



NOTA TÉCNICA NÚMERO 490

Medicamento	X
Material	

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

15ª Vara da Fazenda Pública

Número do processo: 0104969-60.2019.8.06.0001

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

13/10/2020

Data do Parecer: 14/10/2020

SUMÁRIO

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



NOTA TÉCNICA

1) Da solicitação

Solicitação de teriparatida (Forteo®) para paciente portadora de osteoporose com antecedente de fratura.

2) Tema

Avaliação do uso de teriparatida para paciente de 67 anos portadora de osteoporose grave e antecedente de múltiplas fraturas apesar do uso de alendronato.

3) Considerações iniciais

A osteoporose é uma doença osteometabólica caracterizada por diminuição da massa óssea e por deterioração da microarquitetura do tecido ósseo, com consequente aumento da fragilidade óssea e da susceptibilidade a fraturas. Dor crônica, depressão, deformidade, perda da independência e aumento da mortalidade são outras complicações associadas à doença.

Nos Estados Unidos, anualmente, ocorrem mais de dois milhões de fraturas relacionadas à osteoporose, com elevada taxa de morbimortalidade. Acredita-se que cerca de 50% das mulheres e 20% dos homens com idade igual ou superior a 50 anos sofrerão uma fratura osteoporótica ao longo da vida. A prevalência de fraturas vertebrais é de 20% entre mulheres com idade entre 50 e 59 anos e chega a 1,8% na faixa de 80 a 89 anos. Aproximadamente 5% dos indivíduos que apresentam fratura



de quadril morrem durante a internação hospitalar e 12% morrem nos três meses subsequentes ao da fratura, conforme dados norte-americanos.

A definição clínica de osteoporose baseia-se tanto na evidência de fratura como na medida da densidade mineral óssea, por meio de densitometria óssea. 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. Osteoporose grave ou estabelecida se refere a uma condição em que a densidade mineral óssea se encontra abaixo de 2,5 desvios padrão, acompanhada de pelo menos uma fratura por fragilidade óssea.

A osteoporose é uma das principais causas de morbidade e mortalidade em idosos e está associada a alto custo para o sistema de saúde. O tratamento é indicado para prevenir uma perda óssea adicional e, assim, reduzir o risco de fraturas.

O tratamento da osteoporose consiste em medidas não medicamentosas e medicamentosas. Dentre as medidas não medicamentosas, destacam-se a promoção de atividade física, a prevenção de quedas e a cessação de tabagismo e etilismo. A suplementação de cálcio e vitamina D, seja por meio da própria vitamina (colecalfiferol) ou de seus análogos (por exemplo: calcitriol), é uma abordagem medicamentosa padrão na prevenção de fraturas.

Os bisfosfonatos, como o alendronato de sódio, o risedronato de sódio e o pamidronato dissódico, são a classe de medicamentos com papel mais consolidado na prevenção de fraturas osteoporóticas. Em pacientes que têm falha aos bisfosfonatos, situação em que se encontra a parte autora, agentes de segunda linha são recomendados. Os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde (PCDT) sobre osteoporose, que estão disponíveis para acesso público em <http://conitec.gov.br/images/Protocolos/Osteoporose.pdf>, citam como opções de segunda linha: raloxifeno, estrógenos conjugados ou calcitonina. Outras alternativas incluem a teriparatida, o ácido zoledrônico, o ranelato de estrôncio, o denosumabe e o ibandronato.



4) Considerações teóricas e eficácia do tratamento

A teriparatida tem a mesma sequência dos 34 de aminoácidos N-terminais do paratormônio sintético obtido por tecnologia do DNA recombinante (PTH 1-34). É considerado um agente anabólico, pois aumenta a formação óssea, em contraste com os outros fármacos aprovados para o tratamento da osteoporose, que apresentam ação antirreabsortiva. Está aprovada para o tratamento inicial da osteoporose pós-menopausa em mulheres com alto risco de fratura ou que tenham falhado ou não toleraram tratamento prévio para a osteoporose. Está também aprovada para osteoporose induzida por glicocorticoides.

O ensaio clínico multicêntrico que levou à aprovação da teriparatida avaliou o risco de fraturas por osteoporose em 1.637 mulheres na pós-menopausa que apresentavam, pelo menos, uma fratura moderada ou duas fraturas vertebrais não traumáticas leves (NEER et al, 2001). Neste estudo, as pacientes foram randomizadas para tratamento com teriparatida por via subcutânea nas doses diárias de 20 µg ou 40 µg ou placebo. Ao fim do período de observação, novas fraturas vertebrais foram encontradas em 14% das mulheres do grupo placebo, em comparação com 5% e 4% nos grupos que usaram a dose menor e maior de teriparatida, respectivamente. Observou-se também redução de fraturas não vertebrais e aumento da densidade mineral óssea nas pacientes que usaram o agente experimental. Os eventos adversos mais frequentes foram cefaleia, náuseas, cólicas, hipercalcemia e hipercalciúria. Apenas 6% das pacientes que utilizaram a dose de 20 µg descontinuaram o tratamento por toxicidade, taxa igual à encontrada no grupo placebo. Análise subsequente do mesmo estudo com o subgrupo de pacientes com mais de 75 anos mostrou que a taxa de fraturas vertebrais é igualmente reduzida, e o perfil de segurança inalterado, entre o as pacientes mais idosas.

Revisões sistemáticas e metanálises subsequentes confirmaram o papel da teriparatida na redução de fraturas osteoporóticas, quando comparada com placebo. Todavia, há dados conflitantes quanto ao impacto da teriparatida em comparação com outro tratamento ativo, como bisfosfonatos. Diversas publicações não encontraram diferença significativa na ocorrência de fraturas entre as duas classes de agentes:



- (1) Uma revisão sistemática da literatura realizada de acordo com a metodologia da Colaboração Cochrane não identificou diferença estatisticamente significativa entre teriparatida e alendronato quanto à incidência de novas fraturas vertebrais ou não-vertebrais (TREVISANI et al, 2008).
- (2) Uma metanálise publicada por pesquisadores chineses comparou o efeito do tratamento com teriparatida com o alendronato em mulheres com osteoporose na pós-menopausa (WANG et al, 2017). Os autores demonstraram um aumento significativo na densidade mineral óssea (DMO) da coluna lombar, mas não no colo do fêmur, em pacientes tratadas com teriparatida, em comparação com alendronato. Ainda assim, a teriparatida não foi superior ao alendronato na redução do risco de fraturas, sejam elas vertebrais ou não vertebrais.

Por outro lado, outras evidências apontam superioridade da teriparatida em comparação com bisfosfonatos:

- (1) Revisão sistemática publicada por Díez-Pérez et al mostrou redução de 86% do risco de fratura vertebral com o uso de teriparatida em comparação com bisfosfonatos (DIEZ-PEREZ et al, 2019). Esta publicação foi considerada de moderada qualidade metodológica. O estudo foi financiado pelo fabricante do medicamento, o que configura conflito de interesse.
- (2) Uma metanálise avaliou cinco estudos que compararam a teriparatida com bisfosfonatos em pacientes com osteoporose, a maior parte dos quais com fraturas prévias. Não houve benefício da droga experimental em comparação com alendronato/risedronato ou com placebo quando se avaliou a incidência de fraturas não-vertebrais. Entretanto, identificou-se uma redução das fraturas vertebrais, um desfecho secundário da metanálise, entre os doentes tratados com teriparatida.



Na plataforma digital e-NatJus consta Parecer Técnico-Científico (PTC) elaborado pelo Instituto Nacional de Cardiologia (INC)/Ministério da Saúde em dezembro de 2018, intitulado “Teriparatida para osteoporose com alto risco de fratura”. Os autores avaliam que “não há diferença [entre a teriparatida e os bisfosfonatos testados] do ponto de vista estatístico para os desfechos primários avaliados. A metanálise observou um impacto na redução de fraturas vertebrais, consideradas desfechos secundários”. O PTC conclui que “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”. Os autores também apontam que a necessidade de aplicações subcutâneas diárias e os cuidados de conservação são limitações que podem comprometer a adesão e a efetividade da droga.

A teriparatida tem um custo bem superior ao das alternativas terapêuticas disponíveis para osteoporose. Análises farmacoeconômicas são importantes para refinar a importância do medicamento, em especial no cenário público. Um estudo publicado por pesquisadores norte-americanos e japoneses concluiu que, entre mulheres idosas norte-americanas portadoras de osteoporose grave e com fratura vertebral, o tratamento com teriparatida/alendronato sequencial não seria custo-efetivo, a menos que eventual apresentação genérica/biossimilar tivesse uma grande redução de custo em relação ao valor do medicamento de referência (MORI et al, 2019).

Em resumo, as evidências clínicas apontam que a teriparatida têm papel estabelecido no tratamento da osteoporose, mas sua superioridade em relação a outros agentes ativos, principalmente ao serem considerados aspectos farmacoeconômicos, é duvidosa.

Diversos consensos e organizações nacionais avaliaram o uso de teriparatida em pacientes com osteoporose. Segundo o Consenso Brasileiro de Osteoporose, a teriparatida é recomendada por um período máximo de dois anos para o tratamento da osteoporose em mulheres pós-menopausa com alto risco de fraturas, com fraturas



prévias ou que tenham falhado ou sido intolerantes a outras formas de tratamento para osteoporose.

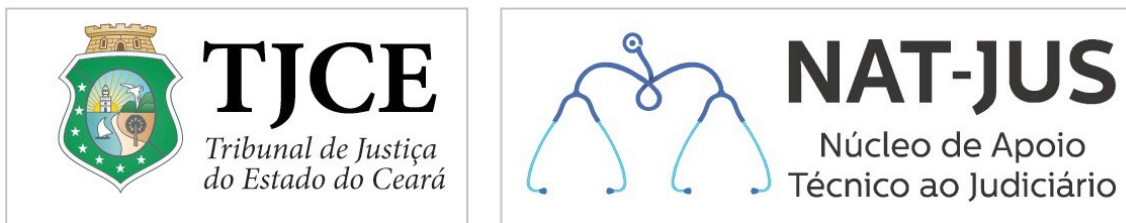
De forma similar, O *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), órgão público de avaliação de tecnologias em saúde do Reino Unido, recomenda o uso da teriparatida para a prevenção secundária de fraturas por fragilidade osteoporótica em mulheres na pós-menopausa inelegíveis aos bisfosfonatos (alendronato de sódio ou risedronato de sódio) por intolerância ou contraindicação, ou em caso de resposta insatisfatória ao tratamento com bisfosfonatos.

O *Pharmaceutical Benefits Scheme* (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.

Ao contrário, a *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), agência de avaliação de tecnologias em saúde do Canadá, não aprovou a incorporação da teriparatida por entender que o medicamento não é custo-efetivo em nenhum subgrupo e por considerar que não existiam ensaios clínicos adequados com a teriparatida para pacientes com falha aos bisfosfonatos.

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&monodroga=S&situacaoRegistro=V> (Acesso 05 Mar 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 ao SUS, conforme informações obtidas no site da CONITEC (última atualização: 13 de outubro de 2020; <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. Contudo, o uso da teriparatida para tratamento da osteoporose não foi recomendado pelo PCDT. Os autores sugeriram que a teriparatida não é clinicamente superior às medicações disponibilizadas pelo SUS e que os custos do medicamento não justificam sua adoção ampla. Além disso, o uso da teriparatida não apresenta segurança firmemente estabelecida em prazo superior a 24 meses. Também são disponibilizadas informações no referido site que o PCDT em questão está em processo de atualização (última atualização: 14 de outubro de 2020; <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

8) Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS

A 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 bisfosfonatos orais (alendronato de sódio, risedronato de sódio, pamidronato dissódico) são considerados de primeira linha no tratamento da osteoporose. Contudo, deve ser considerada a utilização de raloxifeno, estrógenos conjugados ou calcitonina em pacientes com intolerância ou falha terapêutica dos tratamentos de primeira linha (bisfosfonato) – como no caso da paciente em questão - ou com distúrbio da deglutição. A tabela abaixo resume as opções terapêuticas de segunda linha:

Medicamento	Componente de financiamento da Assistência Farmacêutica
Raloxifeno	Especializado
Estrógenos conjugados	Básico
Calcitonina	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 02/10/2020.

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	2.219,8 7	3.068,84	1.773,90	1.927,00	23.124,05

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)]. Comunicado n° 11, de 19 de dezembro de 2019 o CAP é de 20,09%.

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

10) Conclusões

A teriparatida é um medicamento com impacto definido na prevenção de fraturas em pacientes com osteoporose e, como tal, é recomendada em diversas diretrizes de conduta, especialmente após falha a bisfosfonatos. A indicação do medicamento para o tratamento da parte autora é validada por medicina baseada em evidências e encontra amparo nas melhores práticas internacionais. Contudo, seu alto custo, estimado em R\$ 23.124,05 por ano, e os dados discordantes quanto à superioridade em relação a outras opções terapêuticas fizeram com que a droga não fosse incorporada à lista de medicamentos ofertados pelo sistema público de saúde no



Brasil e, de forma similar, no Canadá. O SUS disponibiliza uma ampla gama de possibilidades terapêuticas para osteoporose. Em segunda linha, cenário em que a paciente se encontra atualmente, há a previsão de uso de raloxifeno, estrógenos conjugados ou raloxifeno no sistema público de saúde.

11) Sobre as perguntas formuladas pelo Magistrado:

a) O FORTEO é o único medicamento, registrado na ANVISA, capaz de formar osso?

Sim, a teriparatida (Forteo®) é considerada um agente anabólico, pois aumenta a formação óssea. É um mecanismo de ação distinto daquele dos demais fármacos aprovados para o tratamento da osteoporose, que apresentam ação antirreabsortiva. Contudo, agentes antirreabsortivos também têm capacidade de aumentar a densidade mineral óssea e de reduzir o risco de fraturas. Logo, entende-se não haver imprescindibilidade do uso de um agente anabólico nesta fase da doença.

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

A paciente foi exposta apenas ao tratamento considerado de primeira linha pelo Ministério da Saúde para manejo da osteoporose, com bisfosfonato (alendronato). Em segunda linha, cenário em que a paciente se encontra atualmente, há a previsão de uso de raloxifeno, estrógenos conjugados ou raloxifeno no sistema público de saúde. Apesar de a indicação da teriparatida ser amparada por diretrizes internacionais de conduta, é possível dizer que a droga pode ser substituída por alternativas



terapêuticas no SUS, não é recomendada pelo PCDT do Ministério da Saúde e tem custo elevado.

12) Referências

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 23 de agosto 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/374947/5797043/LISTA_CONFORMIDADE_GOV_2020_03_v1.pdf/8960e71b-560b-4d06-b0cc-a5c866d8f565. Acesso em 23 de agosto de 2020.

Bula da teriparatida (FORTEO®). Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp. Acesso em 23 de agosto 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 23 de agosto 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* 2019;120:1–8.



Mori, T., Crandall, C. J. & Ganz, D. A. Cost-Effectiveness of Sequential Teriparatide/Alendronate Versus Alendronate-Alone Strategies in High-Risk Osteoporotic Women in the US: Analyzing the Impact of Generic/Biosimilar Teriparatide. *JBMR plus* 3, e10233 (2019).

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 23 de agosto de 2020.

Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in post menopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001; 344:1434–41.

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 23 de agosto de 2020.

Radominski SC, Bernardo W, de Paula AP et al. Diretrizes brasileiras para o diagnóstico e tratamento da osteoporose em mulheres na pós-menopausa. *Ver Bras Reumatol* 2017; 57(S2):S452–S466.

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 23 de agosto de 2020.

Trevisani, VFM et al. Teriparatida (hormônio recombinante humano da paratireoide 1-34) para mulheres com osteoporose pós-menopausa: revisão sistemática. *Sao Paulo Med. J.* [online]. 2008, vol.126, n.5, pp.279-284.

Wang, Y.-K. et al. Effects of teriparatide versus alendronate for treatment of postmenopausal osteoporosis A meta-analysis of randomized controlled trials. (2017). doi:10.1097/MD.00000000000006970.