



OSTEOPOROSE

Apresentação

O Informe SAÚDE E ECONOMIA tem como objetivo auxiliar a tomada de decisão quando existe mais de uma opção terapêutica para o tratamento de uma mesma patologia, em especial quando não há comprovação de superioridade terapêutica entre os medicamentos.

Este informe foi desenvolvido para trazer informações atualizadas, constantes na literatura médica, de forma resumida e de fácil compreensão. Além de trazer informações sobre os medicamentos avaliados, o informe fornece uma análise comparativa da eficácia, segurança e custos entre as opções terapêuticas abordadas. Cada edição do Informe tratará de uma patologia diferente. A análise dos custos, além de mostrar as diferenças entre as diversas opções terapêuticas, também mostrará a diferença de custos entre a escolha do medicamento de referência e a do medicamento genérico.

As informações constantes em cada Edição serão valiosas para gestores e profissionais de saúde na avaliação das diversas opções terapêuticas. Nessa primeira edição o tema abordado é a osteoporose e o uso de bifosfonatos para o seu tratamento. Boa leitura!



A doença

A osteoporose é uma doença silenciosa até ser complicada por fraturas, que podem ocorrer após um trauma mínimo. É caracterizada por perda da massa, deterioração do tecido, desarranjo da arquitetura e comprometimento da força óssea com aumento no risco de fratura. Mais de 1/3 das mulheres adultas terão uma ou mais fraturas causadas por osteoporose¹.

Essa doença pode ser prevenida, diagnosticada e tratada antes que ocorra qualquer fratura e, mesmo

após a ocorrência da primeira, existem tratamentos efetivos para diminuir o risco de novas.

Fraturas e suas complicações são as sequelas clinicamente relevantes da osteoporose, mais comuns nas vérte-

bras, fêmur proximal e pulso. Grande parte das fraturas resultantes da osteoporose produz mudanças esqueléticas, como deformações e diminuição da estatura, com um componente doloroso importante, que podem levar à invalidez e até à morte.

RECOMENDAÇÕES PARA OS PACIENTES:

Várias intervenções para reduzir o risco de fraturas são recomendadas para a população em geral. Essas incluem ingestão adequada de cálcio ($\geq 1200\text{mg}$ ao dia) e vitamina D, atividade física regular, evitar o uso de tabaco, identificação e tratamento de alcoolismo e tratamento de outros fatores de risco para fratura.



Tratamentos

São considerados os seguintes tratamentos farmacológicos para osteoporose: cálcio, vitamina D, calcitonina, bifosfonatos, raloxifeno e paratormônio.

Os bifosfonatos constituem o tratamento de escolha devido à eficácia comprovada em redução da incidência de fraturas, aumento da densidade mineral óssea (DMO), normalização do *turnover* ósseo a níveis pré-menopausa e manutenção da microarquitetura óssea. Fazem parte dessa classe de medicamentos: alendronato, risedronato e ibandronato.

TURNOVER ÓSSEO

Avalia se a degradação do osso está sendo maior do que sua construção.

Algumas recomendações para maximizar absorção e minimizar o risco de efeitos adversos esofágicos dos bifosfonatos são: não administrar a pacientes com doença ativa no

trato gastrointestinal superior; descontinuar naqueles que desenvolvem sintomas de esofagite; ingerir o medicamento ao acordar, antes de qualquer alimento, com ao menos 240mL de água. Após sua administração, o paciente não deve ingerir comida, bebida e medicações por pelo menos 30 minutos.

Alendronato

É efetivo tanto para o tratamento quanto para a prevenção de osteoporose em mulheres pós-menopausa.

Não há consenso sobre quando começar a tratar a osteoporose de forma preventiva. Entretanto, considera-se adequado iniciar o tratamento preventivo em pessoas com osteopenia e que possuam um ou mais fatores de risco (fratura prévia, idade, tendência à queda).

Ensaios clínicos demonstraram que o alendronato aumenta a DMO e diminui o risco de fraturas osteoporóticas. A boa supressão do *turnover* ósseo e o aumento na DMO com efeitos adversos mínimos são alcançados com a dose de 10mg/dia, tratamento bem tolerado e efetivo por pelo menos 10 anos de utilização^{2,3}.

Os bifosfonatos devem ser tomados com estômago vazio para obtenção da absorção máxima.

Uma meta-análise mostrou que o uso do alendronato diminuiu em 50% o risco de fraturas vertebrais e não-vertebrais em pacientes com osteoporose estabelecida⁴.

Atualmente não há consenso sobre quanto tempo se deve dar continuidade a essa terapia. Entretanto, para mulheres que não apresentam alto risco de fraturas, a interrupção da terapia após 5 anos pode ser razoável, pois há evidências de benefício contínuo por 5 anos a partir da interrupção. Quando o é alendronato administrado de forma preventiva, o efeito protetor cessa com a interrupção da terapia. Isto foi ilustrado no estudo FLEX.⁵

Risedronato

Aumenta a DMO, reduz o risco de fratura e é bem tolerado em mulheres pós-menopausa com osteoporose. O estudo VERT⁶ mostrou que o

uso do risedronato levou à diminuição do risco de ocorrência de fraturas vertebrais e não-vertebrais em 41% e 39%, respectivamente. Uma meta-análise confirmou a redução do risco de fratura em mulheres pós-menopausa e em mulheres com osteoporose estabelecida⁷.

Risedronato é efetivo e bem tolerado por mais de 7 anos. Ao descontinuar o seu uso, os efeitos benéficos na DMO e no *turnover* de marcadores ósseos parecem reverter completamente dentro de 1 ano, como reportado na extensão do ensaio VERT⁸.

Ibandronato

É comercializado em formulação oral administrada mensalmente e formulação intravenosa, administrada a cada 3 meses. A formulação intravenosa é uma opção alternativa para pacientes que não toleram bifosfonatos orais ou que têm dificuldade em cumprir o regime posológico.

O ibandronato aumenta a DMO e reduz o número de fraturas vertebrais. Metanálise com ibandronato, na qual dados de fratura foram medidos como eventos adversos, mostra redução em fraturas não-vertebrais com maiores doses de ibandronato (dados globais para 2 ou 3 mg a cada 2 ou 3 meses)⁹. Entretanto, não há dados diretos que avaliem fratura

não-vertebral como desfecho principal para o ibandronato intravenoso.

Na falta de dados consistentes de ensaios clínicos que demonstrem que o ibandronato reduz fratura de quadril, o risedronato e o alendronato continuam sendo tratamentos de primeira escolha.

Alendronato X Risedronato X Ibandronato

Alendronato e risedronato foram comparados em um ensaio clínico e em estudos observacionais. No ensaio clínico, o uso de alendronato mostrou um maior aumento da DMO em relação ao risedronato em todos os ossos avaliados após 24 meses. Entretanto, não houve diferença na incidência de fratura, que foi reportada apenas como evento adverso. Por isso, apesar de alendronato ter maior efeito na DMO quando comparado ao risedronato, a relevância clínica desse achado não é clara¹⁰.

O estudo PERSIST¹¹ comparou a aderência ao tratamento e perfil de efeitos adversos entre o alendronato semanal e o ibandronato mensal. Com relação à segurança, a proporção de pacientes nos dois grupos que tiveram pelo menos 1 evento adverso, foi similar. A maior parte dos efeitos adversos foi de intensidade leve ou moderada. Os ensaios



**CONSULTE SEU MÉDICO
E SEMPRE CONFIRA
OS PREÇOS DOS
MEDICAMENTOS NO
SITE DA ANVISA.**

Acesse: http://www.anvisa.gov.br/monitora/cmed/legis/comunicados/lista_conformidade.pdf.

clínicos Balto I e II^{12,13} também avaliaram a comodidade e o perfil de efeitos adversos do alendronato em comparação ao ibandronato. Os resultados obtidos foram semelhantes aos do PERSIST. Nenhum estudo fez uma análise de eficácia comparativa entre esses dois medicamentos.

Portanto, de acordo com as evidências científicas disponíveis até o momento, não há diferença de eficácia e segurança entre esses medicamentos.

A tabela faz um sumário das indicações e posologias dos medicamentos.

Medicamento	Indicação	Via	Posologia
Alendronato	Tratamento de osteoporose de mulheres pós-menopausa com osteoporose para prevenir fraturas, inclusive as de quadril e de coluna. É indicado para o tratamento da osteoporose de homens para prevenir fraturas.	Oral	10mg/dia ou 70mg/semana
Risedronato	Tratamento e prevenção da osteoporose em mulheres no período pós-menopausa. É indicado para aumentar a massa óssea nos homens e mulheres que estejam em tratamento com corticóide sistêmico a longo prazo.	Oral	5mg/dia ou 35mg/semana
Ibandronato	Tratamento da osteoporose pós-menopausa para reduzir o risco de fraturas vertebrais. Em um subgrupo de pacientes de risco, o ibandronato mostrou reduzir o risco de fraturas não vertebrais.	Intravenosa ou oral	3mg/3meses ou 150mg/mês

Custos mensais de tratamento



Conforme já discutido neste Informe, não há evidência de superioridade de eficácia clínica entre as opções terapêuticas citadas para o tratamento da osteoporose. Contudo, verifica-se que os preços dos medicamentos indicados para essa patologia variam bastante, o que implica em custos de tratamento mensais bem diferentes. Os dados a seguir mostram claramente os diferentes preços de cada um dos medicamentos, inclusive do medicamento genérico da substância alendronato.

Ao se analisar a figura do termômetro, observa-se que há uma diferença de cerca de 256% entre o custo de tratamento mensal com o medicamento mais barato, no caso, o medicamento genérico, e o custo de tratamento mensal com o medicamento mais oneroso, no caso, o Actonel (Risendronato).

ALENDRONATO GENÉRICO

GENÉRICO MAIS BARATO DO MERCADO

- Apresentação: 70 MG COM CT BL AL PLAS INC X 5
- Preço máximo ao consumidor (ICMS 18%): R\$ 68,13
- Posologia: 70 mg/semana
- Custo tratamento mensal: R\$ 54,50

BONVIVA INJETÁVEL (IBANDRONATO)

- Apresentação: 3 MG SOL INJ CT 1 SER PREENCH VD INC X 3 ML
- Preço máximo ao consumidor (ICMS 18%): R\$ 341,59
- Posologia: 1mg/mês
- Custo tratamento mensal: R\$ 113,86

FOSAMAX (ALENDRONATO)

- Apresentação: 70 MG CX. 1 BL X 4 CPD
- Preço máximo ao consumidor (ICMS 18%): R\$ 149,57
- Posologia: 70 mg/semana
- Custo tratamento mensal: R\$ 149,57

BONVIVA ORAL (IBANDRONATO)

- Apresentação: 150 MG COM REV CT BL ALU/ALU X 1
- Preço máximo ao consumidor (ICMS 18%): R\$ 161,76
- Posologia: 150 mg/mês
- Custo tratamento mensal: R\$ 161,76

ACTONEL (RISENDRONATO)

- Apresentação: 5 MG COM REV 2 BL AL PVC OPC X 14
- Preço máximo ao consumidor (ICMS 18%): R\$ 181,12
- Posologia: 150mg/mês
- Custo tratamento mensal: R\$ 194,06

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

As referências bibliográficas referentes a este informe podem ser encontradas no site: <http://anvisa.gov.br>.

SAÚDE E ECONOMIA

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

NUREM – Núcleo de Assessoramento Econômico em Regulação

GERAE – Gerência de Avaliação Econômica de Novas Tecnologias

Endereço: SIA, Trecho 5, Área Especial 57, 71.205-050, Brasília/DF

E-mail para contato: saude.economia@anvisa.gov.br

Texto e pesquisa: Fernanda Maciel Rebelo e Symone Oliveira Lima.

Revisão do texto: Giselle Silva Pereira Calais, Gustavo Cunha Garcia, Renata Faria Pereira e Telma Rodrigues Caldeira.

Coordenação da publicação: Alexandre Lemgruber P. d'Oliveira.

Projeto gráfico e diagramação: Grifo Design.



ANVISA
Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Ministério
da Saúde



Referências Bibliográficas

1. London New Drugs Group. Comparison of bisphosphonates and strontium ranelate for osteoporosis. APC/DTC Briefing Document; May, 2007.
2. Liberman UA, Weiss SR, Broll J et al. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal African-american woman. *New England Journal of Medicine*, 1995; 333: 1437-44.
3. Chesnut CH, McClung MR, Ensrud KE et al. Alendronate treatment of postmenopausal osteoporotic woman: effect of multiple dosages on bone mass and bone remodeling. *American Journal of Medicine*, 1995; 99: 144-52.
4. Cranney A, Wells G, Willan A et al. Meta-analyses of therapies for pós-menopausal women. *Endocrine Reviews*, 2002; 23: 508-16.
5. Black DM, Schwartz AV, Ensrud KR et al. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): a randomized trial. *Journal of the American Medical Association*, 2006; 296:2927-38.
6. Harris ST, Watts NB, Genant HK et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and non-vertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy Study Group. *Journal of American Medical Association*, 1999; 282: 1344-52.
7. Cranney A, Tugwell P, Adachi J et al. Meta-analysis of risedronate treatment on vertebral and non-vertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis. *Endocrine Reviews*, 2002; 23: 517-23.
8. Reginster J, MinneHW, Sorensen OH et al. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy Study Group. *Osteoporosis International*, 2000; 11: 83- 91.
9. Harris ST, Blumentals WA, Miller PD. Ibandronate and the risk of non-vertebral and clinical fractures in women with postmenopausal osteoporosis: results of a meta-analysis of phase III studies. *Current Medical Research and Opinion*, 2008, 24: 237-45.
10. Bonnick S, Saag KG, Kiel DP et al. Comparison of weekly treatment of postmenopausal osteoporosis with alendronate versus risedronate over two years. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2006; 91:2631-37.
11. Cooper A, Drake J, Brankin E et al. Treatment persistence with once-monthly ibandronate and patient support vs. once-weekly alendronate: results from the PERSIST study. *International Journal of Clinical Practice*, 2006; 60: 896-905.
12. Emkey R, Koltun W, Beusterien K, Seidman L, Kivitz A et al. Patient preference for once-monthly ibandronate versus one-weekly alendronate in a randomized, open-label, cross-over trial: the Boniva Alendronate Trial in Osteoporosis (BALTO). *Current Medical Research and Opinion*, 2005;21 (2): 1895 – 1903
13. BALTO II Clinical Study Report, MA17844(RR1020118)