

# Nota Técnica 7588

Data de criação: 30/07/2020 08:37:29

Data de conclusão: 30/07/2020 08:39:09

## Paciente

---

**Idade:**

78 anos

**Sexo:**

Feminino

**Cidade:**

Bento Gonçalves/RS

## Dados do Processo

---

**Vara/Serventia:**

1ª Vara Federal de Bento Gonçalves

## Diagnóstico

---

**Diagnóstico:**

Osteoporose não especificada com fratura patológica.

**CID:**

M80.9 - Osteoporose não especificada com fratura patológica

**Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s):**

Laudo Médico.

## Descrição da Tecnologia

---

**Tipo da Tecnologia:**

Medicamento

**Princípio Ativo:**

TERIPARATIDA

**Via de administração:**

SUBCUTÂNEA

**Posologia:**

Teriparatida 20 mcg ao dia durante dois anos.

**Uso contínuo?**

Sim

**Duração do tratamento:**

02 ano(s)

**Registro na ANVISA?**

Sim

**Situação do registro:**

Ativo

**Indicação em conformidade com a aprovada no registro?**

Sim

**Oncológico?**

Não

**Previsto em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde para a situação clínica do demandante?**

Não

**O medicamento está disponível no SUS?**

Não

---

**Outras Tecnologias Disponíveis**

---

**Tecnologia:**

TERIPARATIDA

**Descrever as opções disponíveis no SUS/Saúde Suplementar:**

Conforme descrito em PCDT, por meio do Componente Básico da Assistência Farmacêutica (CBAF), o SUS disponibiliza os medicamentos alendronato, carbonato de cálcio, associação carbonato de cálcio com colecalciferol, fosfato de cálcio tribásico com colecalciferol e estrógenos conjugados. Enquanto que, por meio do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF), o SUS oferece calcitonina, calcitriol, pamidronato, risedronato, raloxifeno.

**Em caso de medicamento, descrever se existe Genérico ou Similar:**

Não existem genéricos e similares previstos na Lista de Preços de Medicamentos da ANVISA.

---

**Custo da Tecnologia**

---

**Tecnologia:**

TERIPARATIDA

**Laboratório:**

ELI LILLY DO BRASIL LTDA

**Marca Comercial:**

Fortéo®

**Apresentação:**

TERIPARATIDA 250 MCG /ML SOL INJ CT CARP VD INC X 2,4 ML X SIST APLIC PLAS

**Preço de Fábrica:**

-

**Preço Máximo de Venda ao Governo:**

2.163,29

**Preço Máximo ao Consumidor:**

-

---

**Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal**

---

**Tecnologia:**

TERIPARATIDA

**Dose Diária Recomendada:**

20 mcg/dia

**Preço Máximo de Venda ao Governo:**

-

**Preço Máximo ao Consumidor:**

-

**Fonte do custo da tecnologia:**

LISTA DE PREÇOS DE MEDICAMENTOS - ANVISA

---

**Evidências e resultados esperados**

---

**Tecnologia:**

TERIPARATIDA

**Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:**

A teriparatida é um medicamento cuja composição assemelha-se ao hormônio da paratireóide (PTH); dessa forma, sua ação deve-se ao estímulo da formação óssea [\(13\)](#).

A eficácia da teriparatida na prevenção de fraturas foi estudada em um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo [\(14,15\)](#). Nele, 1.637 mulheres pós-menopáusicas, com história de fraturas prévias, foram randomizadas para receber injeções uma vez ao dia de placebo ou de teriparatida na dose de 20 ou 40 mcg [\(14\)](#). Após cerca de 18 meses, o estudo foi interrompido precocemente em decorrência da publicação, em paralelo, de resultados em ratos, nos quais o uso de teriparatida foi associado ao aumento da incidência de câncer ósseo [\(16,17\)](#). Ambas as doses de teriparatida reduziram o risco de uma nova fratura vertebral (RR=0,35, IC95% 0,22-0,55, para 20 mcg/dia e RR=0,31, IC95% 0,19-0,50, para 40 mcg/dia) com o número necessário para tratar (NNT) de 11. Também foi verificada redução de risco de fraturas não-vertebrais (RR=0,47, IC95% 0,25-0,88, para 20 mcg/dia e RR=0,46, IC95% 0,25-0,86, para 40 mcg/dia) com o número necessário para tratar de 33. Não houve diferença estatisticamente significativa na eficácia anti-fratura quando comparadas as duas doses. Durante o período de seguimento de 18 meses, não ocorreram casos de câncer ósseo.

Mais recentemente, constatou-se que o desenvolvimento de câncer ósseo em ratos foi causado pelo longo tempo de uso e pelas altas doses utilizadas (18). O número de óbitos foi similar entre grupos, bem como a quantidade de internações hospitalares decorrentes de condições médicas anteriores, como doenças cardíacas. Contudo, mulheres tratadas com teriparatida sofreram mais frequentemente náusea (18% para 40 mcg/dia vs. 8% para placebo,  $P<0,001$ ), cefaleia (13% para 40 mcg/dia vs. 8% para placebo,  $P=0,01$ ), tontura (9% para 20 mcg/dia vs. 6% para placebo,  $P=0,05$ ) e câimbras (3% para 20 mcg/dia vs. 1% para placebo,  $P=0,02$ ).

Revisão sistemática, publicada em 2019, buscou ensaios clínicos randomizados que compararam a eficácia de teriparatida com bifosfonatos (fármacos disponíveis no SUS) (19). Onze ensaios foram incluídos. Em análise envolvendo quatro estudos, teriparatida mostrou-se superior na prevenção de fraturas vertebrais ( $RR=0,57$ ,  $IC95\%$  0,35-0,93,  $P=0,024$ ) e similar na prevenção de fraturas não-vertebrais ( $RR=0,66$ ,  $IC95\%$  0,37-1,17,  $P=0,153$ ) quando comparada aos bifosfonatos. Vale destacar que a prevenção de fraturas de não-vertebrais, devido ao seu elevado custo e sua forte associação à osteoporose, é o principal alvo do tratamento de osteoporose. Os tratamentos não diferiram na frequência de eventos adversos ( $RR=1,09$ ,  $IC95\%$  0,89-1,33,  $P=0,424$ ). Por fim, outras revisões sistemáticas ratificaram tais resultados (19–21).

#### **Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:**

Ver benefícios no item anterior.

#### **Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante:**

Não avaliado

---

## **Conclusão**

#### **Conclusão Justificada:**

Não favorável

#### **Conclusão:**

Conforme consta em protocolo do Ministério da Saúde, há alternativas terapêuticas disponíveis pelo SUS para pacientes com falha terapêutica ao uso de bifosfonatos (12). Ademais, a prevenção de fraturas de quadril, pelo seu custo e forte associação à osteoporose, é o principal alvo do tratamento de osteoporose (22,28). Na prevenção de fraturas não vertebrais, contudo, a eficácia da teriparatida não diferiu estatisticamente dos bifosfonatos. Em acréscimo à questão de eficácia, trata-se de uma medicação altamente inconveniente: além das aplicações subcutâneas diárias, as ampolas devem ser mantidas em faixa de temperatura restrita (12). Por fim, deve-se considerar o custo elevado da teriparatida. Tendo em vista que países de alta renda, como o Canadá e os Estados Unidos, julgaram seu o custo excessivo, pode-se inferir que seu custo está além de um limiar de custo-efetividade razoável para um país de média renda, como o Brasil.

#### **Há evidências científicas?**

Sim

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

Não

## Referências bibliográficas:

1. [Gallagher J, Riggs B, Eisman J. Diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. Am J Med. 1994;90\(90\):646–50.](#)
2. [Kanis JA. Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk. The Lancet. 2002;359\(9321\):1929–36.](#)
3. [NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. JAMA. 2001;285\(6\):785–95.](#)
4. [Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Osteoporose. \[Internet\]. 2014. Disponível em: <https://www.saude.gov.br/images/pdf/2014/junho/10/Republica---o-Portaria-n---451-de-09-de-junho-de-2014-atual.pdf>](#)
5. [WHO Scientific Group on Prevention, Management of Osteoporosis, World Health Organization. Prevention and management of osteoporosis: report of a WHO scientific group. World Health Organization; 2003.](#)
6. [Baccaro LF, Conde DM, Costa-Paiva L, Pinto-Neto AM. The epidemiology and management of postmenopausal osteoporosis: a viewpoint from Brazil. Clin Interv Aging. 2015;10:583.](#)
7. [Clark P, Cons-Molina F, Deleze M, Ragi S, Haddock L, Zanchetta J, et al. The prevalence of radiographic vertebral fractures in Latin American countries: the Latin American Vertebral Osteoporosis Study \(LAVOS\). Osteoporos Int. 2009;20\(2\):275–82.](#)
8. [Järvinen TL, Sievänen H, Khan KM, Heinonen A, Kannus P. Shifting the focus in fracture prevention from osteoporosis to falls. Bmj. 2008;336\(7636\):124–6.](#)
9. [Rosen AC, Wu S, Damse A, Sherman E, Lacouture ME. Risk of rash in cancer patients treated with vandetanib: systematic review and meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab. 2012;97\(4\):1125–33.](#)
10. [Black DM, Cummings SR, Karpf DB, Cauley JA, Thompson DE, Nevitt MC, et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. The Lancet. 1996;348\(9041\):1535–41.](#)
11. [Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, Cauley JA, Levis S, Quandt SA, et al. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-term Extension \(FLEX\): a randomized trial. Jama. 2006;296\(24\):2927–38.](#)
12. [Nakamura T, Sugimoto T, Nakano T, Kishimoto H, Ito M, Fukunaga M, et al. Randomized Teriparatide \[human parathyroid hormone \(PTH\) 1–34\] Once-Weekly Efficacy Research \(TOWER\) trial for examining the reduction in new vertebral fractures in subjects with primary osteoporosis and high fracture risk. J Clin Endocrinol Metab. 2012;97\(9\):3097–106.](#)
13. [Miyachi A, Matsumoto T, Shigeta H, Tsujimoto M, Thiebaud D, Nakamura T. Effect of teriparatide on bone mineral density and biochemical markers in Japanese women with postmenopausal osteoporosis: a 6-month dose-response study. J Bone Miner Metab. 2008;26\(6\):624–34.](#)
14. [Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster J-Y, et al. Effect of parathyroid hormone \(1-34\) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. N Engl J Med. 2001;344\(19\):1434–41.](#)
15. [Leder BZ. Parathyroid hormone and parathyroid hormone-related protein analogs in osteoporosis therapy. Curr Osteoporos Rep. 2017;15\(2\):110–9.](#)
16. [Vahle JL, Long GG, Sandusky G, Westmore M, Ma YL, Sato M. Bone neoplasms in F344 rats given teriparatide \[rhPTH \(1-34\)\] are dependent on duration of treatment and dose. Toxicol Pathol. 2004;32\(4\):426–38.](#)
17. [Vahle JL, Sato M, Long GG, Young JK, Francis PC, Engelhardt JA, et al. Skeletal changes in rats given daily subcutaneous injections of recombinant human parathyroid hormone \(1-34\) for 2 years and relevance to human safety. Toxicol Pathol. 2002;30\(3\):312–21.](#)
18. [Andrews EB, Gilsenan AW, Midkiff K, Sherrill B, Wu Y, Mann BH, et al. The US](#)

- [postmarketing surveillance study of adult osteosarcoma and teriparatide: study design and findings from the first 7 years. J Bone Miner Res. 2012;27\(12\):2429–37.](#)
19. [Wang Y-K, Qin S-Q, Ma T, Song W, Jiang R-Q, Guo J-B, et al. Effects of teriparatide versus alendronate for treatment of postmenopausal osteoporosis: a meta-analysis of randomized controlled trials. Medicine \(Baltimore\). 2017;96\(21\).](#)
20. [Yuan F, Peng W, Yang C, Zheng J. Teriparatide versus bisphosphonates for treatment of postmenopausal osteoporosis: A meta-analysis. Int J Surg. 2019;66:1–11.](#)
21. [Liu G, Wang Z, Liu L, Zhang B, Miao Y, Yu S. A network meta-analysis on the short-term efficacy and adverse events of different anti-osteoporosis drugs for the treatment of postmenopausal osteoporosis. J Cell Biochem. 2018;119\(6\):4469–81.](#)
22. [National Institute for Health and Care Excellence. Raloxifene and teriparatide for the secondary prevention of osteoporotic fragility fractures in postmenopausal women \[Internet\]. 2018. Disponível em: \[www.nice.org.uk/guidance/ta161\]\(http://www.nice.org.uk/guidance/ta161\)](#)
23. [Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health \(CADTH\). Teriparatide and Bisphosphonates for Treatment of Osteoporosis in Women: A Clinical and Economic Analysis \[Internet\]. 2006. Disponível em: <https://www.cadth.ca/teriparatide-and-bisphosphonates-treatment-osteoporosis-women-clinical-and-economic-analysis-0>](#)
24. [Mori T, Crandall CJ, Ganz DA. Cost-Effectiveness of Sequential Teriparatide/Alendronate Versus Alendronate-Alone Strategies in High-Risk Osteoporotic Women in the US: Analyzing the Impact of Generic/Biosimilar Teriparatide. JBMR Plus. 2019;3\(11\):e10233.](#)
25. [Zimmermann IR, de Oliveira EF, Vidal ÂT, Santos VCC, Petramale CA. A qualidade das evidências e as recomendações sobre a incorporação de medicamentos no Sistema Único de Saúde: uma análise retrospectiva. Rev Eletrônica Gest E Saúde. 2015;\(4\):3043–65.](#)
26. [Pinto M, Santos M, Trajman A. Limiar de custo-efetividade: uma necessidade para o Brasil. J Bras Econ Saúde. 2016;8\(1\):58–60.](#)
27. [Soarez PCD, Novaes HMD. Limiares de custo-efetividade e o Sistema Único de Saúde. Cad Saúde Pública. 2017;33:e00040717.](#)
28. [Brecht J, Kruse H, Möhrke W, Oestreich A, Huppertz E. Health-economic comparison of three recommended drugs for the treatment of osteoporosis. Int J Clin Pharmacol Res. 2004;24\(1\):1–10.](#)

**NATS/NAT-Jus Responsável:**

NAT-jus/JFRS

**Instituição Responsável:**

TelessaúdeRS-UFRGS

**Nota técnica elaborada com apoio de tutoria?**

Não

**Outras Informações:**

Conforme consta em laudo médico, o caso em tela possui diagnóstico de osteoporose. Realizou tratamento com bisfosfonatos e sofreu fratura em sua vigência. Em contato com médico prescritor, foi informado que apresenta elevado risco de fraturas (escore FRAX de 25% para fraturas maiores e de 18% para fraturas de quadril).

A osteoporose consiste no comprometimento da densidade e qualidade óssea levando ao risco aumentado de fraturas (1,2,3). O diagnóstico de osteoporose é estabelecido pela medida da densidade mineral óssea ou pela ocorrência de fratura do quadril ou vértebras na idade adulta na ausência de trauma importante (3,4). A medição pela densitometria óssea do quadril e da coluna é a tecnologia usada para estabelecer ou confirmar um diagnóstico de osteoporose,

prever o risco futuro de fraturas e monitorar pacientes. Para fins de diagnóstico, osteoporose é definida pela densidade mineral óssea no quadril ou na coluna lombar menor ou igual a 2,5 desvios-padrão abaixo da média de uma população de referência jovem-adulta (3,5).

Trata-se de uma doença altamente prevalente. Estima-se haver cerca de 200 milhões de pessoas com osteoporose no mundo. No Brasil, as estimativas são variadas, devido a questões epidemiológicas, mas variam entre 15 a 33% entre as mulheres na pós-menopausa (6).

A relevância clínica da osteoporose deve-se ao risco aumentado de fraturas ósseas, em função de sua elevada morbimortalidade (2). De fato, estudo envolvendo 1.922 mulheres latino-americanas demonstrou prevalência de 27,8% (IC95% 23,1-32,4) de fraturas ósseas em mulheres com idade superior a 80 anos (7). Uma mulher com diagnóstico de osteoporose, sem fraturas vertebrais prévias, apresenta 7,7% de chance (IC95% 5,8%-9,9%) de fratura vertebral em 1 ano de seguimento (8). Depois de 5 anos de seguimento, 33% das mulheres (IC95% 25%-41%) desenvolverão fraturas vertebrais, das quais 11% (IC95% 8%-16%) irão sofrer múltiplas fraturas. Evidentemente quedas, e não osteoporose, são o principal fator de risco para fraturas (8). Dessa forma, fraturas ósseas em idosos dependem do tipo e da gravidade da queda (incluindo altura, energia e direção da queda). Nessa linha, a redução de -1 desvio-padrão na densidade mineral óssea aumenta o risco de fratura em 2-2,5 vezes, enquanto que uma queda com impacto na coxa eleva o risco de fratura de quadril em cerca de 30 vezes.

Conforme consta em diretrizes nacionais e internacionais, o tratamento para osteoporose baseia-se em medidas não-farmacológicas e farmacológicas (4,9). Como primeira linha de tratamento medicamentoso recomenda-se os bifosfonatos (entre eles, alendronato de sódio e risedronato de sódio), cujo impacto na redução de fraturas osteoporóticas está comprovado por estudos com até 10 anos de seguimento (10,11). Recomenda-se o tratamento por 5 anos, estendendo-se por mais 5 anos em pacientes com piora da massa óssea depois do início do tratamento ou com escore inferior a -3,5 desvios-padrão. Para pacientes com falha terapêutica ao uso de bifosfonatos, propõe-se a utilização de raloxifeno, de estrógenos conjugados ou de calcitonina.