



### NOTA TÉCNICA NÚMERO 103

**Solicitante:** Juíza Dra. Nismar Belarmino

Pereira

da 5a Vara da Fazenda Pública da Comarca de

Fortaleza

**Número do processo:**

0123205-94.2018.8.06.0001

**Data:** 23/04/2018

Medicamento	X
Material	
Procedimento	
Cobertura	

### SUMÁRIO

TÓPICO	Pág
1. Tema -----	02
2. Considerações teóricas-----	2-3
3. Eficácia do medicamento-----	03
4. Evidências científicas-----	4-6
5. Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS-----	06
6. Sobre a liberação na ANVISA-----	07
7. Sobre a incorporação pela CONITEC-----	07
8. Do fornecimento da medicação pelo SUS-----	08
9. Sobre a presença de diretriz clínica do Ministério da Saúde ou órgão público	8-9
10. Custo da medicação-----	09
11. Conclusões-----	10-13
12. Referências-----	13-14

Contato: (85) 98529-2925/996545559 (Yury Trindade) – (85) 99689-0669 (Maria Andreína)

nat.ceara@tjce.jus.br



## NOTA TÉCNICA

### 1) Tema

Trata-se da paciente M.de F. F. Carvalho, 61 anos, residente em Fortaleza com diagnóstico de osteoporose (CID 10: M 80.9 = Osteoporose não especificada com fratura patológica). Segundo relatório médico, a paciente apresenta osteoporose grave com múltiplas fraturas sendo solicitado o uso de Teriparatida (Fortéo®) 01 ampola ao mês por 2 anos.

### 2) Considerações teóricas

A osteoporose é uma doença que se caracteriza por fragilidade no esqueleto e deterioração na microarquitetura óssea. É uma doença silenciosa e comum que afeta especialmente mulheres na pós-menopausa, sendo a causa principal de fratura em mulheres acima de 50 anos. O risco associado à fratura de quadril e suas consequências como dor, incapacidade física, deformidades, deterioração da qualidade e expectativa de vida é devastador. O tratamento visa a prevenção de fraturas e no caso de pacientes que tiveram fraturas osteoporóticas recentes, esses estão particularmente em alto risco para fraturas adicionais. O tratamento não farmacológico envolve a ingestão adequada de vit D, uma dieta balanceada, exercício regular, evitar o tabagismo, limitar o consumo de álcool, medidas de prevenção de quedas e uso de protetores. Os agentes farmacológicos são divididos nos que agem na reabsorção do osso pelos osteoclastos (anti-reabsortivos) ou estimulando os osteoblastos em formar “osso novo” (anabólicos). Segundo S. C. Radominski e col. a osteoporose não apresenta manifestações clínicas específicas até que ocorra a primeira



fratura. Os fatores de risco mais importantes relacionados à osteoporose e às fraturas na pós-menopausa são: idade, sexo feminino, etnia branca ou oriental, história prévia pessoal e familiar de fratura, baixa DMO (densitometria óssea) do colo de fêmur, baixo índice de massa corporal, uso de glicocorticoide oral (dose  $\geq 5,0$  mg/dia de prednisona por período superior a três meses), fatores ambientais, inclusive o tabagismo, ingestão abusiva de bebidas alcoólicas ( $\geq$  três unidades ao dia), inatividade física e baixa ingestão dietética de cálcio.

### 3) Eficácia do medicamento

A teriparatida possui sequência idêntica aos primeiros 34 aminoácidos N-terminais do hormônio paratireoideano humano endógeno (PTH). É obtida através da tecnologia do DNA recombinante; atua estimulando a formação de osso novo, possibilitando a restauração da microarquitetura óssea e dessa forma, atenuando o processo de osteoporose grave. É considerado um agente anabólico, age primariamente aumentando a formação óssea, sua administração subcutânea resulta em estimulação dos osteoblastos, síntese óssea, ganho de massa óssea na coluna lombar e no colo do fêmur e redução do risco de fraturas vertebrais e não vertebrais em pacientes portadores de osteoporose. FORTÉO® é uma solução estéril, isotônica, transparente e incolor, para administração subcutânea contendo 250 mcg de teriparatida por ml. FORTÉO® é apresentado em embalagem contendo uma caneta injetora descartável com cartucho de 03 ml.



#### 4) Evidências científicas

As Diretrizes Brasileiras para o Diagnóstico e Tratamento da Osteoporose em mulheres na pós-menopausa de 2017 recomendam a teriparatida para o tratamento da osteoporose pós-menopausa em mulheres com alto risco de fraturas, com fraturas prévias ou que tenham falhado ou sido intolerantes a outras formas de tratamento para a osteoporose. Não está indicado para períodos de tratamento superiores a dois anos. Pode ser indicada após fratura atípica por uso de bisfosfonato.

As diretrizes britânicas através do **National Osteoporosis Guideline Group** recomendam a teriparatida para pacientes de muito alto risco para fraturas especialmente fraturas vertebrais e incluem como agentes de primeira linha o alendronato e de segunda linha: ibandronato, risedronato, ácido zoledrônico, denosumabe, e raloxifeno.

As diretrizes americanas através da **National Osteoporosis Foundation** recomendam agentes anti-reabsortivos ou anabólicos para o tratamento da osteoporose com reavaliação a cada 2 a 5 anos. A teriparatida é aprovada pelo FDA (*Food and Drug Administration*) para o tratamento da osteoporose nos EUA.

Diretrizes canadenses (**Scientific Advisory Council, Osteoporosis Canada**) recomendam como terapia de primeira linha: alendronato, risedronato, ácido zoledrônico e denosumabe para prevenção de fraturas do quadril, vertebrais e não vertebrais e raloxifeno para prevenção de fraturas vertebrais; estrógeno para os sintomas pós-menopausa e prevenção de fraturas em pacientes de alto risco.



Neer RM et al num ensaio clínico multicêntrico publicado em 2001 no NEJM avaliou o risco de fraturas por osteoporose em 1.637 mulheres na pós-menopausa (69 anos, em média) que apresentavam, pelo menos, uma fratura moderada ou duas fraturas vertebrais não traumáticas leves identificadas por meio de radiografia de coluna vertebral. Nesse estudo, as pacientes foram randomizadas para tratamento com teriparatida, por via subcutânea nas doses diárias de 20ug ou 40ug ou placebo. O estudo de seguimento dessas pacientes em 21 meses com o uso de teriparatida (20 µg por dia) foi associado a um menor risco de fratura vertebral (~65%) e fraturas não vertebrais (~35%) em relação ao placebo, porém não houve diminuição do risco de fratura de quadril. Após 24 meses (média de 21 ± 3 meses de seguimento), observou-se redução do risco de novas fraturas vertebrais (RRA = 0,096; IC95% 0,062-0,128; NNT = 10) e não vertebrais (RRA = 0,037; IC95% 0,09-0,067; NNT = 26), mas não de fêmur. Os eventos adversos mais frequentes foram cefaleia, náuseas, cólicas, hipercalcemia, hipercalcúria. Da mesma forma que com TH, SERMs e denosumabe, a interrupção do uso da teriparatida leva a uma perda rapidamente dos seus benefícios, ocasionando perda de massa óssea e, portanto, recomenda-se outra opção de tratamento subsequente para a osteoporose baseado em um agente anti-reabsortivo.

Existe uma advertência em bula sobre o risco de osteossarcoma associado ao tratamento com teriparatida baseado em estudos de longo prazo e em altas doses de teriparatida em roedores, mas há o relato de apenas um caso documentado em mais de um milhão de pacientes humanos tratados. Atualmente o tratamento com teriparatide é limitado a dois anos devido a essa evidência em estudos pré-clínicos do risco de osteossarcoma poder ser aumentado com a exposição a longo prazo.



Em revisão de março de 2017 das diretrizes do tratamento da osteoporose em mulheres na pós-menopausa, feito pela Sociedade Brasileira de Reumatologia com a colaboração da Associação Médica Brasileira (AMB), da Federação Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO), da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM), da Associação Brasileira de Avaliação Óssea e Osteometabolismo (ABRASSO) e da Sociedade Brasileira de Ortopedia e Traumatologia (SBOT) há uma **recomendação de grau A no uso de teriparatida assim como outros medicamentos** (alendronato, ibandronato, risedronato, denosumabe) no tratamento de mulheres pós-menopausa com fraturas vertebrais e não vertebrais, sendo não avaliado de forma adequada em relação à fratura do quadril.

##### 5) Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS

O SUS disponibiliza os medicamentos abaixo para o tratamento da osteoporose:

- Calcitonina (injetável e spray nasal)
- Pamidronato dissódico (injetável)
- Raloxifeno (comprimidos)
- Risedronato de sódio (comprimidos)
- Calcitriol (cápsula)
- Carbonato de cálcio (comprimidos)
- Carbonato de cálcio + colecalciferol (comprimidos)
- Alendronato de sódio (comprimidos)
- Estrógenos conjugados (comprimidos)

##### 6) Sobre a liberação pela ANVISA



O medicamento FORTÉO® (teriparatida derivada de DNA recombinante) é aprovado pela ANVISA com as seguintes indicações em bula:

FORTÉO é indicado para o tratamento da osteoporose com alto risco para fraturas tanto em mulheres na pós-menopausa como em homens.

O alto risco para fraturas inclui uma história de fratura osteoporótica, ou a presença de múltiplos fatores de risco para fraturas, ou falha ao tratamento prévio para osteoporose conforme decisão médica.

FORTÉO é indicado para o tratamento de osteoporose associada à exposição prolongada ao tratamento com glicocorticóide sistêmico em homens e mulheres que tenham alto risco para fraturas.

#### 7) Sobre a incorporação pela CONITEC

Em relatório de 2015, a recomendação da CONITEC em relação à teriparatida para o tratamento da Osteoporose foi “**não avaliado**”.

#### 8) Do fornecimento da medicação pelo SUS

---

Contato: (85) 98529-2925/996545559 (Yury Trindade) – (85) 99689-0669 (Maria Andreína)

nat.ceara@tjce.jus.br



O medicamento teriparatida não é disponibilizado pelo SUS, no entanto, são disponibilizados os medicamentos abaixo para o tratamento da osteoporose pelo SUS:

<b>Medicamento</b>	<b>Forma Farmacêutica</b>	<b>Concentração</b>
Calcitonina	Solução injetável	50 e 100 UI
Calcitonina	Solução spray nasal	200 UI/dose
Pamidronato dissódico	Solução injetável	30 mg e 60mg
Raloxifeno	Comprimidos	60 mg
Risedronato de sódio	Comprimidos	5 e 35 mg
Calcitriol	Cápsula	0,25 mcg
Carbonato de cálcio	Comprimidos	1.250 mg
Carbonato de cálcio + colecalciferol	Comprimidos	500 mg + 400 UI e 600 mg + 400 UI
Alendronato de sódio	Comprimidos	10 mg e 70 mg
Estrógenos conjugados	Comprimidos	0,3 mg

#### 9) Sobre a presença de diretriz clínica do Ministério da Saúde ou de órgão público

A Portaria Nº 224, de 26 de Março de 2014 aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Osteoporose e contempla os seguintes fármacos:

- Carbonato de cálcio: comprimidos de 1.250 mg.
- Carbonato de cálcio + colecalciferol: comprimidos de 500 mg + 400 UI.
- Carbonato de cálcio + colecalciferol: comprimidos de 600 mg + 400 UI.
- Alendronato de sódio: comprimidos de 10 e 70 mg.
- Risedronato de sódio: comprimidos de 5 e 35 mg.
- Raloxifeno: comprimidos de 60 mg.
- Estrógenos conjugados: comprimidos de 0,3 mg.
- Calcitonina: *spray* nasal com 200 UI/dose ou ampola injetável de 50 e 100UI.
- Pamidronato dissódico: pó liofilizado para solução injetável de 30 mg.





A teriparatida, por não haver comprovação de superioridade clínica em relação às alternativas recomendadas, **não** é contemplada no Protocolo do Ministério da Saúde:

“Teriparatida, por não ter sido demonstrada superioridade em desfechos clínicos comparativamente aos bifosfonatos antes relacionados. A duração máxima de uso estabelecida pelo fabricante é de 18 meses, devido a dúvidas sobre segurança em longo prazo. A necessidade de aplicações subcutâneas diárias e os cuidados de conservação são fatores limitantes que podem reduzir a efetividade.”

#### 10) Custo da medicação

Medicamento	Tabela de preços da medicação (preço por)				
	PF	PMC ICMS 0%	PMG	Custo médio estimado do tratamento mensal	Custo global médio estimado do tratamento(2 anos)
FORTÉO (ELI LILLY) 250 MCG/ML SOL INJ CT CARP VD INC X 3 ML X SIST APLIC	R\$2.018,96	R\$ 2.791,09	R\$3.403,78	R\$ 2.791,09	R\$ 66.984,00
<b>PF:</b> Preço de fábrica <b>PMC:</b> preço máximo ao consumidor <b>PMG:</b> preço máximo ao governo					

#### 11) Conclusões

Em resposta aos questionamentos de V.Exa:



**1- Qual o tratamento disponibilizado pelo sistema público para a doença que acomete a autora?**

O sistema público disponibiliza o tratamento medicamentoso da osteoporose através de medicamentos de primeira linha (Alendronato de sódio, Risedronato de sódio, Pamidronato dissódico) e segunda linha (Raloxifeno, Estrógenos conjugados e Calcitonina).

**2- A substância TERIPARATIDA (FORTEO) é aprovada pela ANVISA?**

O medicamento Teriparatida (Fortéo®) é aprovado pela ANVISA com registro 112600079 válido até 31/03/2023.

**3- Existem estudos que comprovem a eficácia da referida droga, e qual o índice de cura, assim como, há possibilidade de contra indicação para algum tipo de paciente? Aplica-se ao caso da autora.**

Um ensaio multicêntrico (*Neer RM et al*) envolvendo mulheres com baixo índice de massa óssea e fraturas vertebrais prévias, o uso de teriparatida (20 µg por dia) ao longo de 21 meses foi associado a um menor risco de fraturas vertebrais(65%) e não vertebrais(35%) em relação a placebo mas não houve menor risco de fratura do quadril.

**4- Existem outras drogas similares? (Comparativos de preços? Aprovada pela ANVISA? Medicamento incorporado pelo SUS?).**

A teriparatida (Marca disponível no mercado: Fortéo@), não possui genérico, não foi avaliada, nem há recomendação da CONITEC, não é disponível no SUS, não faz parte da RENAME, não faz parte do protocolo do Ministério da



Saude nem como primeira nem de segunda linha no tratamento para a osteoporose.

Existem outros medicamentos disponíveis no SUS para a mesma indicação

(osteoporose) segundo ficha técnica sobre medicamentos da CONITEC:

- Calcitonina (injetável e spray nasal)
- Pamidronato dissódico (injetável)
- Raloxifeno (comprimidos)
- Risedronato de sódio (comprimidos)
- Calcitriol (cápsula)
- Carbonato de cálcio (comprimidos)
- Carbonato de cálcio + colecalciferol (comprimidos)
- Alendronato de sódio (comprimidos)
- Estrógenos conjugados (comprimidos)

Segundo relatório medico, a paciente apresenta osteoporose grave com múltiplas fraturas porém não fez uso de nenhuma medicação oferecida pelo SUS.

O custo do medicamento ao longo de dois anos de tratamento é R\$ 66.984,00(sessenta e seis mil,novecentos e oitenta e quatro reais)

### **5- Os medicamentos são produzidos-fornecidos por empresa sediada no País ou depende de importação?**

O medicamento Teriparatida (Fortéo®) é fabricado e embalado por LILLY FRANCE S.A.S., Fegersheim, França e distribuído por ELI LILLY DO BRASIL LTDA., Av. Morumbi, 8264 - São Paulo, SP - Brasil CNPJ 43.940.618/0001-44.

### **6- Qual o prazo necessário para seu fornecimento?**



O medicamento Teriparatida (Fortéo®) consta nas principais farmácias e distribuidoras de medicamentos do Estado sendo seu fornecimento disponível de forma imediata.

O prazo de compra e aquisição dependerá do orçamento e processo de compra do órgão responsável pelo processo:

No estado do CE: COASF - Coordenadoria de Assistência Farmacêutica)

Na prefeitura de Fortaleza: CELAF - Célula de Assistência Farmacêutica do Município)

Fonte: Dr. J.C.J. Pompeu Filho

### **7-Existe alguma outra observação a ser feita?**

Segundo diretrizes científicas nacionais e internacionais a teriparatida está recomendada para o tratamento da osteoporose pós-menopausa em mulheres com alto risco de fraturas, com fraturas prévias ou que tenham falhado ou sido intolerantes a outras formas de tratamento para a osteoporose. Não está indicado para períodos de tratamento superiores a dois anos. Pode ser indicada após fratura atípica por uso de bisfosfonato.

Apesar da eficácia em alguns estudos, por não ter segurança firmemente estabelecida em uso prolongado, ser injetável e ter alto custo, teriparatida **não é fármaco de escolha** para tratamento e prevenção de fraturas osteoporóticas em mulheres pós-menopáusicas, indicando-se apenas em pacientes com alto risco para fraturas vertebrais e refratariedade (novas fraturas ou perda de massa óssea em uso de bifosfonados) ou contra indicação ao tratamento convencional.

Ela pode ser recomendada como opção aos bifosfonatos apenas para mulheres na pós-menopausa, com osteoporose grave, pós-fraturas osteoporóticas ou com insucesso do tratamento convencional, pelo período máximo de 2 anos.



## 12) Referências

1. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Osteoporose - Portaria SAS/MS nº 451 de 09/06/2014. (Republicado em 09/06/2014) (Retificado em 18/06/2014)
2. Registro ANVISA Fortéo® – [www.smerp.com.br](http://www.smerp.com.br)
3. Forteo®(teriparatide).Bula FDA.<https://acesdata.fda.gov>
4. Teriparatida para o tratamento da Osteoporose. Ficha técnica sobre medicamentos.CONITEC. <http://conitec.gov.br>.09.01.2015.
5. Sebastião Cezar Radominski et al.Diretrizes brasileiras para o diagnóstico e tratamento da osteoporose em mulheres na pós-menopausa. *rev bras reumatol*. 2017; 57(S 2):S452–S466.
6. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology. Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Postmenopausal Osteoporosis — 2016. ENDOCRINE PRACTICE Vol 22 (Suppl 4) September 2016.
7. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med*. 2001; 344:1434–41.
8. Lindsay R, Scheele WH, Neer R, Pohl G, Adami S, Mautalen C, et al. Sustained vertebral fracture risk reduction after withdrawal of teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis. *Arch Intern Med*. 2004; 164:2024–30.



9. Black DM, Bilezikian JP, Ensrud KE, et al. One year of alendronate after one year of parathyroid hormone (1-84) for osteoporosis. *N Engl J Med* 2005; 353:555-65.
10. Treatment of Low Bone Density or Osteoporosis to Prevent Fractures in Men and Women: A Clinical Practice Guideline Update From the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2017;166:818-839. doi:10.7326/M15-1361.
11. UK clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis. *Arch Osteoporos* (2017) 12: 43. DOI 10.1007/s11657-017-0324-5
12. Dennis M. Black, Ph.D., John P. Bilezikian, M.D., Kristine E. Ensrud, M.D., M.P.H., Susan L. Greenspan, M.D., Lisa Palermo, M.A., Trisha Hue, M.A., Thomas F. Lang, Ph.D., Joan A. McGowan, Ph.D., and Clifford J. Rosen, M.D., for the PaTH Study Investigators\*. One Year of Alendronate after One Year of Parathyroid Hormone (1–84) for Osteoporosis. *N Engl J Med* 2005;353:555-65.