



NOTA TÉCNICA NÚMERO 370

Medicamento	X
Material	

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

15ª Vara da Fazenda Pública

Número do processo: 0119101-59.2018.8.06.0001

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

16/01/2020

Data do Parecer: 04/02/2020

SUMÁRIO

TÓPICO	Pág
1. Da solicitação -----	02
2. Tema -----	02
3. Considerações iniciais -----	02
4. Considerações teóricas e eficácia do tratamento -----	2-3
5. Sobre o registro pela ANVISA-----	03
6. Sobre a recomendação da CONITEC -----	03
7. Sobre a presença de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde ou órgão público -----	4-5
8. Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS -----	06
9. Custo do tratamento-----	07
10. Sobre as perguntas formuladas-----	7-11
11. Referências-----	11-12



NOTA TÉCNICA

1) Da solicitação

Solicitação de Teriparatida(Forteo®) em paciente portadora de Lúpus eritematoso sistêmico e Osteoporose.

2) Tema

Trata-se da paciente M.de F.S.Dias,DN:01/07/1956,com diagnóstico de LES(CID 10:M32.8 = Outras formas de lúpus eritematoso disseminado(sistêmico) e Osteoporose com fraturas(CID 10:M80.0 = Osteoporose pós menopáusia com fratura patológica) sendo solicitado o uso de teriparatida por 2 anos.

3) Considerações iniciais

Paciente segundo relatório médico fez “uso de alendronato por 5 anos e manteve quadro de fraturas além de falha ao alendronato e persiste com elevado risco de novas fraturas”.

Não consta no relatório médico dados sobre o tratamento do Lúpus(LES),nem dados sobre exames laboratoriais de rotina, nem densitometria óssea(DMO),não há registro radiológico ainda sobre as fraturas pois não existem exames radiológicos anexos aos autos.

4) Considerações teóricas e eficácia do tratamento

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, no caso o LES.

O lúpus eritematoso sistêmico (LES), uma doença inflamatória crônica autoimune, que pode estar associado a morbimortalidade significativa, da qual doenças ósseas, como a osteoporose, contribuem. Pacientes com LES estão em risco de baixa densidade mineral óssea (DMO) devido a uma variedade de razões, incluindo inflamação, uso de glicocorticóides, deficiência de vitamina D, insuficiência ovariana prematura, aumento de danos e fatores de risco tradicionais, como idade e sexo. Com melhores



tratamentos para o LES, a sobrevivência melhorou; portanto, complicações de morbidade, incluindo osteoporose, precisam de melhores estratégias de prevenção e tratamento. Nos pacientes portadores de LES com osteoporose ou naqueles com glicocorticóides que atendem às diretrizes para intervenção terapêutica, prefere-se os bifosfonatos como terapia de primeira linha para a maioria dos pacientes. Eles têm eficácia comprovada no aumento da DMO e na redução do risco de fraturas, perfis de segurança conhecidos e têm um perfil de custo-benefício favorável.

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 28 Jan 2020)

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

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: 24 de janeiro de 2020, 12h14; <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

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

nat.ceara@tjce.jus.br



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. Contudo, o uso da teriparatida para tratamento da osteoporose não foi recomendado pelo PCDT. Tal recomendação baseia-se em dados da literatura científica sugerindo que a teriparatida não é superior clinicamente em relação às medicações atualmente prescritas e disponibilizadas pelo SUS e que os custos de sua adoção não justificam benefício similar. Além disso, o uso da teriparatida não apresenta segurança firmemente estabelecida em longo prazo (fabricante estabelece duração máxima de 24 meses). Também são disponibilizadas informações 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. Conclusão: Considerando as

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

nat.ceara@tjce.jus.br



evidências e seu grau de certeza científica, não é possível afirmar que a teriparatida é superior aos medicamentos disponíveis no SUS para redução de fraturas não-vertebrais, incluindo fratura de quadril, considerada um desfecho primário importante. O medicamento é seguro se utilizado conforme as indicações da bula”.

O *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), órgão público de avaliação de tecnologias em saúde do Reino Unido, recomenda o uso da teriparatida como possível opção farmacológica para a prevenção secundária de fraturas por fragilidade osteoporótica em mulheres na pós-menopausa, embora **condicionado** aos seguintes contextos clínicos: (i) pacientes inelegíveis aos bifosfonatos (alendronato de sódio ou risedronato de sódio) por intolerância ou contraindicação; (ii) pacientes com resposta insatisfatória ao tratamento com bifosfonatos; (iii) pacientes ≥ 65 anos com escore T de densidade mineral óssea (DMO) $\leq -4,0$ DP e mais de duas fraturas por fragilidade óssea, ou escore T de DMO $\leq -3,5$ DP e mais de duas fraturas por fragilidade óssea; (iv) pacientes com idades entre 55 e 64 anos com escore T de DMO $\leq -4,0$ DP e mais de duas fraturas por fragilidade óssea (NICE, 2019).

Scottish Medicine Consortium (SMC), agência de avaliação de tecnologias em saúde do Escócia, recomenda o uso da teriparatida como possível opção farmacológica **apenas** para as mulheres com osteoporose grave na pós-menopausa avaliadas por especialistas com experiência no tratamento da osteoporose (SMC, 2003).

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), agência de avaliação de tecnologias em saúde do Canadá, publicou em março de 2010 um relatório não recomendando o uso da teriparatida para mulheres com osteoporose grave. Dentre as razões apresentadas, destacam-se: ausência de ensaios clínicos randomizados com mulheres pós-menopausadas que tenham sido tratadas previamente com agentes antirreabsortivos (bifosfonatos, calcitonina, estrogênios e moduladores seletivos do receptor de estrogênio) e o tratamento com teriparatida demonstrou não ser custo-efetivo quando comparado ao alendronato de sódio ou com nenhum tratamento.



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, estrógenos conjugados ou calcitonina em pacientes com intolerância ou falha terapêutica dos tratamentos de primeira linha (bifosfonato) ou com distúrbio da deglutição.**

Considerando que a paciente em tela apresentou segundo relatório médico falha terapêutica ao alendronato de sódio (tratamento de primeira linha), o SUS oferece as seguintes alternativas terapêuticas de segunda linha para tratar osteoporose, conforme tabela abaixo:

Medicamento	Componente de financiamento da Assistência Farmacêutica
Calcitonina	Especializado
Estrógenos conjugados	Básico
Raloxifeno	Especializado



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 07/01/2020.

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	1.716,89	1.839,53	22.319,30 (13 canetas)

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 pelo Magistrado:

A) O fármaco é indicado para tratamento da enfermidade da autora no caso em exame?

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.

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

nat.ceara@tjce.jus.br



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.

B) Existem outras informações relevantes a fornecer para a solução do caso em análise?

O SUS disponibiliza outros medicamentos como alendronato de sódio, carbonato de cálcio, associação carbonato de cálcio + colecalciferol, fosfato de cálcio tribásico + colecalciferol e estrógenos conjugados, por meio do Componente Básico da Assistência Farmacêutica – CBAF. Já por meio do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica – CEAF, o SUS oferece as seguintes opções terapêuticas: calcitonina, calcitriol, pamidronato dissódico, risedronato de sódio, raloxifeno, a todos os pacientes portadores de Osteoporose (CID 10: M80.0, M80.1, M80.2, M80.3, M80.4, M80.5, M80.8, M81.0, M81.1, M81.2, M81.3, M81.4, M81.5, M81.8, M82.0, M82.1 e M82.8) que cumprirem os requisitos dispostos no respectivo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas -PCDT.

C) O fato de que a autora também é portadora de lúpus influencia no tratamento? Como?

Sim. O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença inflamatória crônica autoimune que pode estar associado a morbimortalidade significativa, da qual doenças ósseas, como a osteoporose, contribuem. Pacientes com LES estão em risco de baixa densidade mineral óssea (DMO) devido a uma variedade de razões, incluindo inflamação, uso de glicocorticóides, deficiência de vitamina D, insuficiência ovariana prematura, aumento de danos e fatores de risco tradicionais, como idade e sexo.

D) Existe tratamento fornecido pelo SUS que poderia substituir o requerido nos autos para o caso da autora que não tenha utilizado? (há possibilidade de apresentar, em caso positivo, comparativo de preços?)

Sim, fármacos que contemplam a segunda linha de tratamento devido intolerância ou falha terapêutica dos tratamentos de primeira linha (bifosfonato) ou com distúrbio da



deglutição, tais como: raloxifeno, estrógenos conjugados ou calcitonina. Conforme solicitado, segue abaixo sugestão de comparativo de preços:

Medicamento	Posologia recomendada conforme a bula	PMVG 0% (R\$)	Custo médio estimado do tratamento anual
TERIPARATIDA 250 MCG/ML (ELI LILLY DO BRASIL) SOL INJ CT CARP VD INC X 2,4 ML X SIST APLIC PLAS	20mcg uma vez ao dia, por via subcutânea	1.716,89	22.319,30
RALOXIFENO 60 MG (EMS) CX COM 30 CP REVESTIDOS	1 comprimido de 60 mg, 1 vez ao dia, por via oral	87,03	1.044,36

E) As fraturas apresentadas pelos exames podem ser consideradas como atípicas e ocasionadas pelo uso de bifosfonato?

As fraturas atípicas e osteonecrose da mandíbula são efeitos adversos **raros** da terapia anti-reabsortiva e a importância relativa desses dois efeitos adversos versus os benefícios da terapia anti-reabsortiva é incerta e permanece controversa. As preocupações de muitas mulheres em relação a esses efeitos adversos potenciais tornaram-se cada vez mais uma barreira substancial ao início da terapia antiosteoporose e à adesão ao tratamento. Fraturas atípicas foram observadas em casos raros em mulheres que usam bisfosfonatos e denosumabe. Seus mecanismos fisiopatológicos não são claros. Estudos de caso-controle e coorte e análises de alguns estudos randomizados examinaram a relação entre fraturas femorais atípicas e tratamento da osteoporose (principalmente agentes bifosfonatos); em todos os estudos, **a incidência dessas fraturas é baixa, variando de aproximadamente 1 em 100.000 a 5 em 10.000 entre os usuários de bifosfonatos. As fraturas atípicas constituem apenas cerca de 4 ou 5 de cada 1.000 fraturas do fêmur.** Gedmintas L *et al* em uma metanálise de 2013 estimou que o risco relativo associado ao uso de bifosfonatos era de 1,7 (intervalo de confiança de 95%, 1,2 a 2,4), embora houvesse considerável heterogeneidade entre os estudos 45, talvez refletindo variações no

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

nat.ceara@tjce.jus.br



desenho do estudo e na definição de caso. Vários estudos, mas não todos, sugeriram um aumento do risco com mais de 5 anos de uso de bifosfonatos. Cálculos que incluem resultados de revisões recentes e metanálises sugerem uma relação benefício / risco altamente favorável associada ao tratamento por até 5 anos em mulheres com osteoporose, com menos de 1 evento causado por 100 fraturas evitadas. Devido à falta de critério para a definição das fraturas femorais atípicas a ASBMR (*American Society for Bone and Mineral Research*) estabeleceu condições maiores e menores para o diagnóstico das fraturas femorais atípicas. **A presença das condições maiores é fundamental para designar a fratura como atípica e distingui-la das fraturas osteoporóticas, enquanto as condições menores podem estar associadas, embora não sejam fundamentais: São condições maiores: Sem qualquer condição traumática; Fratura femoral em qualquer localização diafisária: abaixo pequeno trocanter até proximal à região supracondiliana; Fratura transversa ou oblíqua curta; Fratura não cominutiva; Espícula medial nas fraturas completas; fratura que envolve apenas cortical lateral nas incompletas.** São condições menores: Espessamento periosteal na cortical lateral; Sintomas podrômicos; Comorbidades associadas com uso de medicação predisponente à fratura; Associação com a fratura e/ou sintomas bilaterais. Fraturas femorais atípicas têm sido associadas a diversos fatores, incluindo descendentes de asiáticos, fraturas bilaterais, sinais e sintomas podrômicos, uso crônico de corticosteroides e inibidores de bomba de prótons, deficiência de vitamina D, diabetes mellitus e artrite reumatoide. Não há películas (r-x) anexadas ao processo nem descrição das fraturas. Não há portanto critérios objetivos para se atribuir a fratura da paciente em questão exclusivamente ao uso do bifosfonato pois faltam dados nos autos.

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



Apesar da eficácia, por não ter segurança firmemente estabelecida, ser injetável (administração subcutânea diária), necessidade de estocagem sob refrigeração e ter alto custo além do monopólio comercial, teriparatida não é fármaco de escolha para o tratamento e prevenção de fraturas osteoporóticas em mulheres pós menopausa, indicado-se apenas em pacientes com alto risco para fraturas vertebrais e refratariedade ao tratamento convencional. Não há evidência científica robusta sobre a abordagem da osteoporose associada à terapia crônica com corticoides e lúpus com paratormônio (Teriparatida). O SUS disponibiliza outros medicamentos, conforme relatado previamente para o tratamento da osteoporose que não foram utilizados pela paciente conforme relatório médico.

G) É tecnicamente adequada a utilização do FORTEO por 24 meses? Ou há limite temporal máximo para a utilização de referida medicação?

Sim. A duração máxima de uso da Teriparatida estabelecida pelo fabricante é de 24 meses, pois há dúvidas sobre segurança em longo prazo.

10) Referências

Bula da teriparatida (FORTEO®). Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp>. Acesso em 30 de janeiro 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 29 de janeiro de 2020.

National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Osteoporosis overview. Disponível em: <<https://pathways.nice.org.uk/pathways/osteoporosis#content=view-node%3Anodes-alternative-secondary-prevention-treatments-for-postmenopausal-women>>. Acesso em 28 de janeiro de 2020.



Scottish Medicines Consortium (SMC). Disponível em: <<https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/teriparatide-forsteo-fullsubmission-7103/>>. Acesso em 30 de janeiro de 2020.

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). CEDAC Final Recommendation - Teriparatide Indication: Severe Osteoporosis in Women. Disponível em: <https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_Forteo-ACP_March-17-2010.pdf>. Acesso em 30 de janeiro de 2020.

Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME). Ministério da Saúde, 2020. <<http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2019/dezembro/24/Rename-2020-final.pdf>>. Acesso em 30 de janeiro 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 29 de janeiro 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/374947/2829072/LISTA_CONFORMIDADE_GO V_2020_01_v2.pdf/cd9d70dd-9bc9-4200-8155-e1edce4245ac>. Acesso em 29 de janeiro de 2020.

NAT JUS/CE NOTA TÉCNICA NÚMERO 332

Lin, T. & Grossman, J. Curr Treat Options in Rheum (2016) 2: 21. <https://doi.org/10.1007/s40674-016-0034-y>