

**Data: 25/04/2014**

**NTRR 94/2014**

|                     |          |
|---------------------|----------|
| <b>Medicamento</b>  | <b>X</b> |
| <b>Material</b>     |          |
| <b>Procedimento</b> |          |
| <b>Cobertura</b>    |          |

**Solicitante: Juiz Dr Otávio Lomônaco**  
**Juíz da Comarca de Pedro Leopoldo**

**Número do processo: 0031381-53.2014.8.13.0210**  
**Réu: Estado de Minas**

**TEMA: Teriparatide (Forteo®) no tratamento da osteoporose grave**

## **Sumário**

|  |    |
|--|----|
| 1. RESUMO EXECUTIVO.....                           | 2  |
| 1.1 Recomendação.....                              | 3  |
| 2. ANÁLISE DA SOLICITAÇÃO .....                    | 5  |
| 2.1. Contexto.....                                 | 5  |
| 2.2. Pergunta clínica estruturada. ....            | 7  |
| 2.3. Descrição das tecnologias avaliadas .....     | 7  |
| 2.4. Preço dos medicamentos.....                   | 8  |
| 2.5. Disponibilidade no SUS.....                   | 8  |
| 2.5.1. Existe diretriz de utilização no SUS? ..... | 8  |
| 3. RESULTADOS DA REVISÃO DA LITERATURA.....        | 9  |
| 4. DISCUSSÃO .....                                 | 10 |
| 5. CONCLUSÃO .....                                 | 10 |
| 6. REFERÊNCIAS.....                                | 11 |

# 1. RESUMO EXECUTIVO

## Solicitação

Ofício nº

Senhor(a) coordenador(a),

SE OS QUESTIONAMENTOS ABAIXO FORAM FEITOS EM TÓPICOS, FAVOR RESPONDÊ-LOS EM TÓPICOS.

O Juízo agradece a formulação de nota técnica e entende pertinente sua apresentação, mas é necessário que as perguntas sejam respondidas de forma clara e direta. Nem sempre a complexidade dos termos médicos e farmacêuticos auxilia no momento da decisão.

Em atenção ao determinado na Recomendação nº 31/CNJ/2010 e Recomendação nº 10/CGJ/2011, solicito nota técnica prévia para subsidiar o pedido de liminar sobre o processo anexo.

Independentemente da fase em que se encontrar a lide, deve(m) o(s) requerido(s) informar nos autos - *informar, tão somente, não sendo necessário apresentar contestação, salvo se já tive(rem) sido citado(s), quando então o prazo de contestação flui normalmente da citação* - o seguinte:

- Se o medicamento integra a cesta de medicamentos de atenção farmacêutica - A.F. - de um dos seguintes grupos:

- a) grupo Componente Básico/Atenção Primária (Município);
- b) grupo Componentes Estratégicos (União);
- c) grupo Componentes Especializados (Estado);
- d) grupo Componente Alto Custo/Alta complexidade (neoplasia – centros de alta complexidade complexidade em oncologia)/Dispensação Excepcional - *Portarias GM/MS nº 2577/2006 e nº 106/2009.*

- Se o medicamento prescrito e cujo fornecimento é aspirado nestes autos foi indicado em seu nome comercial;

- Se o medicamento prescrito e cujo fornecimento é aspirado nestes autos foi indicado por seu princípio ativo - *independente do nome comercial referido no item acima;*

- Se o medicamento prescrito e cujo fornecimento é aspirado nestes autos possui no mercado produto genérico - *independentemente do nome comercial* - ou similar. Em caso negativo, qual o nome do medicamento genérico e qual o nome do medicamento similar;

- A quem cabe, nos termos das políticas de atenção farmacêutica, fornecer este medicamento -*ou seja, Município, Estado ou União* - nos termos da Política Nacional de Medicamentos - *PNM* - estabelecida pela Portaria nº 3916/98;

- Qual o endereço da unidade dispensadora mais próxima para atender a demanda em curso na Comarca de Pedro Leopoldo; no caso de medicamentos a serem fornecidos pelo Estado de Minas Gerais, qual o endereço da GRS - *Gerência Regional de Saúde* - mais próxima.

A resposta deverá ser apresentada em até 48 horas.

SOLICITO ESPECIAL DEFERÊNCIA desse órgão para que as respostas aos questionamentos acima sejam dadas de forma simples e direta, sem negligenciar a necessidade de serem dadas informações de natureza técnico-farmacêutica.

Certo de poder contar com os préstimos dessa assessoria, subscrevo-me.

Cordialmente,

*Otávio Lomônaco*

Juiz de Direito

Tribunal de Justiça de Minas Gerais

1ª Vara Cível, Criminal e da Infância de Pedro Leopoldo

[lomonaco@tjmg.jus.br](mailto:lomonaco@tjmg.jus.br)

### **Segundo relatório médico**

"Paciente acima portadora de osteoporose, com BMD muito baixa em coluna lombar (0,680g/cm<sup>2</sup> e Tscore em L1-L4 de -4,2). Usou bisfosfonato, CaCo<sub>3</sub> e vitamina D<sub>3</sub> por cinco anos, mas com fratura em T7 por osteoporose. Devido a falha em tratamento com fratura vertebral, associada a massa óssea muito baixa em paciente portadora de doença inflamatória crônica (artrite reumatóide), prescrevo o teriparatide, dose de 250 mcg/ml, uma dose SC diária, por período de 18 meses. Esta medicação é a única anabólica, sendo indicado em caso de osteoporose muito grave (T score < -4,0) ou em casos de falha terapêutica, que é o caso desta paciente. As medicações fornecidas pelo SUS não substituem a acima, visto que o Alendronato já falhou. A calcitonina e o raloxifeno não são medicações utilizadas de rotina para o tratamento de osteoporose visto sua baixa eficácia e sem indicação neste caso. É urgente o início da medicação para prevenção de fratura osteoporótica."

### **1.1 RECOMENDAÇÃO**

A paciente em questão apresenta osteoporose grave e refratária ao tratamento com alendronato, conforme relatório médico.

#### **Resposta às perguntas formuladas:**

- ✓ O medicamento integra a cesta de medicamentos de atenção farmacêutica - A.F?

#### **Não, em qualquer dos componentes da lista de atenção farmacêutica.**

- ✓ O medicamento prescrito e cujo fornecimento é aspirado nestes autos foi indicado em seu nome comercial?

**Não, foi solicitado pelo nome de seu princípio ativo.**

- ✓ O medicamento prescrito e cujo fornecimento é aspirado nestes autos foi indicado por seu princípio ativo - independente do nome comercial referido no item acima?

#### **Sim**

- ✓ O medicamento prescrito e cujo fornecimento é aspirado nestes autos possui no mercado produto genérico - independentemente do nome comercial - ou similar? Em caso negativo, qual o nome do medicamento genérico e qual o nome do medicamento similar.

#### **Não, o medicamento não possui genérico ou similar no mercado.**

- ✓ A quem cabe, nos termos das políticas de atenção farmacêutica, fornecer este medicamento -ou seja, Município, Estado ou União - nos termos da Política Nacional de Medicamentos - PNM - estabelecida pela Portaria nº 3916/98?

#### **O medicamento não tem previsão de fornecimento pelo SUS e não consta de protocolo para tratamento da osteoporose.**

- ✓ Qual o endereço da unidade dispensadora mais próxima para atender a demanda em curso na Comarca de Pedro Leopoldo; no caso de medicamentos a serem fornecidos pelo Estado de Minas Gerais, qual o endereço da GRS - Gerência Regional de Saúde - mais próxima.

#### **O medicamento em questão não tem previsão de fornecimento pelo SUS.**

#### **Informações complementares**

A literatura científica não comprovou a superioridade deste medicamento em detrimento das medicações atualmente prescritas e disponibilizadas pelo SUS. O tratamento da osteoporose deve ter como meta a prevenção das fraturas. O aumento da massa óssea visto à densitometria pode não significar diminuição do risco de fraturas, visto que o osso formado pode ser de qualidade ruim e quebrar-se com mais facilidade.

**Dada à gravidade do quadro clínico da paciente (com osteoporose grave refratária),** apesar de os estudos não apresentarem boa qualidade

metodológica, a prescrição de teriparatida (Forteo®) sugere algum benefício.

## 2. ANÁLISE DA SOLICITAÇÃO

### 2.1. CONTEXTO

A osteoporose é uma doença sistêmica que se caracteriza por baixa massa óssea e deterioração micro-arquitetural do tecido ósseo. Como consequência, aumenta a fragilidade óssea e a suscetibilidade à fratura. Segundo dados da Organização Mundial de Saúde (OMS), o número de fraturas de quadril devido à osteoporose, em todo o mundo, deve aumentar três vezes, passando de 1,7 milhões, em 1990, para 6,3 milhões, em 2050.

No Brasil, as drogas disponibilizadas para os usuários do Sistema Único de Saúde (SUS) para o tratamento da osteoporose são: bifosfonatos (alendronato, risedronato), calcitonina, carbonato de cálcio, vitamina D, estrógenos e raloxifeno.<sup>1</sup>

**Nenhum tratamento disponível para osteoporose consegue abolir o risco de fraturas.**<sup>2</sup>

Para avaliar a resposta ao tratamento são usados vários marcadores: alguns medem a remodelação óssea e podem ser aferidos em exames de sangue. Outra forma de avaliar o resultado do tratamento é a densitometria óssea<sup>a</sup>, que faz a avaliação da densidade óssea e compara com um padrão para a mesma idade do paciente em avaliação. Esses marcadores são avaliadores indiretos para o desfecho que realmente se quer evitar, qual seja a fratura óssea.

---

<sup>a</sup> O diagnóstico da osteoporose é feito por meio da mensuração da densidade mineral óssea (DMO) que reflete a quantificação de mineral em uma área do esqueleto, expressa em gramas pela área de volume medido. A densitometria óssea é o exame realizado para a detecção da DMO e as alterações em seus valores indicam as seguintes anormalidades:

- Osteopenia quando a perda é de 1 a 2,5 desvios padrões (DP) identificados pelo exame;
- Osteoporose quando a perda é maior do que 2,5 desvios padrões (DP)

A osteoporose pode ser considerada grave quando, além do critério da DMO, já existir uma fratura decorrente de fragilidade óssea.

Na clínica diária, a resposta inadequada ao tratamento pode ser resultado de múltiplos fatores. Em estudo observacional, conduzido na Itália, publicado em 2006, os autores detectaram resposta inadequada ao tratamento em 25% das pacientes. As pacientes que não responderam apresentavam quadro clínico mais grave antes início do tratamento (maior número de fraturas prévias), menor adesão ao tratamento e/ou recebiam suplementação de cálcio e vitamina D menos frequentemente.<sup>2</sup>

Peris e colaboradores mostraram resposta inadequada em 30% das mulheres em tratamento com bifosfonatos e associaram essa falência terapêutica a baixos níveis de vitamina D.<sup>3</sup>

Mesmo pacientes que apresentam piora ao exame de densitometria têm benefício com o uso de bifosfonatos. Sebban e colaboradores mostraram redução no risco de fratura de 38% a 68% nos pacientes em uso de bifosfonatos em comparação ao placebo, mesmo sem ganhos observados à densitometria.<sup>4</sup>

Há mais de 10 anos de experiência com o uso de bifosfonatos em tratamento de osteoporose. Para pacientes que não respondem ao tratamento, apesar de aderirem adequadamente a todas as orientações sobre seu uso, é necessário testar alternativas. Existem poucos estudos com pacientes nessas circunstâncias.

Além da droga para o tratamento da osteoporose, a suplementação de cálcio e de vitamina D é mandatória. Gaal e colaboradores sugerem que a utilização de alfacalcidol 0,25 mcg no lugar de vitamina D convencional melhorou o resultado do tratamento com alendronato.<sup>5</sup> Essa vitamina está disponível na Farmácia Básica do SUS.

A teriparatida (FORTEO®) é um fragmento de paratormônio humano, recombinante, sendo um agente anabólico que estimula a formação óssea. É efetiva na prevenção de fraturas associadas à osteoporose, mas sem diferença significativa comparada às outras opções terapêuticas disponíveis pelo Sistema Único de Saúde (SUS). Em termos de segurança, há aumento significativo de hipercalcemia<sup>6</sup> comparada com grupo em uso de placebo, entretanto, a suspeita de associação com osteosarcoma não se confirmou em análise populacional após sete anos pós-comercialização.<sup>7</sup>

## **2.2. PERGUNTA CLÍNICA ESTRUTURADA.**

População: Paciente de osteoporose grave, com fraturas prévias, resistente ao alendronato e raloxifeno.

Intervenção: Teriparatide (Forteo®)

Comparação: Risedronato, calcitonina e complementação com cálcio e vitamina D.

Desfecho: prevenção de novas fraturas – principalmente de quadril.

## **2.3. DESCRIÇÃO DAS TECNOLOGIAS AVALIADAS**

**Nome químico do medicamento: Teriparatide**

**Nome comercial: Forteo ®**

**Fabricante: Eli Lilly**

**Registro na ANVISA e Indicações e contraindicações de Bula**

**Registro ANVISA:** 1.1260.0079 Vencimento:não disponível

- **Apresentação:** É uma solução estéril, isotônica, transparente e incolor, para administração subcutânea contendo 250 mcg de teriparatida por ml. FORTEO® é apresentado em embalagem contendo uma caneta injetora descartável com cartucho de 3 ml.

### **INDICAÇÕES de BULA**

- Tratamento da osteoporose em mulheres na pós-menopausa e em homens que apresentam risco de fraturas.
- Tratamento de osteoporose associada à exposição prolongada ao tratamento com glicocorticoide sistêmico em homens e mulheres que tenham alto risco para fraturas.

### **CONTRAINDICAÇÕES**

- Para pacientes com hiperpartireoidismo e hipercalcemia e não pode ser utilizada em doses maiores de 20mcg/dia;

- Para pacientes com risco de desenvolverem osteosarcoma, como pacientes com elevação inexplicada da fosfatase alcalina, com doença de Paget ou que foram submetidos à radiação nos ossos.
- A segurança e a eficácia da droga não foi avaliada além do período de 2 anos. Portanto o seu uso em longo prazo está contraindicado;
- Não é recomendada para casos de pacientes com osteopenia.

Não é recomendada para uso em crianças ou adultos jovens cujos ossos ainda estão em crescimento.

## **2.4. PREÇO DOS MEDICAMENTOS**

TERIPARATIDE (FORTÉO®) - 250 mcg/ml sol inj ct carp vd inc x 3 ml x sist aplic plas R\$ 2.813,97.<sup>b</sup>

Custo anual aproximado = R\$ 33.767,64

## **2.5. DISPONIBILIDADE NO SUS**

Não

### **2.5.1. EXISTE DIRETRIZ DE UTILIZAÇÃO NO SUS?**

No Brasil, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde (PCDT) de 2002<sup>1</sup> refere os seguintes agentes para o tratamento da osteoporose: bifosfonatos, calcitonina, carbonato de cálcio, vitamina D, estrógenos (terapia de reposição hormonal) e raloxifeno. É fundamental a orientação aos pacientes para aderência e manutenção do tratamento e medidas educativas (dieta, exercícios e prevenção de quedas) para assegurar a redução do risco de fraturas.

Os bifosfonatos são potentes inibidores da reabsorção osteoclástica, tendo ação comprovada na redução do risco de fraturas vertebrais. Dentre os medicamentos dessa classe, alendronato e risedronato têm sido empregados por muitos anos, em administração oral e são os recomendados no PCDT do Ministério da Saúde. Em consequência das dificuldades para manutenção dos

<sup>b</sup> Preço fábrica dos medicamentos, obtido no portal da ANVISA, atualizado em 03/10/2013, disponível em [http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/55d99e8041151a71ad7eaf0ea338d2ac/LISTA+CONFORMIDADE\\_2013-09-11.pdf?MOD=AJPERES](http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/55d99e8041151a71ad7eaf0ea338d2ac/LISTA+CONFORMIDADE_2013-09-11.pdf?MOD=AJPERES), acesso em 03/10/2013

regimes de administração dos bifosfonatos (diários, semanais ou mensais) tomadas por via oral, a complacência e a aderência das pacientes podem ser baixas.

**OBS do revisor:** Os casos de pacientes com falha terapêutica não estão contemplados no PCDT.

### 3. RESULTADOS DA REVISÃO DA LITERATURA

#### Teriparatide (Fortéo®)

Em 2005, uma revisão sistemática realizada pelo Centro Cochrane do Brasil<sup>8</sup>, avaliou o uso de teriparatida para o tratamento da osteoporose em mulheres pós-menopausa. Quando a **teriparatida** foi **comparada com placebo** houve resultado favorável estatisticamente significativa com relação à diminuição no número de novas fraturas vertebrais e não vertebrais, aumento da densidade mineral óssea (DMO) corporal total, da coluna vertebral lombar e fêmur (tempo de seguimento de 19 meses). No entanto, quando a **teriparatida** foi **comparada** com os **bifosfonatos** e a **calcitonina** não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos com relação à incidência de novas fraturas não vertebrais.

O estudo conclui que a teriparatida, quando administrada em baixas doses e de forma intermitente, reduz as fraturas vertebrais (67%) e não vertebrais (38%) e aumenta na densidade óssea na coluna e no fêmur. Entretanto, **não mostrou ser mais eficaz que os bifosfonatos (alendronato ou risedronato).**

Miller e colaboradores<sup>9</sup>, em 2008, avaliaram o uso de teriparatida durante um ano, em pacientes previamente tratadas com alendronato ou risedronato (pelo menos dois anos de tratamento prévio com esses medicamentos). A avaliação de marcadores de remodelagem óssea mostrou benefícios com o uso de teriparatida. Não foi possível correlacionar a melhora de marcadores de remodelagem óssea e a diminuição do risco de fraturas, pois o estudo não foi desenhado para isso. Além disso, é sabido que o alendronato tem efeito protetor residual sobre a perda óssea por, pelo menos, cinco anos e o risedronato por, pelo menos, um ano depois de suspensos. Portanto, pode

ser que o resultado benéfico observado possa ser devido, pelo menos em parte, ao efeito residual dos bifosfonatos previamente utilizados.

Dois estudos frágeis do ponto de vista metodológico apontam para melhora dos marcadores de remodelagem óssea<sup>10</sup> e até de diminuição de fraturas<sup>11</sup> para pacientes que usaram teriparatida após falha de bifosfonatos. Entretanto, ambos são estudos envolvem um pequeno número de pacientes, não têm grupo controle e as comparações usadas para afirmar que houve melhora são controversas.

O tratamento com teriparatida é recomendado por, no máximo, 18 a 24 meses, devendo ser suspenso após esse período (indicação de bula). A manutenção dos seus efeitos, após a suspensão ainda é controversa.<sup>9</sup>

#### **4. DISCUSSÃO**

A falha terapêutica com os bifosfonatos pode se dever à baixa adesão da paciente ao tratamento, à falta de suplementação de cálcio e de vitamina D. A substituição da vitamina D por alfacalcidol pode melhorar os resultados com o uso de bifosfonatos.

A teriparatida, em mulheres nunca tratadas, tem eficácia similar à dos bifosfonatos (disponíveis no SUS).

Para mulheres já tratadas com bifosfonatos e que não responderam a esse tratamento, não há trabalhos de boa qualidade metodológica que confirmem o efeito benéfico da teriparatida em prevenir fraturas.

#### **5. CONCLUSÃO**

Não existem estudos de boa qualidade metodológica na literatura que respaldem a prescrição de teriparatida (Fortéo®) para tratamento de pacientes com osteoporose grave refratária ao uso de alendronato.

A literatura científica não comprovou a superioridade deste medicamento em detrimento das medicações atualmente prescritas e disponibilizadas pelo SUS.

**Dada à gravidade do quadro clínico da paciente (com osteoporose grave refratária),** apesar de os estudos não apresentarem boa qualidade

metodológica, a prescrição de teriparatida (Forteo®) sugere algum benefício.

## 6. REFERÊNCIAS

1. MS. Portaria SAS/MS nº 470 – 24/07/2002. Disponível em [http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/p470\\_protocolo\\_osteoporos\\_e\\_idoso.pdf](http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/p470_protocolo_osteoporos_e_idoso.pdf)
2. Adami S, Isaia G, Luisetto G, Minisola S, Sinigaglia L, Gentilella R, Agnusdei D, Iori N, Nuti R; ICARO Study Group. Fracture incidence and characterization in patients on osteoporosis treatment: the ICARO study. J Bone Miner Res. 2006;21(10):1565-70
3. Peris P, Martínez-Ferrer A, Monegal A, Martínez de Osaba MJ, Muxi A, Guañabens N. 25 hydroxyvitamin D serum levels influence adequate response to bisphosphonate treatment in postmenopausal osteoporosis. Bone. 2012;51(1):54-8.
4. Sebba AI. Significance of a decline in bone mineral density while receiving oral bisphosphonate treatment. Clin Ther. 2008;30(3):443-52.
5. Gaál J, Bender T, Varga J, Horváth I, Kiss J, Somogyi P, et al. Overcoming resistance to bisphosphonates through the administration of alfacalcidol: results of a 1-year, open follow-up study. Rheumatol Int. 2009 Nov;30(1):25-31.
6. NICE Technology Appraisal – Guidance 161. Alendronate, etidronate, risedronate, raloxifene, strontium ranelate and teriparatide for secondary prevention of osteoporotic fragility fractures in postmenopausal women. Issue date: october 2008 (amended january 2011). Disponível em <http://www.nice.org.uk/guidance/TA161>
7. Andrews EB, Gilsenan AW, Midkiff K, Sherrill B, Wu Y ET AL. The US postmarketing surveillance study of adult osteosarcoma and teriparatide: study design and findings from the first 7 years. J Bone Miner Res. 2012; 27(12): 2429–2437

8. Centro Cochrane do Brasil. Teriparatida [hormônio da paratireóide recombinante humano (1-34)] para o tratamento da osteoporose em mulheres na pós-menopausa. 2005. Disponível em [http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/teriparatida\\_para\\_osteoporose\\_txt.pdf](http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/teriparatida_para_osteoporose_txt.pdf)
9. Miller PD, Delmas PD, Lindsay R, Watts NB, Luckey M, Adachi J, et al. Early responsiveness of women with osteoporosis to teriparatide after therapy with alendronate or risedronate. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(10):3785-93
10. Jobke B, Muehle B, Burghardt AJ, Semler J, Link TM, Majumdar S. Teriparatide in bisphosphonate-resistant osteoporosis: microarchitectural changes and clinical results after 6 and 18 months. *Calcif Tissue Int.* 2011 Aug;89(2):130-9
11. Maugeri D, Russo E, Luca S, Leotta C, Mamazza G, Sorace R, et al. Changes of the quality-of-life under the treatment of severe senile osteoporosis with teriparatide. *Arch Gerontol Geriatr.* 2009;49(1):35-8