



NOTA TÉCNICA NÚMERO 373

| | |
|-------------|----------|
| Medicamento | X |
| Material | |

Solicitante: Exmo. Sr. Juiz Dr. Emilio de Medeiros Viana

15ª Vara da Fazenda Pública

Número do processo: 0188678-90.2019.8.06.0001

Data de envio da solicitação de parecer ao NAT-JUS:

27/01/2020

Data do Parecer: 14/02/2020

SUMÁRIO

| TÓPICO | Pág |
|--|-----|
| 1. Da solicitação ----- | 2 |
| 2. Tema ----- | 2 |
| 3. Considerações iniciais ----- | 2 |
| 4. Considerações teóricas e eficácia do tratamento ----- | 3 |
| 5. Sobre o registro pela ANVISA----- | 4 |
| 6. Sobre a recomendação da CONITEC ----- | 4 |
| 7. Sobre a presença de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde ou órgão público ----- | 4 |
| 8. Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS ----- | 6 |
| 9. Custo do tratamento----- | 7 |
| 10. Sobre as perguntas formuladas----- | 7 |
| 11. Referências----- | 9 |

Contato: (85) 98529-2925/996545559 (Yury Trindade)

nat.ceara@tjce.jus.br



NOTA TÉCNICA

1) Da solicitação

Trata-se de paciente, 81 anos, sexo masculino, com diagnóstico de Osteoporose (CID 10: M80), acompanhada no Hospital Universitário Walter Cantídio – HUWC, demandando por via judicial o medicamento Teriparatida (FORTEO®). Segundo os autos, o paciente possui osteoporose agravada por fraturas patológicas em vértebras e já fez uso de outras medicações disponibilizada pelo SUS (bisfosfonatos).

2) Tema

Tratamento de osteoporose com fratura patológica em vértebras (CID 10: M80)

3) Considerações iniciais

A osteoporose é uma doença que se caracteriza por deterioração na microarquitetura óssea com conseqüente fragilidade no esqueleto. 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 conseqüências como dor, incapacidade física, deformidades, deterioração da qualidade e expectativa de vida pode ser 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.

Segundo Radominski e cols., 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.

O tratamento não farmacológico envolve a ingestão adequada de vitamina D, uma dieta balanceada, exercício físico regular, evitar o tabagismo, limitar o consumo de álcool, medidas de prevenção de quedas e uso de protetores. Os agentes farmacológicos são divididos entre os que agem na reabsorção do osso pelos osteoclastos (anti-reabsortivos) e os que agem estimulando os osteoblastos a formar “osso novo” (anabólicos).

4) Considerações teóricas e eficácia do tratamento

A teriparatida é uma molécula que possui sequência idêntica aos primeiros 34 aminoácidos N-terminais do hormônio paratireoideano humano (PTH). É obtida através da tecnologia do DNA recombinante e atua estimulando a formação de osso novo, possibilitando a restauração da microarquitetura óssea e, dessa forma, atenuando o processo de osteoporose grave. É, portanto, considerado um agente anabólico que age primariamente aumentando a formação óssea resultando 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. A principal diferença entre o tratamento da osteoporose com teriparatida e o tratamento anti-reabsorção é que a teriparatida promove o crescimento de osso novo.

As evidências científicas que respaldam o uso de teriparatida em humanos estão contidas no Parecer Técnico-Científico (PTC) emitido pelo NATS do Instituto Nacional de Cardiologia, Rio de Janeiro, publicado no e-NatJus em 20 de dezembro de 2018. Neste PTC são apresentadas evidências de efetividade e segurança quanto ao uso da teriparatida especificamente para mulheres pós-menopausa, homens e mulheres com osteoporose e uso crônico de corticosteroides.

Revisão sistemática recente publicada por Díez-Pérez e colaboradores em 2019 mostrou redução de 86% do risco de fratura vertebral com o uso de teriparatida em comparação com bisfosfonatos disponíveis no SUS. A revisão sistemática de Díez-Pérez e colaboradores foi considerada de moderada qualidade metodológica. Além

Contato: (85) 98529-2925/996545559 (Yury Trindade)

nat.ceara@tjce.jus.br



disso, o estudo foi financiado pelo fabricante do medicamento, configurando conflito de interesse.

5) Sobre o registro pela ANVISA

| | |
|-------------------------|---|
| Nome comercial | FORTEO® |
| Princípio ativo | Teriparatida |
| Registro ANVISA | 112600079 |
| Vencimento do registro | 03/2028* |
| Categoria regulatória | Medicamento de referência |
| Possui Genérico | Não |
| Apresentação | Caneta injetora e refil de 2,4 mL contendo 28 doses diárias de 20 mcg de teriparatida para administração subcutânea. |
| Laboratório | ELI LILLY DO BRASIL LTDA |
| Indicação conforme bula | 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. |

*<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351178460200263/?substancia=8837> (Acesso 10 Fev 2020)

6) Sobre a incorporação pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC)

A teriparatida não está disponível no SUS. Não consta, até o presente momento, demanda para analisar a incorporação da teriparatida para o tratamento da enfermidade que acomete a parte autora no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), conforme informações obtidas no site da CONITEC (Última atualização: 07 de fevereiro de 2020, 12h12; <http://conitec.gov.br/tecnologias-em-avaliacao#T>).

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

No site da CONITEC consta publicação do PCDT da Osteoporose regulamentado por meio da Portaria SAS/ MS nº 451, de 9 de junho de 2014, publicada em 10 de junho de 2014 e retificada em 18 de junho de 2014. O uso da

Contato: (85) 98529-2925/996545559 (Yury Trindade)

nat.ceara@tjce.jus.br



teriparatida para tratamento da osteoporose não está recomendado neste PCDT. Consta no referido site que o PCDT em questão está em processo de atualização (Última atualização: 18 de dezembro de 2019, 12h54; <http://conitec.gov.br/pcdt-em-elaboracao>).

Dentre os medicamentos contemplados no referido 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

Na plataforma digital e-NatJus consta Parecer Técnico-Científico (PTC) elaborado pelo Instituto Nacional de Cardiologia/Ministério da Saúde em dezembro de 2018, intitulado “Teriparatida para osteoporose com alto risco de fratura”. A seguir, trecho da recomendação do PTC: “Não foi observada diferença entre a teriparatida e os bisfosfonatos (alendronato de sódio, risedronato de sódio e pamidronato dissódico) para prevenção de fraturas não vertebrais. Há benefício para redução de fraturas vertebrais, considerado um desfecho secundário”.

O NICE (agência da Inglaterra) recomenda o teriparatida como alternativa para prevenção secundária (mulheres pos-menopausa que já apresentaram fratura por fragilidade) e que não possam utilizar risedronato ou alendronato por intolerância ou contra-indicação. A outra indicação é para pacientes com resposta inadequada aos bisfosfonatos.

O PBS (agência de medicamentos da Austrália) aprova o uso da teriparatida para risco muito alto de fraturas apesar de 12 meses de tratamento com bisfosfonatos.



O CADTH (agência canadense) não aprovou a incorporação do medicamento frente ao fato do medicamento não ser custo-efetivo em nenhum subgrupo e pelo fato de considerar que não existiam ensaios clínicos adequados com teriparatida para pacientes com falhas a bisfosfonatos no momento da avaliação.

8) Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS

O medicamento teriparatida não integra a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) 2020 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 reduzem fraturas osteoporóticas, os bifosfonatos orais (alendronato de sódio, risedronato de sódio, pamidronato dissódico) são os de primeira linha no tratamento da osteoporose. Ademais, são a classe de medicamentos com mais informações em termos de efetividade e segurança. **Contudo, deve ser considerada a utilização de raloxifeno ou calcitonina em pacientes com intolerância ou falha terapêutica dos tratamentos de primeira linha (bifosfonatos) ou com distúrbio da deglutição.**

Considerando que o paciente em tela apresentou falha terapêutica aos bifosfonatos (alendronato de sódio e ácido zoledrônico), o SUS oferece as seguintes alternativas terapêuticas de segunda linha para tratar osteoporose, conforme tabela abaixo.

| Medicamento | Componente de financiamento da Assistência Farmacêutica |
|-------------|---|
| Raloxifeno | Especializado |
| Calcitonina | Especializado |

Contato: (85) 98529-2925/996545559 (Yury Trindade)

nat.ceara@tjce.jus.br



9) Custo do tratamento

Seguem abaixo informações com os valores extraídos da Tabela da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), ANVISA, atualizada em 07/02/2020.

| TERIPARATIDA | TABELA DE PREÇOS (R\$) | | | Custo médio estimado do tratamento mensal [§] | Custo médio estimado do tratamento anual [§] |
|---|------------------------|----------|-------------------|--|---|
| | ICMS 0% | | | | |
| | PF | PMC | PMVG [#] | | |
| FORTEO 250 MCG/ML (ELI LILLY DO BRASIL) | | | | | |
| SOL INJ CT CARP VD INC X 2,4 ML X SIST APLIC PLAS | 2.150,41 | 2.972,82 | 1.718,39 | 1.718,39 | 22.339,07 |

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 nº 15/2018 o CAP é de 20,16%.*

§O custo médio do tratamento mensal e anual é estimado com base no PMVG.

10) Sobre as perguntas formuladas

a) Há evidências científicas de eficácia do fármaco apontado para o caso em exame? Há possibilidade de contraindicação/efeito colateral para algum tipo de paciente?

Resposta: Há evidências científicas que comprovaram redução do risco de fratura vertebral com o uso de teriparatida em comparação com bisfosfonatos. A evidência é considerada de moderada qualidade metodológica e o estudo foi financiado pelo fabricante do medicamento, configurando conflito de interesse. O medicamento é associado a um risco em animais de desenvolvimento de osteossarcoma, estando contraindicado em portadores de outras doenças ósseas fora a osteoporose.

Contato: (85) 98529-2925/996545559 (Yury Trindade)

nat.ceara@tjce.jus.br



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

Resposta: Não.

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

Resposta: Deve ser considerado tratamento com raloxifeno ou calcitonina.

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

Resposta: O medicamento pleiteado na presente ação possui registro na ANVISA sob número 112600079, com validade até março de 2028. Produzido no Brasil pelo laboratório ELI LILLY DO BRASIL LTDA com o nome comercial FORTEO®, porém não é disponibilizado pelo SUS.

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

Resposta: Considerando que o paciente em tela apresentou falha terapêutica aos bifosfonatos (alendronato de sódio e ácido zoledrônico), o SUS oferece os medicamentos raloxifeno e calcitonina como alternativas terapêuticas de segunda linha para tratar osteoporose.

f) Existem outros fármacos mais baratos mesmo não disponibilizados pelo SUS e que tenham registro na ANVISA?

Resposta: Sim. Deve ser considerada a utilização de raloxifeno ou calcitonina em pacientes com intolerância ou falha terapêutica dos tratamentos de primeira linha (bifosfonatos).

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



Resposta: O Ministério da Saúde dispõe de ampla cobertura para tratamento medicamentoso para osteoporose. Dentre os medicamentos de escolha que reduzem fraturas osteoporóticas, os bifosfonatos orais (alendronato de sódio, risedronato de sódio, pamidronato dissódico) são os de primeira linha no tratamento da osteoporose. Contudo, deve ser considerada a utilização de raloxifeno ou calcitonina em pacientes com intolerância ou falha terapêutica dos tratamentos de primeira linha (bifosfonatos) ou com distúrbio da deglutição. Considerando as evidências científicas, não é possível afirmar que a teriparatida é superior aos medicamentos disponíveis no SUS para redução de fraturas não-vertebrais, incluindo fratura de quadril. Há benefício para redução de fraturas vertebrais, considerado um desfecho secundário.

i) 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 à preservação ou restauração de sua saúde e dignidade?

Resposta: Deve ser considerada a utilização de raloxifeno ou calcitonina.

11) Referências

Bula da teriparatida (FORTEO®). Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp>. Acesso em 10 de fevereiro de 2020.

Parecer Técnico-Científico: Teriparatida para osteoporose com alto risco de fratura. Instituto Nacional de Cardiologia/Ministério da Saúde. Rio de Janeiro, dezembro de 2018. Disponível em: <<https://www.cnj.jus.br/e-natjus/arquivo-download.php?hash=bdd95a551a56c255c63e4831b8cfc9c43116425d>>. Acesso em 11 de fevereiro de 2020.

Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME). Ministério da Saúde, 2020. <<http://portalquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2019/dezembro/24/Rename-2020-final.pdf>>. Acesso em 10 de fevereiro de 2020.



BRASIL. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA) - Listas de preços de medicamentos-CMED/PREÇOS MÁXIMOS DE MEDICAMENTOS POR PRINCÍPIO ATIVO. Disponível em:

<http://portal.anvisa.gov.br/documents/374947/2829072/LISTA_CONFORMIDADE_2020_01_v2.pdf/2c8050a4-d420-4dd5-b767-eb8a2d0ad62f>. Acesso em 11 de fevereiro de 2020.

BRASIL. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA) - Listas de preços de medicamentos-CMED/ CMED/PREÇOS MÁXIMOS DE MEDICAMENTOS POR PRINCÍPIO ATIVO, PARA COMPRAS PÚBLICAS. Disponível em:

http://portal.anvisa.gov.br/documents/374947/5777008/LISTA_CONFORMIDADE_GOV_2020_02_v3.pdf/b875eaa0-363e-4f58-9d7d-99ff76bec1c6. Acesso em 11 de fevereiro de 2020.

Díez-Pérez A, Marin F, Eriksen EF, Kendler DL, Krege JH, Delgado-Rodríguez M. Effects of teriparatide on hip and upper limb fractures in patients with osteoporosis: A systematic review and meta-analysis. *Bone*. março de 2019;120:1–8.