

Data: 07/07/2014

NTRR 127/2014

Medicamento	X
Material	
Procedimento	
Cobertura	

Solicitante: Dr. Mário Paulo de Moura Campos Montoro
 Juiz Titular da 2ª Vara Cível da Comarca de Lavras.

Número do processo: 0100829-82.2014.8.13.0382

TEMA: TERIPARATIDE (FORTEO®) NO TRATAMENTO DA OSTEOPOROSE

Sumário

1. RESUMO EXECUTIVO.....	2
1.1 Recomendação.....	2
2. ANÁLISE DA SOLICITAÇÃO	4
2.1. Contexto.....	4
2.2. Pergunta clínica estruturada.	5
2.3. Descrição da tecnologia a ser avaliada.....	6
2.4. Preço do medicamento	7
2.5. Disponibilidade no SUS.....	7
2.5.1. Existe diretriz de utilização no SUS?	7
3. RESULTADOS DA REVISÃO DA LITERATURA.....	7
4. CONCLUSÃO	9
5. REFERÊNCIAS.....	10

1. RESUMO EXECUTIVO

Solicitação

Prezado coordenador do Nats,

Venho por meio deste solicitar nota técnica acerca do medicamento "Fortéo 25mcg/ml", ministrado em 28 doses de 20mcg ao dia, para o tratamento de osteoporose com T-escore abaixo de -3,5 SD. Solicito urgência na informação que se refere ao processo nº 0100829-82.2014.8.13.0382, em trâmite na 2ª Vara Cível da Comarca de Lavras, sob a responsabilidade do magistrado Mário Paulo de Moura Campos Montoro.

Agradeço desde já atenção dispensada.

Mário Paulo de Moura Campos Montoro - Juiz Titular da 2ª Vara Cível da Comarca de Lavras.

1.1. RECOMENDAÇÃO

- No Brasil, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde (PCDT) de 2014¹ refere os seguintes agentes para o tratamento da osteoporose: bifosfonatos, calcitonina, carbonato de cálcio, vitamina D, estrógenos (terapia de reposição hormonal), raloxifeno e Pamidronato dissódico.
- Em estudos clínicos, 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. No entanto, quando a teriparatida foi comparada com os bifosfonatos e a calcitonina (medicamentos fornecidos pelo SUS) não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos com relação à incidência de novas fraturas não vertebrais.

- Dois estudos frágeis do ponto de vista metodológico apontam para melhora dos marcadores de remodelagem óssea e até de diminuição de fraturas 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. **Portanto, a prescrição de teriparatida, considerando o quadro clínico da paciente em questão, não tem respaldo em estudos de boa qualidade metodológica.**
- **Portanto, em concordância com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde, não recomendamos o uso do Forteo®**

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.¹

Nenhum tratamento disponível para osteoporose consegue abolir o risco de fraturas.²

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^a, 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.

Na clínica diária, a resposta inadequada ao tratamento pode ser resultado de múltiplos fatores. Em um estudo observacional, conduzido na Itália e publicado em 2006, os autores detectaram resposta inadequada ao tratamento em 25% das pacientes. As pacientes que não responderam apresentavam um quadro

^a 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.

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.²

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.³

Mesmo pacientes que apresentam piora ao exame de densitometria têm benefício com o uso de bifosfonatos. Sebbá 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.⁴

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.⁵ 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 hipercalcemia⁶ 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.⁷

2.2. PERGUNTA CLÍNICA ESTRUTURADA.

População: Paciente de osteoporose grave resistente aos medicamentos oferecidos pelo SUS.

Intervenção: Teriparatide (Forteo®)

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

Desfecho: prevenção de fraturas – principalmente de quadril.

2.3. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA A SER AVALIADA

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 a 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 DO MEDICAMENTO

FORTÉO - 250 MCG/ML SOL INJ CT CARP VD INC X 3 ML X SIST APLIC PLAS R\$ 2.813,97.^b

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 2014¹ refere os seguintes agentes para o tratamento da osteoporose: bifosfonatos, calcitonina, carbonato de cálcio, vitamina D, estrógenos (terapia de reposição hormonal), pamidronato 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 regimes de administração dos bifosfonatos (diários, semanais ou mensais) tomadas por via oral, a complacência e a aderência das pacientes podem ser baixas.

.

3. RESULTADOS DA REVISÃO DA LITERATURA

Em 2005, uma revisão sistemática realizada pelo Centro Cochrane do Brasil⁸, 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

^b 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, acesso em 03/10/2013

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.

Miller e colaboradores⁹, 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 óssea¹⁰ e até de diminuição de fraturas¹¹ 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.⁹

4. CONCLUSÃO

- No Brasil, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde (PCDT) de 2014¹ refere os seguintes agentes para o tratamento da osteoporose: bifosfonatos, calcitonina, carbonato de cálcio, vitamina D, estrógenos (terapia de reposição hormonal), pamidronato e raloxifeno.
- Em estudos clínicos, 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. No entanto, quando a teriparatida foi comparada com os bifosfonatos e a calcitonina (medicamentos fornecidos pelo SUS) não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos com relação à incidência de novas fraturas não vertebrais.
- Dois estudos frágeis do ponto de vista metodológico apontam para melhora dos marcadores de remodelagem óssea e até de diminuição de fraturas 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. **Portanto, a prescrição de teriparatida, considerando o quadro clínico da paciente em questão, não tem respaldo em estudos de boa qualidade metodológica.**
- **Portanto, em concordância com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêutica do Ministério da Saúde, não recomendamos o uso do Forteo®**

5. REFERÊNCIAS

1. MS. Portaria SAS/MS nº 224 – 26/03/2014. Disponível em 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, stroncium 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

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, Muche 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