 37 pacientes com tumor de células gigantes do osso com doença recorrente e irrissecável (9 deles com metástases pulmonares) para tratamento com denosumabe 120 mg por via subcutânea a cada 28 dias, com duas doses de carga adicionais nos dias 8 e 15 do primeiro mês (9). Trinta pacientes (86%) apresentaram resposta objetiva à terapia, que foi definida como $\geq 90\%$ de eliminação de células gigantes na avaliação histológica ou ausência de progressão radiográfica da lesão alvo até a semana 25. Também digno de nota foi a supressão de marcadores de remodelação óssea 28 dias após a primeira dose e mantendo esse achado (supressão sustentada) durante o estudo. Eventos adversos foram relatados em 33 pacientes (89%), sendo os mais comuns a dor em uma extremidade em 7 pacientes, dor nas costas em 4 pacientes e dor de cabeça em 4 pacientes.

Item	Descrição	Quantidade	Valor unitário	Valor Total
DENOSUMABE	120 MG SOL INJ12 CT FA VD TRANS X 1,7 ML		R\$ 1.480,57	R\$17.766,84

* Valor unitário considerado a partir de consulta de preço da tabela CMED. Preço máximo de venda ao governo (PMVG) no estado de Rondônia (ICMS 17,5%). O PMVG é o resultado da aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) sobre o Preço Fábrica – PF, $PMVG = PF \cdot (1 - CAP)$. O CAP, regulamentado pela Resolução nº. 3, de 2 de março de 2011, é um desconto mínimo obrigatório a ser aplicado sempre que forem realizadas vendas de medicamentos constantes do rol anexo ao Comunicado nº 15, de 31 de agosto de 2017 - Versão Consolidada ou para atender ordem judicial. Conforme o Comunicado CMED nº 5, de 21 de dezembro de 2020, o CAP é de 21,53%. Alguns medicamentos possuem isenção de ICMS para aquisição por órgãos da Administração Pública Direta Federal, Estadual e Municipal, conforme Convênio ICMS nº 87/02, sendo aplicado o benefício quando cabível. ipal, conforme Convênio ICMS nº 87/02, sendo aplicado o benefício quando cabível.

O denosumabe é produzido pela empresa Amgen Biotecnologia do Brasil sob o nome comercial Prolia® quando na apresentação de 60 mg/ml e Xgeva® na apresentação de 120 mg. Em consulta à tabela da CMED no site da ANVISA em outubro de 2022 e com os dados de prescrição juntados ao processo foi elaborada tabela acima com o custo de um ano de tratamento.

Não encontramos avaliações econômicas nacionais ou internacionais para o uso de denosumabe para o tratamento de pacientes com tumor de células gigantes do osso.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: sobrevida livre de progressão de doença em exames de imagem até a semana 25 de tratamento, porém sem um comparador adequado.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Não avaliada

Conclusão

Tecnologia: DENOSUMABE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Não existem ensaios clínicos randomizados que avaliem o denosumabe para o tratamento de tumor de células gigantes do osso com doença metastática ou irressecável, porém esta é uma doença rara e com grande dificuldade para realização de estudos clínicos. Cabe ressaltar, também, que essa doença é classificada como neoplasia benigna e, mesmo na presença de metástases, sua história natural apresenta, por vezes, longa sobrevida (5,11,12). Na era anterior ao desenvolvimento do denosumabe o tratamento poderia ser realizado com quimioterapia citotóxica ou interferon, porém estes tratamentos não são mais a opção preferível por apresentarem um perfil de toxicidade incompatível com o tratamento de uma doença benigna. A evidência disponível consiste em estudo de fase 2 sem grupo controle impossibilitando a avaliação dos benefícios desta medicação nesse cenário clínico, porém apresentando resultados promissores com altas taxas de resposta objetiva com custos que podem ser considerados aceitáveis para este cenário clínico.

Há evidências científicas? Sim

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do CFM? Não

Referências bibliográficas:

1. Larsson SE, Lorentzon R, Boquist L. Giant-cell tumor of bone. A demographic, clinical, and histopathological study of all cases recorded in the Swedish Cancer Registry for the years 1958 through 1968. *J Bone Joint Surg Am.* 1975;57(2):167.
2. Sung HW, Kuo DP, Shu WP, et al. Giant-cell tumor of bone: analysis of two hundred and eight cases in Chinese patients. *J Bone Joint Surg Am.* 1982;64(5):755.
3. Baena-Ocampo Ldel C, Ramirez-Perez E, Linares-Gonzalez LM, Delgado-Chavez R. Epidemiology of bone tumors in Mexico City: retrospective clinicopathologic study of 566 patients at a referral institution. *Ann Diagn Pathol.* 2009;13(1):16.
4. Hoch B, Inwards C, Sundaram M, Rosenberg AE. Multicentric giant cell tumor of bone. Clinicopathologic analysis of thirty cases. *J Bone Joint Surg Am.* 2006;88(9):1998.
5. Viswanathan S, Jambhekar NA. Metastatic giant cell tumor of bone: are there associated factors and best treatment modalities? *Clin Orthop Relat Res.* 2010;468(3):827. Epub 2009 Jul 14.
6. Salunke AA, Chen Y, Chen X, et al. Does pathological fracture affect the rate of local

recurrence in patients with a giant cell tumour of bone?: a meta-analysis. Bone Joint J. 2015;97-B(11):1566.

7. Klenke FM, Wenger DE, Inwards CY, et al. Giant cell tumor of bone: risk factors for recurrence. Clin Orthop Relat Res. 2011;469(2):591. Epub 2010 Aug 13.
8. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR, Delmas P, Zoog HB, Austin M, Wang A, Kutilek S, Adami S, Zanchetta J, Libanati C, Siddhanti S, Christiansen C; FREEDOM Trial. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. N Engl J Med. 2009 Aug 20;361(8):756-65.
9. Thomas D, Henshaw R, Skubitz K, et al. Denosumab in patients with giant-cell tumour of bone: An open-label, phase 2 study. Lancet Oncol. 2010;11(3):275-280.
10. Chawla S, Blay JY, Rutkowski P, et al. Denosumab in patients with giant-cell tumour of bone: a multicentre, open-label, phase 2 study. Lancet Oncol. 2019;20(12):1719. Epub 2019 Nov 6.
11. Dominkus M, Ruggieri P, Bertoni F, et al. Histologically verified lung metastases in benign giant cell tumours--14 cases from a single institution. Int Orthop. 2006;30(6):499. Epub 2006 Aug 15
12. Yang Y, Huang Z, Niu X, et al. Clinical characteristics and risk factors analysis of lung metastasis of benign giant cell tumor of bone. J Bone Oncol. 2017;7:23. Epub 2017 Apr 6.

NatJus Responsável: RO - Rondônia

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Trata-se de paciente portadora de tumor de células gigantes, diagnosticado através de biópsia de lesão mandibular no lado direito, de cerca de 5cm de diâmetro. Foi anexado exame anatomopatológico comprovando o diagnóstico. Realizou corticoterapia intralesional (uma aplicação) sem mudança no tamanho da lesão. Conforme laudo médico, o tratamento cirúrgico consistiria na remoção de cerca de metade do osso mandibular da paciente. Pleiteia denosumabe com vistas a evitar procedimento cirúrgico.

O tumor de células gigantes é uma neoplasia rara e benigna, porém localmente agressiva, que geralmente acomete adultos jovens após a maturidade esquelética com pico de incidência na faixa etária entre 20 e 30 anos e com leve predominância em mulheres e na população asiática (1,2). Existe maior incidência em pacientes com doença de Paget do osso. Representa aproximadamente 3 a 5% de todos os tumores ósseos e 15 a 20% de todas as neoplasias benignas do osso (1,3). Na maioria dos casos a lesão é única, sendo multicêntrica em apenas 1% de todos os casos (4)

Seu comportamento é variável e pode recorrer após curetagem ou ressecção. Em aproximadamente 2 a 3% dos casos ele pode apresentar metástases, na maioria das vezes para pulmão, de comportamento classificado como benigno e que não leva o paciente ao óbito

(5). A lesão primária geralmente acomete as metaepífises dos ossos longos sendo o fêmur distal e a tíbia proximal os locais mais comumente afetados. A apresentação clínica mais comum do tumor de células gigantes do osso é dor óssea, edema local e limitação do movimento articular do osso acometido. Por vezes o afinamento da cortical óssea pode levar a fraturas patológicas (6).

A avaliação inicial consiste em ressonância magnética e tomografia computadorizada (TC), ambos com e sem contraste, do local afetado. Esses exames podem levantar a suspeita de tumor de células gigantes do osso, já que áreas de mineralização junto ao tumor podem estar relacionadas a diagnósticos como osteossarcoma. É recomendada a realização de imagem de tórax no momento do estadiamento para excluir a presença de metástases pulmonares; esse exame pode ser inicialmente um raio-x, sendo reservada a TC para casos de recorrência local (5).

O diagnóstico é feito com a biópsia do local afetado e o tratamento definitivo é feito com cirurgia de ressecção em bloco, que pode contemplar reconstrução ou não do local afetado. O tipo de cirurgia varia de acordo com características tumorais tais como tamanho, local e outros fatores clínicos e por vezes a curetagem da lesão pode ser considerada (7). Não está recomendada a realização de radioterapia adjuvante por risco de transformação maligna de doença.