



NOTA TÉCNICA Nº 177

Solicitante: Dr. Francisco Eduardo Fontenele
Batista da 15ª Vara da Fazenda Pública

Medicamento	x
Material	
Procedimento	
Cobertura	

Número do processo: 014434320-2018.8.06.001

Data: 09/08/2019

SUMÁRIO

TÓPICO	Pág
1. Tema -----	
1. Considerações teóricas-----	
2. Evidências científicas-----	
3. Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS-----	
4. Sobre o registro na ANVISA -----	
5. Sobre a incorporação pela CONITEC -----	
6. Sobre a presença de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Ministério da Saúde ou de órgão público -----	
7. Custo do medicamento -----	
8. Esclarecimentos -----	
9. Conclusões-----	
10. Referências-----	



NOTA TÉCNICA

1) Tema

Trata-se de pedido de avaliação a respeito de FORTEO para paciente do sexo feminino, 79 anos, portadora de OSTEOPOROSE INDUZIDA POR GLICORTICÓIDE COM FRATURA ATÍPICA DE FÊMUR APÓS USO PROLONGADO DE BIFOSFONATO.

Medicamento solicitado: FORTEO

1) Considerações teóricas

A perda óssea (osteoporose) e as fraturas da coluna vertebral são efeitos colaterais sérios da terapia com corticosteroides a longo prazo. A Organização Mundial da Saúde (OMS) define a osteoporose como uma condição em que a densidade mineral óssea é igual ou inferior a 2,5 desvios padrão abaixo do pico de massa óssea encontrada no adulto jovem, e a osteopenia ou baixa massa óssea como uma condição em que a densidade mineral óssea encontra-se entre 1 a 2,5 desvios padrão abaixo do pico de massa óssea encontrada no adulto jovem.

Os bisfosfonatos são considerados um tratamento de primeira linha para a osteoporose e têm sido usados desde a década de 1990. A partir de 2012, alguns estudos começaram a demonstrar a possibilidade de fraturas atípicas associadas ao uso prolongado de bifosfonatos.

A demandante, segundo relatório médico, era usuária crônica de corticoide na dose de 20 mg/dia desde 2011, usou alendronato de 2003 a 2014 e teve fratura de fêmur em 2016. Não foi dito nos documentos acostados a causa do uso de corticoide em dose alta por tempo prolongado, porém foi afirmado que a paciente não tinha nenhuma outra comorbidade e



que era portadora de fratura atípica. Acostou aos autos cópia de densitometria óssea mostrando densidade percentual óssea de fêmur normal (Colo – T-score: -0,4 e Fêmur total: -0,2) com osteopenia de coluna lombar (L1-L4 T-score: -1,3), datada de 27/04/2018. Juntou ainda aos autos películas radiográficas das fraturas já com correção cirúrgica, porém sem laudo radiográfico, datadas de 18/12/2014, 12/02/2015 e 21/04/2015. Na análise da imagem, verifica-se fratura diafisária oblíqua cominutiva, não sugestiva de fratura atípica de fêmur. Não foi descrito no relatório médico se houve trauma ou o mecanismo de trauma para justificar tal fratura.

2) Evidências científicas

- FRATURAS ATÍPICAS

A Sociedade Americana de Pesquisa Mineral e Bone (ASBMR) convocou uma força-tarefa internacional multidisciplinar para desenvolver uma definição de caso para que estudos subsequentes que relatassem fraturas atípicas de fêmur (FAF) em 2009, que foi revisada em 2013. A evidência epidemiológica de uma relação entre o uso de bifosfonatos (BF) e as fraturas diafisárias subtrocantéricas e femorais atípicas tornou-se mais convincente. Essas fraturas parecem ser mais comuns em pacientes que foram expostos a bifosfonatos por longo prazo, geralmente por mais de 3 anos (tratamento mediano de 7 anos), mas cada série estuda incluiu pacientes que não foram tratados com bifosfonatos, sugerindo que a “taxa de base ” de fratura atípica de fêmur em pacientes com osteoporose não é zero. O risco de FAF pode diminuir depois que os BFs forem interrompidos. Após o término do BF, o risco diminuiu em 70% / ano (OR, 0,28; IC95%, 0,21-0,38). A maioria dos estudos encontrou uma associação significativa com o uso ou duração de glicocorticóides. Embora os riscos relativos das FAFs sejam muito altos em pacientes em BFs, variando de 2,1 a 128, seu risco absoluto é



extremamente baixo, variando de 3,2 a 50 casos por 100.000 pessoas-ano. Assim, essas fraturas são raras, particularmente quando considerado contra a incidência de fraturas osteoporóticas comuns de todos os tipos e de fraturas comuns, as quais comprovadamente diminuem com a terapia com BF. No entanto, o uso a longo prazo pode estar associado a um risco mais elevado (> 100 por 100.000 pessoas / ano).

Assim, foi criado um painel de critérios diagnósticos revisado para identificação de fraturas atípicas

Table 3. ASBMR Task Force 2013 Revised Case Definition of AFFs

<p>To satisfy the case definition of AFF, the fracture must be located along the femoral diaphysis from just distal to the lesser trochanter to just proximal to the supracondylar flare.</p> <p>In addition, at least four of five Major Features must be present. None of the Minor Features is required but have sometimes been associated with these fractures.</p> <p>Major features^a</p> <p>The fracture is associated with minimal or no trauma, as in a fall from a standing height or less</p> <p>The fracture line originates at the lateral cortex and is substantially transverse in its orientation, although it may become oblique as it progresses medially across the femur</p> <p>Complete fractures extend through both cortices and may be associated with a medial spike; incomplete fractures involve only the lateral cortex</p> <p>The fracture is noncomminuted or minimally comminuted</p> <p>Localized periosteal or endosteal thickening of the lateral cortex is present at the fracture site ("beaking" or "flaring")</p> <p>Minor features</p> <p>Generalized increase in cortical thickness of the femoral diaphyses</p> <p>Unilateral or bilateral prodromal symptoms such as dull or aching pain in the groin or thigh</p> <p>Bilateral incomplete or complete femoral diaphysis fractures</p> <p>Delayed fracture healing</p>

Fonte: Atypical Subtrochanteric and Diaphyseal Femoral Fractures: Second Report of a Task Force of the American Society for Bone and Mineral Research, 2013

- OSTEOPOROSE INDUZIDA POR GLICORTICÓIDE



- BUCKLEY et al. (2017 American College of Rheumatology Guideline for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis)

O guideline coloca os **bifosfonatos como primeira opção para o tratamento de osteoporose induzida por glicocorticóides em indivíduos com mais de 40 anos devido a maior segurança**, ao menor custo e a falta de evidência da superioridade das outras drogas em relação a prevenção de fraturas.

- LANGDAHL et al, 2009

Estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego comparando de teriparatida 20 mcg / dia versus alendronato 10 mg / dia em pacientes com osteoporose induzida por glicocorticoide (277 mulheres na pós-menopausa, 67 mulheres na pré-menopausa, 83 homens) por 18 meses. O desfecho primário foi a mudança na DMO da coluna lombar. Os desfechos secundários incluíram mudança na DMO do quadril, alteração nos biomarcadores ósseos, incidência de fraturas e segurança. **Aos 18 meses, aumentos percentuais médios da linha de base na DMO da coluna lombar foram significativamente maiores no grupo teriparatida versus alendronato** em mulheres na pós-menopausa (7,8% versus 3,7%, $p < 0,001$), mulheres na pré-menopausa (7,0% versus 0,7%, $p < 0,001$) e homens (7,3% versus 3,7%, $p = 0,03$). Fraturas vertebrais radiográficas ocorreram em um caso no grupo de teriparatida (uma mulher pós-menopausa) e dez no de alendronato (seis mulheres na pós-menopausa, quatro homens) e fraturas não vertebrais ocorreram em 12 pacientes com teriparatida (nove mulheres na pós-menopausa, duas na pré-menopausa, um homem) e oito com alendronato (seis na pós-menopausa e dois homens).



- SAAG et al, 2007

Estudo randomizado, duplo-cego e controlado de 18 meses, comparando teriparatida com alendronato em 428 mulheres e homens com osteoporose (idades de 22 a 89 anos) que receberam glicocorticoides por pelo menos 3 meses (equivalente a 5 mg de prednisona por dia). ou mais). Um total de 214 pacientes recebeu 20 µg de teriparatida uma vez ao dia e 214 receberam 10 mg de alendronato uma vez ao dia. O desfecho primário foi a mudança na densidade mineral óssea na coluna lombar. Os desfechos secundários incluíram mudanças na densidade mineral óssea no quadril total e nos marcadores de renovação óssea, o tempo para mudanças na densidade mineral óssea, a incidência de fraturas e a segurança. Na última medição, a média (\pm SE) da densidade mineral óssea na coluna lombar aumentou mais no grupo teriparatida do que no grupo alendronato ($7,2 \pm 0,7\%$ vs. $3,4 \pm 0,7\%$, $P < 0,001$). Uma diferença significativa entre os grupos foi alcançada em 6 meses ($P < 0,001$). Aos 12 meses, a densidade mineral óssea no quadril total aumentou mais no grupo teriparatida. **Menos fraturas vertebrais novas ocorreram no grupo teriparatida do que no grupo alendronato (0,6% vs. 6,1%, $P = 0,004$); a incidência de fraturas não-vertebrais foi semelhante nos dois grupos (5,6% vs. 3,7%, $P = 0,36$).**

- SAAG et al, 2009

Estudo randomizado, duplo-cego, controlado por 36 meses em 428 indivíduos com OP (idades 22-89 anos) que receberam $>$ ou $=$ 5 mg / dia de equivalente de prednisona por $>$ ou $=$ 3 meses antes da triagem. As medidas incluíram alterações na densidade da coluna lombar e do osso do quadril (DMO), alterações nos biomarcadores ósseos,



incidência de fraturas e segurança. Aumentos na densidade mineral óssea desde o início foram significativamente maiores no grupo teriparatida do que no grupo alendronato, e aos 36 meses foram de 11,0% versus 5,3% para coluna lombar, 5,2% contra 2,7% para quadril total e 6,3% versus 3,4% para colo femoral ($P < 0,001$ para todos). **Menos sujeitos tiveram fraturas vertebrais no grupo teriparatida do que no grupo alendronato (3 [1,7%] de 173 versus 13 [7,7%] de 169; $P = 0,007$), com a maioria ocorrendo durante os primeiros 18 meses. Não houve diferença significativa entre os grupos na incidência de fraturas não vertebrais (16 [7,5%] de 214 indivíduos que tomaram teriparatide versus 15 [7,0%] de 214 indivíduos que tomaram alendronato; $P = 0,843$).**

(((("Osteoporosis, Postmenopausal"[Mesh]) OR "Osteoporosis"[Mesh]) AND "Glucocorticoids"[Mesh]) AND "Teriparatide"[Majr]) AND "Diphosphonates"[Majr]

3) Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS

O medicamento teriparatida não pertence a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) 2018 e não faz parte de nenhum programa de medicamentos da Assistência Farmacêutica no SUS estruturado pelo Ministério da Saúde.

O Ministério da Saúde dispõe de ampla cobertura para tratamento medicamentoso para osteoporose, com o objetivo de reduzir a incidência de fraturas osteoporóticas vertebrais, não vertebrais e de quadril bem como as complicações delas advindas. Dentre os medicamentos de escolha que sabidamente reduzem fraturas osteoporóticas, os bifosfonatos orais (alendronato de sódio, risedronato de sódio, pamidronato dissódico) são os de primeira linha no tratamento da osteoporose, inclusive a induzida por



glicocorticoides. Ademais, os bifosfonatos são a classe de medicamentos com mais informações em termos de efetividade e segurança.

O SUS oferece as alternativas terapêuticas para tratar osteoporose, conforme tabela abaixo.

Medicamento	Componente de financiamento da Assistência Farmacêutica
Alendronato de sódio	Básico
Calcitonina	Especializado
Calcitriol	Especializado
Carbonato de cálcio	Básico
Carbonato de cálcio + colecalciferol	Básico
Estrógenos conjugados	Básico
Pamidronato dissódico	Especializado
Raloxifeno	Especializado
Risedronato de sódio	Especializado

Fonte: <http://conitec.gov.br/perguntas-e-respostas> (Acesso em 09 de agosto de 2019).

4) Sobre o registro na ANVISA

A teriparatida é aprovada pela ANVISA (número 112600079) e comercializada no Brasil sob o nome de FORTÉO® pelo laboratório LILLY. No momento, não existe medicamento genérico ou mesmo similar que o substitua. Conforme a bula, o referido medicamento possui indicação para o tratamento da osteoporose com alto risco para fraturas tanto em mulheres na pós-menopausa como em homens e, em ambos os sexos, na osteoporose associada à terapia sistêmica com glicocorticoides que tenham alto risco para fraturas.

5) Sobre a incorporação pela CONITEC

Conforme informações obtidas no endereço eletrônico da CONITEC, não consta, até o presente momento, solicitação de incorporação da teriparatida para tratamento de qualquer condição clínica no âmbito do Sistema Único de Saúde.

6) Sobre a presença de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Ministério da Saúde ou de órgão público

No site da CONITEC consta disponível a íntegra do PCDT de Osteoporose (Portaria SAS/MS nº 451, de 9 de junho de 2014, republicada em 9 de junho



de 2014 e retificada em 18 de junho de 2014). Contudo, o referido PCDT não recomenda a inclusão da teriparatida neste Protocolo, devido aos seguintes motivos: ausência de superioridade em desfechos clínicos comparativamente aos bifosfonatos antes relacionados; dúvidas sobre segurança em longo prazo (a duração máxima de uso estabelecida pelo fabricante é de 18 meses); fatores limitantes, tais como: aplicações subcutâneas diárias e os cuidados de conservação, podem reduzir sua efetividade.

Dentre os medicamentos contemplados no PCDT, destacam-se:

- Carbonato de cálcio + colecalciferol: comprimidos de 500 mg + 400 UI
- Carbonato de cálcio + colecalciferol: comprimidos de 600 mg + 400 UI

Tratamento de primeira linha

- Alendronato de sódio: comprimidos de 10 e 70 mg
- Risedronato de sódio: comprimidos de 5 e 35 mg
- Pamidronato dissódico: pó liofilizado para solução injetável de 30 mg e 60 mg

Tratamento de segunda linha

- 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 100 UI

7) Custo do medicamento

Seguem abaixo informações com os valores extraídos da Tabela da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), ANVISA, atualizada em 01/08/2019.

TABELA DE PREÇOS (R\$)		
ICMS 0%	Custo médio	Custo médio



TERIPARATIDA	PF	PMC	PMVG [#]	estimado do tratamento mensal [§]	estimado do tratamento anual [§]
FORTEO (ELI LILLY) 250 MCG /ML SOL INJ CT CARP VD INC X 2,4 ML X SIST APLIC PLAS	2150,41	2.972,82	1.716,89	1.716,89	20.602,68

PF = Preço de Fábrica; PMC = Preço Máximo ao Consumidor; PMVG = Preço Máximo de Venda ao Governo.
 *Preço Fábrica (PF): é o preço máximo permitido para vendas de medicamentos destinadas a farmácias, drogarias, além das destinadas a entes da Administração Pública, no mercado brasileiro.
 #Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG): é o preço teto para compra dos medicamentos inseridos na lista de produtos sujeitos ao CAP ou ainda de qualquer medicamento adquirido por força de decisão judicial. É o resultado da aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) sobre o Preço Fábrica – PF [PF* (1-CAP)]. Conforme o Comunicado n° 15/2018 o CAP é de 20,16%.
 §O custo médio do tratamento mensal e anual é estimado com base no PMVG.

8) Conclusões

Tendo em vista a análise do relatório médico infere-se que a paciente apresentou fratura de fêmur, sem mecanismo de trauma especificado, no período em que já não utilizava alendronato há dois anos. Analisando a imagem acostada, uma vez que o laudo não foi anexado, identificamos que a imagem da fratura oblíqua e cominutiva não sugere fratura atípica. Considerando que os bifosfonatos são a primeira escolha no tratamento de osteoporose e que a teriparatida mostrou superioridade em relação aos bifosfonatos apenas na prevenção de fraturas de coluna lombar não há evidências científicas que sustentem o uso de teriparatida no caso em questão.

9) Resposta aos quesitos

a) **Há evidências científicas de eficácia do fármaco apontado para o caso em exame? Qual o índice de cura, assim como, há possibilidade de contra indicação para algum tipo de paciente?**

RESPOSTA: Há evidências científicas do uso de teripartida para tratamento de osteoporose, principalmente no tocante à prevenção de fraturas vertebrais induzidas pelo uso de glicorticóides. No entanto, a fratura do caso em questão é femoral e se deu durante o período sem uso de alendronato. Assim, analisando todos os dados do processo não há evidência científica de que a teripartida seja superior ao retorno do uso de bifosfonatos no caso em questão.



- b) **Há possibilidade de sua substituição por outro fármaco que seja fornecido pelo SUS que produza os mesmos efeitos do fármaco prescrito?**

RESPOSTA: Sim. O alendronato pode ser fornecido uma vez que a paciente já sem encontra há 5 anos sem uso do mesmo.

- c) **Existem outras informações relevantes a fornecer para a solução do caso em exame?**

RESPOSTA: Não

- d) **O fármaco prescrito tem registro na ANVISA e é disponibilizado pelo SUS?**

RESPOSTA: O fármaco prescrito tem registro na ANVISA e não é disponibilizado pelo SUS.

- e) **Em caso negativo a uma das perguntas acima, há tratamento alternativo eficaz disponibilizados pelo sistema público?**

RESPOSTA: Sim, vide item 7 e 10 b

- f) **Havendo tratamento oficial alternativo disponibilizados, esse possui a mesma eficácia daquele realizado a partir do uso do fármaco cuja disponibilização foi requerida nos autos?**

RESPOSTA: Sim

- g) **Considerando as respostas aos itens anteriores, pode-se dizer, a partir do quadro apresentado pela parte autora citada, que o fármaco prescrito e requerido judicialmente é imprescindível ao tratamento da enfermidade que lhe acomete e a preservação ou restauração de sua saúde e dignidade?**

RESPOSTA: Não

10) Referências



1. SHANE, Elizabeth et al. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: second report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. **Journal of Bone and Mineral Research**, v. 29, n. 1, p. 1-23, 2014.
2. BUCKLEY, Lenore et al. 2017 American College of Rheumatology guideline for the

prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. **Arthritis &**

Rheumatology, v. 69, n. 8, p. 1521-1537, 2017.

3. LANGDAHL, B. L. et al. Teriparatide versus alendronate for treating glucocorticoid-induced osteoporosis: an analysis by gender and menopausal status. **Osteoporosis international**, v. 20, n. 12, p. 2095-2104, 2009.
4. SAAG, Kenneth G. et al. Teriparatide or alendronate in glucocorticoid-induced osteoporosis. **New England Journal of Medicine**, v. 357, n. 20, p. 2028-2039, 2007.
5. SAAG, Kenneth G. et al. Effects of teriparatide versus alendronate for treating

glucocorticoid-induced osteoporosis: Thirty-six-month results of a randomized, double-

blind, controlled trial. **Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology**, v. 60, n. 11, p. 3346-3355, 2009.

6. PCDT de Osteoporose (Portaria SAS/MS nº 451, de 9 de junho de 2014, republicada em 9 de junho de 2014 e retificada em 18 de junho de 2014)