



NOTA TÉCNICA NÚMERO 131

Solicitante: Juíza Dra. Nádia Maria Frota Pereira da 12ª Vara da Fazenda Pública da Comarca de Fortaleza

Número do processo:

0112155-71.2018.8.06.0001

Data: 26/06/2018

| | |
|--------------|---|
| Medicamento | X |
| Material | |
| Procedimento | |
| Cobertura | |

SUMÁRIO

| TÓPICO | Pág |
|---|-------|
| 1. Tema ----- | 02 |
| 2. Considerações teóricas----- | 2-3 |
| 3. Eficácia do medicamento----- | 04 |
| 4. Evidências científicas----- | 4-8 |
| 5. Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS----- | 8-9 |
| 6. Sobre a liberação na ANVISA----- | 09 |
| 7. Sobre a incorporação pela CONITEC----- | 09 |
| 8. Do fornecimento da medicação pelo SUS----- | 9-10 |
| 9. Sobre a presença de diretriz clínica do Ministério da Saúde ou órgão público | 10-11 |
| 10. Custo da medicação----- | 11 |
| 11. Conclusões----- | 12-16 |
| 12. Referências----- | 16-18 |



NOTA TÉCNICA

1) Tema

Trata-se da paciente R.C.Pereira, 84 anos, viúva, aposentada, residente em Barro-CE com diagnóstico de osteoporose (CID 10: M 82.8 = Osteoporose em outras doenças classificadas em outra parte). Segundo relatório médico, a paciente apresenta osteoporose secundária grave 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 à 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 e cálcio, uma dieta balanceada com proteínas adequadas, exercício regular com pesos, 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.

Dentre as causas clínicas que podem resultar em osteoporose secundária incluem: Insuficiência renal grave, doença de Cushing, doença hepática, anorexia nervosa e bulimia, artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico (LES), doença celíaca, doença inflamatória intestinal, cirrose biliar primária, esclerose múltipla, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), escorbuto, hiperparatireoidismo, hipertireoidismo, diabetes mellitus, hipercortisolismo, hiperprolactinemia, talassemia, mieloma múltiplo, leucemia, doença óssea metastática.

Dentre os medicamentos e agentes químicos: lítio, alumínio (inclusive antiácidos), barbitúricos, corticoide, cigarro e álcool.

O tratamento da osteoporose secundária depende da doença subjacente e seu tratamento normalmente mais complexo em relação à osteoporose primária, envolve a abordagem da causa latente.

Não consta no relatório médico a causa secundária da osteoporose da paciente em questão.



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. Os autores concluem que o tratamento da osteoporose pós-menopausa com o hormônio paratireoideo (1-34) diminui o risco de fraturas vertebrais e não vertebrais; aumenta a densidade mineral óssea vertebral, femoral e de corpo total; e é bem tolerado. A dose de 40 µg aumentou a densidade mineral óssea de forma superior à dose de 20 µg, mas teve efeitos semelhantes no risco de fratura e mais efeitos colaterais.

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.

Considerações sobre eficácia e segurança da Teriparatida em muito idosos como a paciente em questão de 84 anos:

Injeções subcutâneas diárias de teriparatida, reduzem o risco de fraturas vertebrais e não vertebrais, como mostrado no Ensaio de Prevenção de Fratura (TPF) de **Neer e cols** em mulheres na pós-menopausa com fratura vertebral prévia (idade média = 69,5 anos). Uma análise de subgrupo pré-especificada do estudo FPT foi realizada em 2006 por **Boonen et al** para investigar o efeito da teriparatida em pessoas com idade de 75 anos (média de idade = 78,3 anos). Neste subgrupo, 5,2% no grupo teriparatida e 15,1% no grupo placebo teve uma nova fratura vertebral após 19 meses (RR = 0,35; P, 0,05). A interação tratamento por idade não foi significativa (P = 0,99), indicando que o efeito da teriparatida não foi estatisticamente diferente nos pacientes mais jovens versus os mais velhos. Também no subgrupo mais velho, 3,2% das mulheres idosas em teriparatida e 4,2% com placebo tiveram uma nova fratura não vertebral (RR = 0,75; P = 0,661). A interação tratamento por idade novamente não foi significativa (P = 0,42). O efeito não significativo sobre o risco de fratura não-vertebral em pessoas muito idosas pode ser explicado pelo pequeno número de fraturas não vertebrais no subgrupo mais antigo. Como resultado, esta análise não foi suficientemente robusta para mostrar uma redução estatisticamente significativa no risco de fraturas não vertebrais em mulheres com idade de 75 anos ou para detectar pequenas diferenças no efeito relativo do



tratamento nas fraturas não vertebrais nos subgrupos mais jovem e mais velho. a incidência de fratura de quadril não foi um desfecho primário deste estudo. Portanto, a idade não afeta a eficácia da teriparatida na prevenção de fraturas vertebrais e não vertebrais.

Na análise post hoc do estudo TPF(Neer et al) em mulheres com idade de 75 anos,não houve aumento de eventos adversos em mulheres tratadas com teriparatida em comparação com placebo. Em contraste, dor nas costas, catarata e prurido foram significativamente menos comuns naqueles tratados com teriparatida. A interação tratamento por idade (≥ 75 anos versus <75 anos) não foi significativa para os eventos adversos importantes. Apenas a diarreia foi relatada com mais frequência, enquanto catarata, surdez, prurido e perda de peso foram relatadas com menor frequência nos idosos em comparação com o grupo etário mais jovem. Assim, nos idosos, o perfil de segurança da teriparatida é semelhante ao placebo. Na prática clínica, as principais desvantagens da teriparatida são o custo e a administração subcutânea diária, o que pode ser um fardo para pacientes idosos.

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

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

Medicamento

Forma Farmacêutica

Concentração

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

nat.ceara@tjce.jus.br



| | | |
|--------------------------------------|---------------------|-----------------------------------|
| 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 |
| | PF: Preço de fábrica PMC: preço máximo ao consumidor PMG: 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 médico, a paciente apresenta osteoporose grave secundária mas não descreve o T-escore (BMD=bone mineral density), não há relato de fratura ou qual o risco de fratura(*WHO Fracture Risk Assessment Tool (FRAX; www.sheffield.ac.uk/FRAX/)*),nem as causas secundárias da osteoporose abordadas.**Segundo ainda o relatório médico a paciente fez uso anteriormente de risedronato,pamidronato,ácido zoledrônico e raloxifeno porém sem resposta adequada.**

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?

6. A teriparatida é uma forma recombinante do hormônio da paratireoide PTH (1-34), tem mecanismo de ação anabólico, ou seja, de estimular a formação óssea e aumentar a massa e força óssea. O seu modo de administração é através de injeção subcutânea o que pode causar uma dificuldade em pacientes muito idosos. Tem benefício na redução de fraturas não vertebrais e da coluna. Dentre os efeitos adversos há um risco teórico de osteossarcoma e perda óssea rápida após a suspensão da terapia (2 anos). Dentre os medicamentos aprovados para o uso na osteoporose tem o custo dos mais elevados. O Forteo® **não** é distribuído pelo serviço público, no entanto, a Secretaria da Saúde do Estado disponibiliza as seguintes possíveis alternativas terapêuticas, indicadas (segundo Portaria GM/MS nº 1554/2013) – Componente Especializado da Assistência Farmacêutica) para tratamento de fraturas patológicas em consequência à osteoporose:

- Cloridrato de Raloxifeno 60mg
- Risedronato 35mg
- Calcitriol 0,25mcg cápsulas e 1mcg injetável
- Calcitonina 200UI spray nasal



Não há contra partida do Município nem da União para a compra deste medicamento e o Estado não possui recursos orçados para tal aquisição.

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 ainda 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 contraindicação ao tratamento convencional. A teriparatida pode ser recomendada dentre as opções farmacológicas no tratamento da osteoporose apenas para mulheres na pós-menopausa, com osteoporose grave particularmente da coluna, pós-fraturas osteoporóticas e/ou insucesso do tratamento padrão convencional, pelo período máximo de 2 (dois) 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
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.

13. Boonen S, Marin F, Mellstrom D, et al. Safety and efficacy of teriparatide in elderly women with established osteoporosis: bone anabolic therapy from a geriatric perspective. *J Am Geriatr Soc.* 2006; 54(5): 782–789.