

Nota Técnica 69371

Data de conclusão: 23/03/2022 16:37:19

Paciente

Idade: 70 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Novo Hamburgo/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: Juízo Substituto da 1ª Vara Federal de Novo Hamburgo

Tecnologia 69371

CID: M80 - Osteoporose com fratura patológica

Diagnóstico: Osteoporose com fratura patológica

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: TERIPARATIDA

Via de administração: SC

Posologia: teriparatida - aplicar 1 dose (20 mcg), 1x ao dia, subcutânea, pelo período de 2 anos.

Uso contínuo? Sim

Duração do tratamento: 2 ano(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: TERIPARATIDA

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: conforme descrito em PCDT (4), 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.

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: TERIPARATIDA

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: 2.254,80

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: TERIPARATIDA

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

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 paratireoide (hPTH); dessa forma, sua ação leva ao aumento do número e atividade dos osteoblastos, ocasionando aumento da massa óssea e melhora da arquitetura, tanto do osso trabecular quanto cortical (5).

O estudo que levou à aprovação de teriparatida pelo FDA no tratamento de osteoporose foi o Fracture Prevention Trial (FPT), publicado em 2001 (6). Trata-se de ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, no qual 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, além suplementos diários de 1000 mg de cálcio e 400 a 1200 UI de vitamina D. A duração cumulativa do tratamento do estudo no grupo que recebeu placebo, no grupo que recebeu 20 µg de hormônio da paratireoide (1-34) por dia e no grupo que recebeu 40 µg por dia foi de 798, 779 e 774 pacientes-ano, respectivamente, e a duração média e desvio padrão (DP) do tratamento nos três grupos foi de 18 (DP 5), 18 (DP 6) e 17 (DP 6) meses, respectivamente. A taxa média de cumprimento do regime de injeções, avaliada com base na devolução da medicação, variou de 79 a 83 por cento em cada visita, e as taxas não diferiram significativamente entre os três grupos.

Como resultados principais, ambas as doses de teriparatida reduziram o risco de uma nova fratura vertebral (RR 0,35, IC95% 0,22 a 0,55, para 20 mcg/dia e RR 0,31, IC95% 0,19 a 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 a 0,88, para 20 mcg/dia e RR 0,46, IC95% 0,25 a 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. Quanto à segurança, 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, $P = 0,02$). No entanto, como relatado previamente, a maior frequência de eventos adversos não afetou a taxa de cumprimento do regime medicamentoso.

Depois da publicação de outros ensaios clínicos, em diferentes cenários e com diferentes comparadores, foram publicadas revisões sistemáticas seguidas de meta-análise buscando avaliar a eficácia de teriparatida. Revisão conduzida por Han e colaboradores (7), publicada em 2012, incluiu oito ensaios clínicos randomizados controlados por placebo de mulheres pós-menopáusicas com osteoporose que foram tratadas com injeções diárias de teriparatida por um período mínimo de seis meses. Foram observados benefícios estatisticamente significativos com o tratamento com teriparatida em comparação com o placebo na DMO da coluna (diferença média de 8,14%, IC95% 6,72 a 9,55%; oito ensaios clínicos randomizados, 2.206 participantes) e DMO total do quadril (diferença média de 2,48%, IC95% 1,67 a 3,29 %; sete RCTs, 1.303 participantes). O tratamento com teriparatida foi associado a uma redução de 38%

no risco de fratura não vertebral (RR 0,62, IC95% 0,44 a 0,87; três ensaios clínicos randomizados; 1.842 participantes) e uma redução de 70% no risco de fratura vertebral (RR 0,30, 95% IC 0,21 a 0,44; três ensaios clínicos randomizados, 1.452 participantes), sem heterogeneidade estatisticamente significativa observada para esses resultados.

Revisão sistemática, publicada em 2019, buscou ensaios clínicos randomizados que compararam a eficácia de teriparatida com bifosfonatos (8) (fármacos disponíveis no SUS). Onze ensaios foram incluídos. Em análise envolvendo quatro estudos, teriparatida mostrou-se superior na prevenção de fraturas vertebrais (RR 0,57, IC95% 0,35 a 0,93, P=0,024) e similar na prevenção de fraturas não-vertebrais (RR 0,66, IC95% 0,37 a 1,17, P=0,153) quando comparada aos bifosfonatos. Vale destacar que a prevenção de fraturas 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 a 1,33, P=0,424). Por fim, outras revisões sistemáticas ratificaram tais resultados de equivalência de bifosfonatos a outros fármacos (9-10).

Especificamente quanto ao pleito em questão, quanto ao uso sequencial dos medicamentos, existe a preocupação teórica de que as taxas de remodelação diminuídas induzidas por bifosfonatos possam prejudicar a capacidade do hPTH de estimular a formação de osso novo. Cabe considerar que essa hipótese somente foi avaliada em estudos observacionais, de pequeno tamanho amostral e sujeitos a vieses, que relataram que uso de teriparatida em pessoas sem uso prévio de bifosfonatos estaria associado a maior aumento de massa óssea em DMO (11). Não foram identificados ensaios clínicos adequadamente desenhados para elucidar a questão. Revisões que compararam desempenho dos fármacos independentemente de uso prévio de outras terapias não indicaram superioridade clara da teriparatida que justifique ser primeira opção de tratamento.

A indicação de teriparatida permanece ainda algo controversa em diferentes diretrizes. Como relevante para o caso em tela, as diretrizes de prática clínica para o diagnóstico e tratamento da osteoporose do CMAJ (Canadian Medical Association Journal) (12), elaboradas após revisão sistemática avaliando o uso de hormônio paratireóideo no tratamento da osteoporose (13), indicam que a teriparatida poderia ser recomendada como terapia de primeira linha para mulheres de 65 anos ou mais que tem fraturas vertebrais prevalentes e baixa DMO (T-score \leq -2,5), e que considerando a preocupação teórica citada de que bifosfonatos podem diminuir a eficácia da teriparatida, os pacientes selecionados para o tratamento devem, idealmente, ser virgens de bifosfonatos. A publicação reconhece que a evidência para essa suposição é frágil, e que talvez não seja razoável, do ponto de vista da gestão de sistemas de saúde, iniciar o tratamento por fármaco de maior custo. Teriparatida não é recomendada em nenhum cenário pelo CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health) (14). Já segundo orientações publicadas pelo NICE (15), a teriparatida é recomendada como uma opção de tratamento alternativo para a prevenção secundária de fraturas por fragilidade osteoporótica em mulheres pós-menopáusicas: a) que são incapazes de tomar alendronato e risedronato, ou tem uma contra-indicação ou são intolerantes ao alendronato e ao risedronato ou etidronato, ou que tiveram uma resposta insatisfatória ao tratamento com alendronato ou risedronato e; b) que tem acima de 65 anos e tem um escore T igual ou menor a $-4,0$ DP, ou um escore T de igual ou menor $-3,5$ DP e mais de duas fraturas, ou que têm 55–64 anos de idade e tem um escore T menor ou igual -4 SD e mais de duas fraturas.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: aumento de massa óssea e redução do risco de fraturas, de magnitude incerta em relação às opções disponíveis no SUS.

Conclusão

Tecnologia: TERIPARATIDA

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão:

- Embora trata-se de paciente com quadro de alto risco, não foi realizado nenhum tratamento prévio, ou seja, não foram utilizadas as opções disponíveis no SUS.
- Entre os medicamentos que reduzem fraturas osteoporóticas, os bifosfonatos são a classe com mais informações em termos de efetividade e segurança, e são considerados primeira opção no tratamento.
- A suposição de que a teriparatida seja menos efetiva após uso de bifosfonatos é válida, porém inexistem evidências de qualidade que suportem essa hipótese.
- A teriparatida mostrou eficácia semelhante à dos bifosfonatos na prevenção de fraturas não vertebrais, tipo de fratura com maior impacto clínico no cenário clínico de osteoporose.
- Trata-se de uma medicação de uso trabalhoso: as ampolas devem ser mantidas em faixa de temperatura restrita, e são necessárias aplicações subcutâneas diárias.
- Agências de países de mais alta renda que o Brasil não indicam uso de Teriparatida ou apenas o fazem mediante diversos critérios clínicos, e reservam teriparatida para casos de muito alto risco nos quais houve falha ou intolerância à terapia com bifosfonatos.
- O custo anual do tratamento pleiteado é elevado em relação a outras terapêuticas disponíveis. Estima-se que o potencial impacto orçamentário de utilizar teriparatida como primeira linha de tratamento em todo paciente de muito alto risco seja muito elevado, uma vez que é condição prevalente, e portanto entende-se como mais adequado reservar a tecnologia para uso em pacientes com falha de outras terapêuticas, conforme proposto pela maioria das diretrizes nacionais e internacionais.

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas:

[1. Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, Reginster J-Y, on behalf of the Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis \(ESCEO\) and the Committees of Scientific Advisors and National Societies of the International Osteoporosis Foundation \(IOF\). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in](#)

- [postmenopausal women. Osteoporos Int. 1o de janeiro de 2019;30\(1\):3–44.](#)
2. [MINISTÉRIO DA SAÚDE, SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Osteoporose \[Internet\]. Report No.: PORTARIA No 451, DE 9 DE JUNHO DE 2014. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt/arquivos/2014/osteoporose-pcdt.pdf>](#)
3. [Marinho BCG, Guerra LP, Drummond JB, Silva BC, Soares MMS. The burden of osteoporosis in Brazil. Arq Bras Endocrinol Metabol. julho de 2014;58:434–43.](#)
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. Miyauchi 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.
6. Neer, R M et al. “Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis.” *The New England journal of medicine* vol. 344,19 (2001): 1434-41. doi:10.1056/NEJM200105103441904
7. Han SL, Wan SL. Effect of teriparatide on bone mineral density and fracture in postmenopausal osteoporosis: meta-analysis of randomised controlled trials. 2012. In: *Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE): Quality-assessed Reviews [Internet].* York (UK): Centre for Reviews and Dissemination (UK); 1995-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK91585/>
8. 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).
9. 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.
10. 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.
11. Ettinger, Bruce et al. “Differential effects of teriparatide on BMD after treatment with raloxifene or alendronate.” *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* vol. 19,5 (2004): 745-51. doi:10.1359/JBMR.040117
12. Hodsman A; Scientific Advisory Council of Osteoporosis Canada, Papaioannou A; Clinical Guidelines Committee, Ann Cranney; Writing Group on the Systematic Review of Parathyroid Hormone for the Treatment of Osteoporosis. Clinical practice guidelines for the use of parathyroid hormone in the treatment of osteoporosis. *CMAJ.* 2006;175(1):48. doi:10.1503/cmaj.060624
13. Cranney A, Papaioannou A, Zytaruk N, Hanley D, Adachi J, Goltzman D, Murray T, Hodsman A, Clinical Guidelines Committee of Osteoporosis Canada. *CMAJ.* 2006 Jul 4; 175(1):52-9.
14. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). TERIPARATIDE. Indication: Severe Osteoporosis in Women . Available at https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_Forteo-ACP_March-17-2010.pdf
15. 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

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Segundo laudo médico, trata-se de paciente com 67 anos e diagnóstico de osteoporose. Como fatores adicionais de risco, tem história de menopausa precoce aos 32 anos após tratamento de câncer de útero (cirurgia + quimioterapia), história de diarreia crônica após quimioterapia, quadro de intolerância à lactose e tabagismo (em abstinência). Há relato de múltiplas fraturas após mínimos traumas, a primeira em 2015 em coluna lombar, seguidas de outras fraturas em coluna e fratura em bacia. O laudo descreve densitometria com “muito baixa massa óssea” (sem descrição do escore T), e que última ressonância magnética em julho de 2021 apresenta colapso por fraturas osteoporóticas em praticamente todos os corpos vertebrais, com herniações intra somáticas de núcleo pulposo. Nesse cenário, o prescritor indica uso de teriparatida mesmo sem uso prévio de outros tratamentos, descrevendo que haveria maior benefício de terapia anabólica do que antireabsortiva, e descreve plano de introdução de bifosfonatos após dois anos de uso do fármaco pleiteado.

A osteoporose consiste na diminuição da massa óssea e no comprometimento da microarquitetura do tecido ósseo, resultando em fragilidade do osso e conseqüentemente risco aumentado de fraturas. Mais recentemente se define a osteoporose como um distúrbio esquelético devido ao comprometimento da densidade e qualidade óssea levando ao risco aumentado de fraturas [\(1,2\)](#). 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 mulheres na pós-menopausa [\(3\)](#).

O diagnóstico de osteoporose é estabelecido pela medida da densidade mineral óssea (DMO) ou pela ocorrência de fratura do quadril ou vertebral na idade adulta na ausência de trauma importante. 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 [\(1,2\)](#). O tratamento consiste de medidas não medicamentosas (exercício, prevenção de quedas e redução de fatores de risco como tabagismo e uso de álcool) e medicamentosas [\(2\)](#).