



Brasília, DF | fevereiro de 2024

Relatório de Recomendação

MEDICAMENTO

nº

Teriparatida

Avaliação Econômica do uso da teriparatida para o tratamento de osteoporose grave em pacientes em uso de glicocorticoides, com AVC e IAM e em homens com osteoporose

2024 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da Conitec.

Elaboração, distribuição e informações

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde - SECTICS

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS

Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde - CGATS

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do relatório

NATS - IMS/UERJ

Coordenação: Cid Manso de Mello Vianna - UNIVERSIDADE DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO

Gabriela Bittencourt Gonzalez Mosegui - UNIVERSIDADE FEDERAL FLUMINENSE

Monitoramento do Horizonte Tecnológico

Thaís Conceição Borges - CMTS/DGITS/SECTICS/MS

Perspectiva do Paciente

Melina Sampaio de Ramos Barros - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Revisão

Stéfani Sousa Borges - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Coordenação

Priscila Gebrim Louly - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Luciana Costa Xavier - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Supervisão

Luciene Fontes Schluckebier Bonan - DGITS/SECTICS/MS



Marco Legal

A Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, estabelece, em seu art. 19-Q, que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde (MS). Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec).

A análise da Comissão deve ser baseada em evidências científicas sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas. A tecnologia em saúde deve estar registrada na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e, no caso de medicamentos, ter o preço regulado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED).

Em seu art. 19-R, a legislação prevê que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem.

A Conitec é composta por Secretaria-Executiva e três comitês: Medicamentos, Produtos e Procedimentos e Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. O Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, e o Anexo XVI da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, regulamentam as competências, o funcionamento e o processo administrativo da Comissão. A gestão técnica e administrativa da Conitec é de responsabilidade da Secretaria-Executiva, que é exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SECTICS/MS).

Os Comitês são compostos por quinze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo presidido pelo representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde (SECTICS) – e um representante de cada uma das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), Conselho Nacional de Saúde (CNS), Conselho Nacional de Secretários de Saúde (CONASS), Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde (CONASEMS), Conselho Federal de Medicina (CFM), Associação Médica Brasileira (AMB) e Núcleos de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS), pertencentes à Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde (Rebrats).

O Comitê de Medicamentos é responsável por avaliar produto farmacêutico ou biológico, tecnicamente obtido ou elaborado, para uso com finalidade profilática, curativa ou paliativa, ou para fins de diagnóstico.

Todas as recomendações emitidas pelos Comitês são submetidas à Consulta Pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência quando o prazo poderá ser reduzido a 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e avaliadas pelo Comitê responsável, que emite deliberação final. Em seguida o processo é enviado para decisão do Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde, que pode solicitar a realização de audiência pública. A portaria decisória é publicada no Diário Oficial da União.

Avaliação de Tecnologias em Saúde

De acordo com o Decreto nº 11.358, de 2023, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde (SECTICS) no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que tem como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população.

A demanda de incorporação tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec, de acordo com o artigo art. 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, deve apresentar número e validade do registro da tecnologia em saúde na Anvisa; evidência científica que demonstre que a tecnologia pautada é, no mínimo, tão eficaz e segura quanto aquelas disponíveis no SUS para determinada indicação; estudo de avaliação econômica comparando a tecnologia pautada com as tecnologias em saúde disponibilizadas no SUS; e preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), no caso de medicamentos.

Dessa forma, as demandas elegíveis para a avaliação pelo DGITS são aquelas que constam no Decreto nº 7.646/2011 e devem ser baseadas nos estudos apresentados que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

FIGURAS

Figura 1 Modelo de Markov para o tratamento da osteoporose grave e falha terapêutica. Fonte (37) 28

TABELAS

Tabela 1 Razão de custo efetividade incremental por idade e medicamento.....	33
Tabela 2: Risco de fratura de acordo com a dose oral de corticosteroides.....	34
Tabela 3: RCEI para homens com uso dose baixa de GC	34
Tabela 4: RCEI para homens com uso dose média de GC.....	35
Tabela 5: RCEI para homens com uso dose alta de GC.....	36
Tabela 6: RCEI para mulheres com uso dose baixa de GC	37
Tabela 7: RCEI para mulheres com uso dose média de GC.....	38
Tabela 8: RCEI para mulheres com uso dose alta de GC.....	39
Tabela 9: Taxa de incidência de novas fraturas de quadril após AVC	40
Tabela 10: Razão de custo efetividade incremental para homens com AVC por idade e medicamento	40
Tabela 11: Razão de custo efetividade incremental para mulheres com AVC por idade e medicamento.....	41
Tabela 12: Risco de novas fraturas relacionado ao infarto de miocárdio.	42
Tabela 13 Razão de custo efetividade incremental para homens com IAM por idade e medicamento	42
Tabela 14: Razão de custo efetividade incremental para mulheres com AVC por idade e medicamento.....	43
Tabela 15: Projeção da População Homens com osteoporose grave e falha terapêutica.	46
Tabela 16 Impacto orçamentário para a população de homens com osteoporose grave e falha terapêutica.	47
Tabela 17: Estimativa da população usando glicocorticóides em risco de falha terapêutica e alto risco de fratura	47
Tabela 18: Impacto orçamentário para pacientes em uso de Glicocorticóides com osteoporose grave e falha terapêutica.	48
Tabela 19: Projeção da população com AVC.....	48
Tabela 20: Estimativa da incidência de fraturas.....	49
Tabela 21: Impacto orçamentário para a população de homens com osteoporose grave e falha terapêutica.	50
Tabela 22: População entre 50 e 80 anos	50
Tabela 23: Estimativa da População em falha terapêutica e risco de fratura	50
Tabela 24: Impacto orçamentário para a população de homens com IAM e osteoporose grave e falha terapêutica.	51

QUADROS

Quadro 1: Ficha com a descrição técnica da tecnologia.....	20
Quadro 2: Resumo dos eventos adversos estatisticamente significantes: Forteo x placebo	22
Quadro 3: Quadro resumo das reações adversas	24
Quadro 4: Preço da tecnologia proposta para s tecnologias analisadas.	25
Quadro 5: Características dos modelos de custo-efetividade	26
Quadro 6: Custos dos procedimentos, tratamentos, medicamentos e testes imputados no modelo econômico	29
Quadro 7 Parâmetros do Modelo – Utilidade e Probabilidade de transição.....	32
Quadro 8 Custo de aquisição dos medicamentos.	46

Relatório preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

4

SUMÁRIO

1	APRESENTAÇÃO	9
2	CONFLITOS DE INTERESSE	11
3	RESUMO EXECUTIVO	12
4	INTRODUÇÃO	14
4.1	ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS DA DOENÇA	14
4.2	DIAGNÓSTICO DA DOENÇA	17
4.3	TRATAMENTO RECOMENDADO	18
5	FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA	20
5.1	CARACTERÍSTICAS GERAIS	20
5.2	PREÇO PROPOSTO PARA INCORPORAÇÃO	25
6	EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS	26
6.1	AVALIAÇÃO ECONÔMICA	26
6.2	MÉTODOS	27
6.2.1	<i>População-alvo</i>	27
6.2.2	<i>Perspectiva</i>	27
6.2.3	<i>Intervenção e comparadores</i>	27
6.2.4	<i>Taxa de desconto</i>	27
6.2.5	<i>Desfechos de saúde</i>	28
6.2.6	<i>Modelo Econômico</i>	28
6.2.7	<i>Pressupostos</i>	28
6.2.8	<i>Horizonte temporal, ciclo e taxa de desconto</i>	29
6.2.9	<i>Estimativa de recurso e custo</i>	29
6.2.10	<i>Eficácia e Probabilidade de transição</i>	31
6.2.11	<i>Análise de sensibilidade</i>	32
6.3	RESULTADOS	32
6.3.1	<i>Homens com Osteoporose grave e Falha terapêutica</i>	32
6.3.1.1	<i>Análise de custo efetividade</i>	32
6.3.1.2	<i>Análise de sensibilidade</i>	33
6.3.2	<i>Pacientes com uso do glicocorticóides</i>	34
6.3.2.1	<i>Análise de custo-efetividade</i>	34
6.3.2.2	<i>Análise de Sensibilidade</i>	36
6.3.2.3	<i>Análise de Sensibilidade</i>	39
6.3.3	<i>Pacientes com Acidente Vascular Cerebral (AVC)</i>	40

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

1

6.3.3.1	Análise de custo efetividade	40
6.3.3.2	Análise de sensibilidade.....	42
6.3.4	<i>Pacientes com Infarto Agudo do Miocárdio (IAM)</i>	42
6.3.4.1	Análise de Custo Efetividade	42
6.3.4.2	Análise de sensibilidade.....	44
6.4	IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	45
6.4.1	<i>MÉTODO</i>	45
6.4.1.1	Perspectiva	45
6.4.1.2	Horizonte temporal	45
6.4.1.3	Custo de tratamento	45
6.4.1.4	População	46
6.4.1.5	Market share.....	46
6.4.2	<i>Resultados</i>	46
6.4.2.1	Homens com osteoporose grave e falha terapêutica	46
6.4.2.2	Pacientes com osteoporose grave, falha terapêutica, risco de fratura e uso de glicocorticóides.....	47
6.4.2.3	Pacientes com AVC e Osteoporose Grave, falha terapêutica e risco de fratura	48
6.4.2.4	Pacientes com IAM e osteoporose grave, falha terapêutica e risco de fratura	50
6.5	LIMITAÇÕES DO MODELO	52
7	RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS	52
7.1	TERIPARATIDA EM HOMENS.....	53
7.2	TERIPARATIDA PARA USUÁRIOS DE GLICOCORTICÓIDES	54
7.3	TERIPARATIDA PARA PACIENTES CARDÍACOS (IAM E AVC PRÉVIOS)	54
8	CONSIDERAÇÕES FINAIS	55
9	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC	55
10	REFERÊNCIAS	56
	ANEXO 1 ANÁLISE DE SENSIBILIDADE - HOMENS COM OSTEOPOROSE GRAVE E FALHA TERAPÊUTICA	66
	ANEXO 2 PACIENTES COM OSTEOPOROSE GRAVE E FALHA TERAPÊUTICA UTILIZANDO GLICOCORTICÓIDES	70
	ANEXO 3 ANÁLISE DE SENSIBILIDADE - PACIENTES COM OSTEOPOROSE GRAVE E FALHA TERAPÊUTICA E ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL	89
	ANEXO 4 ANÁLISE DE SENSIBILIDADE - PACIENTES COM OSTEOPOROSE GRAVE E FALHA TERAPÊUTICA E INFARTO AGUDO DO MIOCÁRDIO	95

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

2

1 APRESENTAÇÃO

O medicamento teriparatida foi incorporado, no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), para o tratamento de indivíduos com osteoporose grave e falha terapêutica aos medicamentos disponíveis no SUS, conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Ministério da Saúde, por meio da Portaria SCTIE/MS nº 62, de 19 de julho de 2022. A incorporação do referido medicamento foi avaliada na 106ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada no dia 10 de março de 2022. De acordo com o Relatório de Recomendação nº 742/2022, para fins da avaliação econômica e análise do impacto orçamentário, foi utilizado o preço unitário de R\$ 2.124,31, considerando o valor mínimo de aquisição da teriparatida encontrado no Banco de Preços em Saúde (BPS) à época. O resultado da avaliação econômica sugeriu que a incorporação da teriparatida não se apresentava custo-efetiva na perspectiva do SUS, tendo em vista que seu uso pareceu resultar em benefício clínico pouco significativo na comparação com alendronato e risedronato, mediante grande incremento de custos. Dessa forma, a recomendação preliminar da Conitec, na 106ª Reunião Ordinária, foi desfavorável à incorporação do medicamento, sendo a matéria encaminhada para consulta pública.

O retorno da consulta pública foi apreciado na 109ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada no dia 09 de junho de 2022. Segundo o resultado da análise da Consulta Pública nº 14/2022, a empresa fabricante da teriparatida ofereceu um desconto de 48,32% ao preço utilizado pela Conitec. Em face da proposta de desconto apresentada pelo fabricante, foi realizada análise de sensibilidade da análise de impacto orçamentário, considerando o valor de R\$ 1.097,84, referente a 48,32% de desconto sobre o valor inicial de R\$ 2.124,31.

Assim, mediante redução do preço proposto pelo fabricante, os membros da Conitec, na 109ª Reunião Ordinária, consideraram o benefício clínico e resultados mais favoráveis apresentados com teriparatida na avaliação econômica e análise de impacto orçamentário. Nesse contexto, o Plenário da Conitec deliberou por unanimidade recomendar a incorporação da teriparatida para o tratamento de indivíduos com osteoporose grave e falha terapêutica aos medicamentos disponíveis no SUS, conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde.

Após a publicação da portaria de decisão de incorporação, a teriparatida foi pactuada no Grupo 1A de financiamento do CEAF, conforme 8ª Reunião Ordinária da Comissão Intergestores Tripartite (CIT), realizada em 22 de agosto de 2022.

Frente à pactuação, a Coordenação-Geral do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CGCEAF/DAF/SECTICS/MS) deu início à instrução processual para aquisição do medicamento.

Após a tramitação dos autos ao Departamento de Logística em Saúde (DLOG/SE/MS) e o cumprimento dos demais trâmites processuais, foi solicitado à empresa fabricante o envio de proposta comercial. Dessa forma, a empresa Eli Lilly

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

do Brasil Ltda., na data de 22 de junho de 2023, propôs o preço unitário de R\$ 1.364,54, justificando que houve reajuste CMED concedido nos anos de 2021 a 2023.

O Ministério da Saúde informou que não há possibilidade de acatar um preço unitário acima daquele registrado no Relatório de Recomendação, visto que a custo-efetividade da teriparatida foi avaliada considerando o preço unitário de R\$ 1.097,84.

Posteriormente, a empresa encaminhou nova proposta comercial, ofertando o medicamento pelo preço de R\$ 1.282,06. Contudo, o valor apresentado pela empresa se manteve superior à expectativa do Ministério da Saúde. Cabe destacar, ainda, que na Lei Orçamentária Anual (LOA) para o ano de 2024, foi considerado o valor unitário de R\$ 1.097,84 para o medicamento teriparatida. Assim, além dos problemas relacionados à custo-efetividade da tecnologia, os novos valores apresentados pela fabricante não foram considerados no atendimento integral dos pacientes estimados para o ano de 2024.

Diante da inflexibilidade da empresa e da impossibilidade de prosseguir os trâmites de aquisição com o preço superior ao registrado no Relatório de Recomendação, o Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde solicitou que a Conitec procedesse à reavaliação da teriparatida, uma vez que a tecnologia foi avaliada como custo-efetiva mediante desconto ofertado pela empresa fabricante, conforme Relatório de Recomendação nº 742/2022.

Na 127ª Reunião Ordinária da Conitec, ocorrida em 06 de março de 2024, foi apresentado ao comitê de medicamentos a solicitação de reavaliação da teriparatida e também foi item de pauta a avaliação da ampliação do uso do romosozumabe, incorporado em dezembro de 2022 (Portaria SCTIE/MS Nº 166/2022) para mulheres na pós-menopausa a partir dos 70 anos em falha terapêutica e risco alto de fratura por fragilidade, para mulheres na pós-menopausa sem restrição de idade. Considerando o exposto, os membros do comitê solicitaram informações adicionais para avaliar a restrição de uso da teriparatida para o tratamento de osteoporose grave em pacientes em uso de glicocorticoides, com acidente vascular cerebral (AVC) e infarto agudo do miocárdio (IAM) no ano anterior e em homens com osteoporose, situações nas quais o romosozumabe ainda não tem aprovação por agência regulatória ou possui contraindicação em bula, para tomada de decisão a respeito das tecnologias.

Sendo assim, este relatório apresenta avaliação econômica e de impacto orçamentário do uso da teriparatida para o tratamento de osteoporose grave em pacientes em uso de glicocorticoides, com AVC e IAM no ano anterior e em homens com osteoporose.

2 CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declararam não possuir conflitos de interesses com a matéria.

Relatório preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

11

3 RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Teriparatida

Indicação: Análise econômica e de impacto orçamentário do uso da teriparatida para o tratamento da falha terapêutica em: (a) homens; (b) pacientes com osteoporose severa por uso de glicocorticoides (GC); (c) pacientes com acidente vascular cerebral (AVC); e d) pacientes com infarto agudo do miocárdio (IAM) no ano anterior.

Demandante Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo Econômico-Industrial da Saúde (SECTICS/MS).

Introdução: A osteoporose é uma enfermidade que aumenta a fragilidade óssea e suscetibilidade à fratura. No mundo, afeta aproximadamente 200 milhões de pessoas. Sua prevalência no Brasil varia de 6% a 33%. O tratamento indicado inclui estratégias não medicamentosas e medicamentosas, entre as quais encontram-se o carbonato de cálcio e a vitamina D como parte de todos os esquemas terapêuticos; os agentes anti reabsortivos (bifosfonatos - alendronato, risedronato, pamidronato e ácido zoledrônico); o modulador seletivo dos receptores de estrogênio (raloxifeno); os estrógenos conjugados; calcitonina e o agente anabólico (teriparatida). Estas são opções disponíveis no Protocolo Clínico de Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de Osteoporose do Sistema Único de Saúde (SUS). Em caso de falha terapêutica, que pode acompanhar 25% dos pacientes, as diretrizes clínicas nacionais e internacionais de sociedades médicas recomendam o uso de denosumabe, teriparatida ou romosozumabe, dependendo da população. O objetivo do presente relatório é analisar as evidências econômicas do uso da teriparatida para o tratamento da falha terapêutica em: (a) homens; (b) pacientes com osteoporose severa por uso de glicocorticoides (GC); (c) pacientes com acidente vascular cerebral (AVC); e d) pacientes com infarto agudo do miocárdio (IAM) no ano anterior.

Pergunta: A teriparatida é custo-efetiva no tratamento de: (a) homens com osteoporose, (b) pacientes com osteoporose severa por uso de GC, (c) pacientes com AVC ou IAM no ano anterior, como alternativa aos bifosfonatos?

Avaliação econômica: A avaliação de custo-efetividade não demonstrou a superioridade da teriparatida quando comparada ao alendronato e ao risedronato no tratamento de homens ou pacientes utilizando ou com AVC ou IAM. Para pacientes com uso de glicocorticóides, a razão de custo-efetividade incremental se situou em torno do limiar de R\$ 40.000,00/QALY.

Análise de impacto orçamentário: O impacto orçamentário, dependendo do *market share*, foi de 117 milhões para a população masculina, 17 milhões para pacientes usando glicocorticoides, 9,3 milhões com AVC e 10,3 milhões com IAM. O uso integral da teriparatida elevaria esse gasto para 187 milhões, 71 milhões, 37 milhões e 41 milhões, respectivamente. Deve-se observar que nesses valores pode haver dupla contagem, uma vez que as estimativas feitas para os homens não excluiu as comorbidades.

Experiências internacionais/Recomendações de outras agências de ATS: Quanto ao uso da teriparatida em homens, o *National Health System* (NHS) a recomenda como alternativa de tratamento para a osteoporose secundária e prevenção de fraturas por fragilidade osteoporótica em homens intolerantes ao alendronato e risedronato ou com “resposta insatisfatória. É financiada pelo *NHS England Specialized Commissioning*. Na Nova Zelândia, a *Pharmaceutical*

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Management Agency (PHARMAC) sugere o financiamento da teriparatida como tratamento de última linha para a osteoporose, restringindo-a aos pacientes com evidência de fraturas contínuas e/ou T-escore <-3, após tentarem todos os tratamentos financiados para a osteoporose. Este uso está condicionado a uma redução significativa dos preços. A Austrália, por meio do *The Pharmaceutical Benefits Scheme* (PBS), incorporou a teriparatida para o tratamento de osteoporose grave em pacientes com risco alto de fratura com critérios muito bem estabelecidos. Deve ser a única terapia subsidiada pela PBS para esta condição, não excedendo um máximo de 18 meses. O informe de posicionamento terapêutico da teriparatida junto a Agência Espanhola de Medicamentos e Produtos Sanitários (AEMPS) indica seu uso para o tratamento de osteoporose em homens com aumento do risco de fratura. A *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) não recomenda seu uso. A *Pharmaceuticals and Medical Devices Agency* (PMDA) do Japão não se posiciona quanto ao uso deste medicamento em homens com alto risco de fratura.

O informe de posicionamento terapêutico para a teriparatida junto à AEMPS e à PMDA indicam seu uso para o tratamento de osteoporose associada à terapia sistêmica com GC, em homens e mulheres com incremento de risco de fratura. Não se encontrou posicionamento relacionado o seu uso em pacientes em uso de GC no sítio do NICE. O CADTH recomendou, em julho de 2009, a não incorporação do Forteo® para pessoas em uso de GC.

Não se encontrou informe de posicionamento terapêutico para a teriparatida no tratamento de indivíduos com AVC ou IAM prévios, na PMDA, NICE, NHS, AEMPS ou PMDA.

Considerações finais: Na maioria dos cenários analisados, o uso dos bifosfonatos produz economia de recursos em relação à teriparatida no tratamento de homens ou com AVC ou IAM. A teriparatida não se mostrou custo-efetiva em nenhuma situação. A única alternativa em que ela mostrou possibilidades de ser custo efetiva foi em pacientes utilizando glicocorticóides. O impacto orçamentário de acordo com o *market share* variou de 9 milhões com AVC e 117 milhões para homens com osteoporose e falha terapêutica.

Recomendação preliminar da Conitec: Embora a teriparatida só se mostre custo-efetiva para pacientes usando glicocorticóides e não haja economia de recursos, os membros do Comitê de Medicamentos, na 129ª reunião ordinária da Conitec, realizada no dia 8 de maio de 2024, deliberaram, por unanimidade, que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar favorável à restrição do uso da teriparatida para o tratamento no SUS da osteoporose em falha terapêutica para: (a) homens; (b) pacientes com osteoporose severa por uso de glicocorticóides (GC); (c) pacientes com acidente vascular cerebral (AVC); e d) pacientes com infarto agudo do miocárdio (IAM) no ano anterior, haja vista que esses pacientes não são atendidos com as opções terapêuticas disponíveis no SUS.

4 INTRODUÇÃO

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

A osteoporose é uma enfermidade metabólica caracterizada por baixa densidade mineral e deterioração da arquitetura óssea, causando fragilidade óssea, com consequente risco de fratura (4). Esta doença desempenha um papel importante na etiopatogenia das fraturas em idosos. No Brasil, os custos médios com internações e medicamentos, potencialmente subestimados, foram de R\$70 milhões em 2006, com 35.490 mortes/ano em pacientes com mais de 60 anos (5).

Classifica-se em primária ou secundária, de acordo com sua etiologia. A forma primária, mais comum, é identificada na ausência de doenças ou estados outros relacionados à fragilidade óssea. A perda de massa óssea é referida ao processo de envelhecimento ou pós-menopausa. Pondera-se como osteoporose secundária, a presença de uma condição associada à fragilidade óssea. Esta forma corresponde a cerca de 30% dos casos em mulheres na pós-menopausa e 40% a 50% na pré-menopausa e 50% a 55% em homens com diagnóstico de osteoporose (4).

É considerada grave quando há presença de uma ou mais fraturas por fragilidade documentadas (6) com as seguintes características: causada por trauma mínimo e ocorre em locais específicos (vértebras dorso-lombares, fêmur proximal, terço proximal do úmero e distal do antebraço). A mais frequente é a vertebral, muitas vezes assintomática ou com dor leve a moderada, tornando o diagnóstico mais difícil. Fraturas por fragilidade dobram o risco de fratura de quadril, que necessita de cirurgia e está associada à maior deterioração da funcionalidade e da qualidade de vida, além de um aumento da mortalidade, especialmente em idosos, por infecções e doenças cardiovasculares (7). No primeiro ano posterior à fratura de quadril, entre 10% e 20% dos pacientes tornam-se incapacitados, 15% a 40% são institucionalizados e 20% a 35% morrem (7). A fratura de quadril, por estar relacionada com a maior mortalidade e perda de funcionalidade, constitui a variável de eficácia com maior relevância clínica (8).

Em todo o mundo, 23% das mulheres e 12% dos homens têm osteoporose, com a prevalência aumentando com a idade. Aos 50 anos, o risco de sofrer uma fratura ao longo da vida é de aproximadamente 20% para os homens e 50% para as mulheres (9). São estimadas 8,9 milhões de fraturas por fragilidade em um ano (4). A variabilidade geográfica na prevalência de fraturas vertebrais e de quadril é acentuada e não se explica apenas por diferenças na Densidade Mineral Óssea (DMO) (10). Estados Unidos da América (EUA) e Ásia têm prevalências mais altas de fraturas vertebrais, enquanto na Europa, as de quadril são mais incidentes. Nas mulheres, os menores valores anuais de incidências padronizadas por idade (por 100.000) foram encontradas na Nigéria - 2, África do Sul - 20, Tunísia - 58 e Equador - 73. As taxas mais elevadas foram observadas na Dinamarca - 574, Noruega - 563, Suécia - 539 e Áustria - 501 (10). O entendimento das razões desta heterogeneidade pode auxiliar a discussão de estratégias globais para a prevenção de fraturas.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

No Brasil, cerca de 10 milhões de pessoas convivem com a doença (11). Em maiores de 65 anos, a prevalência é de 22%: 32,7% em mulheres e 5,1% em homens (12). Os fatores de risco (FR) mais importantes nos homens brasileiros para fratura por baixo impacto foram sedentarismo, tabagismo atual, pior qualidade de vida e Diabetes Mellitus (DM). Nas mulheres, foram idade avançada, menopausa precoce, sedentarismo, pior qualidade de vida, maior consumo de fósforo, DM, quedas, uso crônico de benzodiazepínicos e história familiar de fratura de fêmur após os 50 anos em parentes de primeiro grau (13). O principal objetivo do tratamento da osteoporose é a prevenção das fraturas. A identificação da população sob risco por meio do diagnóstico precoce e instituição do tratamento são fundamentais (8).

Os homens apresentam perda de massa óssea e fraturas cerca de 10 anos mais tardiamente do que as mulheres (14,15). A prevalência de osteoporose masculina situa-se entre 2 a 8%, acima dos 50 anos (14,15). Aproximadamente 30% de todas as fraturas de quadril ocorrem em homens (15). Gullberg e colaboradores (16) projetaram para 2025 a ocorrência mundial de 800 mil fraturas de quadril nesta população. A probabilidade de fratura por fragilidade do quadril, vértebra ou punho em homens brancos após os 50 anos, pelo resto de suas vidas, situa-se em torno de 13%, e 40% nas mulheres (15).

A osteoporose masculina pode ser dividida em três categorias: (a) involucional, relacionada ao envelhecimento; (b) idiopática, em homens jovens e de meia idade; e (c) secundária, associada a outras doenças, medicamentos, fatores externos (15). As causas secundárias de osteoporose no homem mais frequentes são o uso de glicocorticóides (GC), alcoolismo, hipogonadismo. As menos frequentes relacionam-se a um baixo índice de massa corporal, sedentarismo, fumo, hipertireoidismo, doença hepática crônica, hipercaleiúria, uso de anticonvulsivantes, artrite reumatóide, entre outros (15).

Os GC são usados no tratamento de uma ampla gama de doenças e estima-se que 1–2% da população esteja recebendo terapia com GC de longo prazo (17). Seu uso provoca perda de massa óssea, sobretudo de osso trabecular, onde a perda é mais acentuada nos primeiros meses da terapia (18,19). O risco de fratura para uma mesma densidade mineral óssea (DMO) é maior na osteoporose induzida por glicocorticoide (OPIGC) que na osteoporose pós-menopausa ou senil (19). A administração de GC é a causa mais comum de osteoporose secundária e o principal causa de osteonecrose não traumática (20). Em pacientes que recebem terapia de longo prazo, os GC induzem fraturas em 30% a 50% e osteonecrose em 9% a 40% (21,22). Os riscos relativos de morrer após uma fratura induzida pelo uso de GC é de 5,0, para fratura de quadril; 4,0 na fratura vertebral e 1,2 para outras fraturas (23). A alta frequência do uso de GC e o aumento da morbidade e da mortalidade relacionadas a seu uso, estimulou a elaboração de recomendações de sociedades internacionais, sem consenso entre elas (24,25).

Um outro FR bem documentado para o aparecimento de fraturas de quadril são os AVC. Segundo Kannis (26) e Ramnemark e colaboradores (27), estudos populacionais sugerem que o risco de fratura aumenta aproximadamente 2 a

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

4 vezes. Ramnemark et al (27) relataram 154 fraturas (13,5% - todos os locais) em um grupo de 1.139 pacientes admitidos consecutivamente com AVC agudo, acompanhados por uma mediana de 2,9 anos; 84% das fraturas foram causadas por quedas, onde a fratura de quadril foi a mais comum (2 a 4 vezes mais provável do que em uma população de referência de mesma idade). O tempo médio até o início da primeira fratura foi de 24 meses. Segundo Mulley & Espley (1979)(28) e Alfred-Rennert e colaboradores (1985) (29). a incidência de AVC prévio em pacientes com fratura de quadril varia de 4% a 15 %. Mulley e Espley (28) encontraram uma proporção de homens para mulheres de 1:2 entre 57 pacientes com fratura de quadril e hemiplegia prévia, que não diferiu daquela de pacientes idosos com fratura de quadril isoladamente. Alfred-Rennert e colaboradores (29) encontraram uma incidência foi de 8%. Chiu et al., 1992 (30) analisaram 1.430 pacientes com fraturas proximais do fêmur internados no Queen Mary Hospital, Hong Kong, de 1985 a 1990. Destes, 146 pacientes (10,2%) tinham histórico de AVC anteriores e 10 faleceram (6,9%) até um ano após a hospitalização. A fratura ocorreu no lado hemiplégico em 82% dos pacientes. A maioria dos pacientes foi tratada cirurgicamente. Este estudo identificou que de 146 pacientes, o percentual de pacientes com fratura vertebral foi 2,3% (31).

Chiang e colaboradores (32), investigaram se a fratura de quadril aumentava o risco de infarto agudo do miocárdio (IAM) em uma grande coorte nacional em Taiwan. Os dados de 8.758 pacientes com diagnóstico de fratura de quadril de 2000 a 2009 e de 4 controles pareados para cada paciente, foram obtidos a partir da Base de Dados Longitudinal de Seguros de Saúde de Taiwan. Os controles foram pareados por idade, sexo, comorbidades e data de inscrição no sistema. Todos os indivíduos foram acompanhados desde a data de inscrição até IAM, óbito ou término da coleta de dados. Os pacientes com fratura de quadril apresentavam mais fatores de risco para IAM no início do estudo. Pacientes com fraturas de quadril tiveram maior incidência de ocorrência de IAM quando comparados aos controles (8,7/1.000 pessoas-ano versus 6,82/1.000 pessoas-ano). A análise multivariada ajustada para covariáveis basais indicou que a fratura de quadril estava associada a um maior risco de desenvolvimento de IAM (taxa de risco [HR]= 1,29; intervalo de confiança [IC] de 95% 1,12–1,48; $p < 0,001$). Os autores concluíram que a fratura de quadril está independentemente associada com maior risco de IAM subsequente e não conseguiram avaliar mortes após a desospitalização destes pacientes.

Gerber e colaboradores (33) avaliaram se o IAM constitui um fator de risco para fratura osteoporótica, examinando tendências temporais nesta associação em residentes da cidade de Olmsted County/Minnesota, EUA, com IAM diagnosticado em 1979 a 2006. Controles comunitários foram combinados individualmente (1:1) com casos de idade, sexo e ano de início ($n= 6.642$) e foram acompanhados até 2009. As medidas de resultados foram o tempo até a fratura osteoporótica, em geral e por local anatômico, e a morte. As taxas de incidência de fratura permaneceram estáveis nos controles, mas aumentaram acentuadamente ao longo do tempo entre os casos de IAM. Observou-se excesso de risco de fratura após IAM substancial (taxa de risco ajustada, 1,32; intervalo de confiança de 95%, 1,12 a 1,56). A taxa de risco global para a morte nos casos de IAM versus controles não se alterou.

Finalmente, Pedersen e colaboradores (34) avaliaram os IAM e AVC em pacientes idosos com fratura de quadril em comparação com pacientes em geral. Também examinaram a interação entre fratura de quadril e comorbidade em relação a riscos de IAM ou AVC, definidos como excesso de risco explicado pela combinação de riscos de fratura de quadril e comorbidade. Realizou-se um estudo de coorte de base populacional utilizando registros de saúde dinamarqueses entre os anos de 1995 e 2015, onde foram incluídos 110.563 pacientes com fratura de quadril e 552.774 membros da coorte de comparação da população em geral. A incidência cumulativa de IAM em trinta dias foi de 1,15% entre pacientes com fratura de quadril e 0,09% na população em geral (taxa de risco ajustada (aHR) = 12,97 (95% intervalo de confiança (IC): 11,56-14,55)). A incidência cumulativa de AVC em trinta dias foi de 2,16% para pacientes com fratura de quadril e 0,21% na população geral (aHR= 9,42 (IC 95%: 8,71-10,19)). Durante os 31-365º dias após a fratura de quadril, a aHR para IAM foi de 1,05 (IC 95%: 0,97-1,14) e permaneceu neste nível durante o restante do acompanhamento (máximo de 20 anos). Esta mesma taxa para AVC foi de 1,29 (IC 95%: 1,22-1,35) durante os 31-365º dias após a fratura de quadril, permanecendo elevada por até 10 anos e depois diminuiu para o nível da população em geral. Os aHRs para IAM e AVC aumentaram tanto em homens como em mulheres, e em todos os grupos etários e de comorbilidades. Nos primeiros 30 dias, até 76% do risco de IAM e AVC foram atribuídos à interação entre o quadril fratura e comorbidade. Pacientes com fratura de quadril apresentam risco aumentado de IAM e AVC até um ano após a fratura. O risco de AVC, mas não de IAM, foi elevado durante até 10 anos.

4.2 Diagnóstico da doença

No diagnóstico clínico, a combinação de fatores de risco clínicos e valores de DMO são um método rotineiro de avaliação do risco de fratura, por meio da densitometria óssea (g/cm^2) de coluna lombar, fêmur total, colo do fêmur ou terço médio do rádio (4,6). O rastreamento para avaliar a DMO está indicado para mulheres com idade ≥ 65 anos e homens ≥ 70 anos ou na presença de fatores de risco para osteoporose (baixo peso, fratura prévia, uso de medicamentos ou presença de doenças que afetam a saúde óssea (4,8)).

O número de desvios padrão abaixo do normal comparados a de um adulto jovem, conhecido como T-escore, é usado para definir a doença em mulheres na pós-menopausa e homens com mais de 50 anos. Apesar da diminuição da massa óssea relacionar-se a uma probabilidade mais alta de fratura, o T-escore, obtido pela densitometria óssea, indica um risco relativo e não absoluto para fraturas (4).

A Organização Mundial de Saúde (OMS) criou um algoritmo que prediz o risco de fratura de quadril e fratura osteoporótica maior (coluna, úmero proximal, quadril e antebraço) em 10 anos, denominado “FRAX[®]” e validado para o Brasil em 2015 (5). Os algoritmos FRAX[®] calculam o risco de fraturas de quadril e/ou fratura osteoporótica maior em 10 anos, considerando as seguintes variáveis: índice de massa corporal (IMC); histórico individual de fratura prévia com localização característica de osteoporose; histórico familiar de fratura de quadril; tabagismo; uso de GC (prednisona

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

≥5mg/dia ou equivalente); alcoolismo e artrite reumatoide (AR), associados ou não ao resultado de densitometria óssea de colo de fêmur (5). Essa identificação ajuda na indicação terapêutica. A osteoporose é definida pela presença de qualquer um dos itens a seguir: (a) fraturas por fragilidade, na ausência de outras doenças ósseas metabólicas, mesmo com uma DMO normal; (b) T-escore ≤ -2,5 na coluna lombar (anteroposterior), colo femoral, quadril total ou 1/3 do rádio, mesmo na ausência de uma fratura prevalente, (c) T-escore entre -1,0 e -2,49 (osteopenia) associado ao aumento de risco de fratura usando FRAX® (4).

Seu diagnóstico laboratorial mínimo inclui hemograma completo, cálcio, fósforo, fosfatase alcalina, função tireoidiana e dosagem da 25(OH) vitamina D sérica, calciúria de 24 horas. Sugere-se testes específicos para pacientes com suspeita clínica de doenças gastrointestinais (como doença inflamatória e celíaca); endocrinológicas (hiperparatireoidismo primário, tireotoxicose, síndrome de Cushing, hipogonadismo e DM); reumatológicas; pulmonares; entre outras (8). Marcadores de remodelação óssea são importantes na avaliação do efeito de medicamentos ou de alguma enfermidade sobre as taxas de reabsorção e formação óssea por certo período. Os mais usados são o CTx sérico para a reabsorção, e o P1NP sérico na formação óssea (8).

De acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Osteoporose (2022) (4), exames radiológicos, especialmente radiografias da coluna vertebral em anteroposterior (AP) e perfil, são indicados para avaliação de fraturas vertebrais, sintomáticas ou não, que aumentam o risco de novas fraturas osteoporóticas. Estes exames ajudam na identificação de outras doenças ósseas e devem ser pedidos quando há diagnóstico densitométrico ou clínico de osteoporose, no início do tratamento e quando houver sintomas sugestivos de fraturas vertebrais.

As fraturas são a principal complicação associada à doença e o tratamento visa sua prevenção, cuja medida de eficácia é o potencial de redução de sua incidência. A melhora de marcadores de remodelamento ósseo ou um aumento da DMO são objetivos secundários ao tratamento. A DMO possui limitações como indicador clínico da doença, constituindo-se um entre vários outros FCR (35). Ainda que medidas intermediárias sejam de fácil mensuração e facilitem o desenvolvimento de ensaios clínicos, elas devem ser capazes de reproduzir o efeito dos medicamentos sobre as variáveis finais, que têm importância para os pacientes, como a qualidade de vida, morbidade e mortalidade (6).

4.3 Tratamento recomendado

O tratamento recomendado para a osteoporose associa a terapia farmacológica com medidas não farmacológicas. Além das atividades físicas, indica-se a revisão do uso de medicamentos que possam aumentar o risco de quedas. O tabagismo e o uso de álcool são desaconselhados (4). Aconselha-se o consumo de cálcio e vitamina D são considerados essenciais para o tratamento da osteoporose. A suplementação de cálcio associado à vitamina D reduz a perda de massa óssea. As concentrações plasmáticas de 25(OH)D devem ser analisadas antes de se começar qualquer tratamento (36).

Quanto à farmacoterapia, diferentes classes de medicamentos são indicadas para prevenção de fraturas relacionadas à osteoporose. As Diretrizes da Sociedade Brasileira de Reumatologia para diagnóstico e tratamento da osteoporose em homens (36) indicam os bisfosfonatos como primeira linha para o tratamento da osteoporose. Em 2022, foi aprovado o uso da teriparatida para o tratamento de pacientes com osteoporose grave com falha terapêutica aos medicamentos disponíveis no SUS (37). A teriparatida pode ser empregada por homens com ou sem hipogonadismo, aumentando a DMO (36). O ranelato de estrôncio é uma substância que desempenha duplo efeito no metabolismo ósseo, reduzindo a reabsorção óssea e aumentando a formação da massa óssea. Seu emprego por homens com diagnóstico de osteoporose primária ou reduzida DMO, associada a fatores de risco durante o período de dois anos, é bem tolerado e aumenta a DMO da coluna lombar. Tem restrição de uso a indivíduos adultos com osteoporose grave e elevado risco de fratura, sem possibilidade de tratamento com outros medicamentos, sendo contraindicado em doentes com quadro clínico ou antecedentes de doença cardíaca não controlada isquêmica, doença arterial periférica e/ou doença cerebrovascular ou hipertensão arterial (36). A Portaria nº 34, de 6 de agosto de 2013 tornou pública a decisão de não incorporar o ranelato de estrôncio para o tratamento da osteoporose no SUS (38).

Adultos, com plano de início e manutenção de tratamento com GC em dose superior a 2,5 mg de prednisona/dia ou equivalente, por período igual ou superior a 3 meses, têm indicação de tratamento farmacológico na presença de fratura osteoporótica prévia, T-escore menor ou igual a -2,5 na coluna ou quadril ou probabilidade de fratura pelo FRAX acima do limiar de intervenção (4). Os bisfosfonatos são a classe mais utilizada entre os medicamentos redutores de fraturas osteoporóticas, sendo primeira escolha de uso oral. O raloxifeno, um modulador seletivo do receptor de estrógeno aprovado para prevenção e tratamento da osteoporose em mulheres após a menopausa e para a redução do risco de câncer de mama em mulheres na pós-menopausa com osteoporose, deve ser reservado à pacientes com risco baixo de eventos tromboembólicos, que não utilizem estrógenos concomitantemente. É indicado a pacientes do sexo feminino com intolerância ou contraindicação aos bisfosfonatos com baixo risco de tromboembolismo venoso (4).

A teriparatida tem indicação a pacientes de ambos os sexos com falha ao tratamento com bisfosfonatos e alto risco de fratura calculado pelo FRAX, com T-escore menor ou igual a - 3,0 e com fraturas vertebral ou não vertebral por fragilidade óssea (4). Diretriz do *American College of Rheumatology* (ACR) (39) para prevenção e tratamento de osteoporose induzida por GC sugere que escolha de bisfosfonatos orais ou intravenosos, denosumabe ou análogos do hormônio da paratireoide deva ser realizada por meio de tomada de decisão compartilhada. Os agentes anabolizantes são condicionalmente recomendados como terapia inicial para pessoas com alto e muito alto risco de fratura. As recomendações são feitas para populações especiais, incluindo crianças, pessoas com transplantes de órgãos, pessoas que podem engravidar e pessoas que recebem doses muito altas de GC.

Em todos os adultos com risco moderado de fratura, o ACR não recomenda terapias com romosozumabe ou raloxifeno, exceto naqueles intolerantes outros medicamentos para osteoporose, devido a possíveis danos à vida, incluindo trombose, acidente vascular cerebral fatal, eventos cardiovasculares e morte (39).

5 FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

5.1 Características gerais

A teriparatida (Fortéo®) é derivada de ADN recombinante, sendo idêntica a parte do hormônio paratireoideano (PTH). O PTH regula o metabolismo de cálcio e fosfato no osso e no rim. A teriparatida atua como o hormônio para estimular a formação óssea, agindo sobre os osteoblastos (células formadoras de osso). Também aumenta a absorção de cálcio dos alimentos e evita a perda excessiva de cálcio na urina. Como o PTH endógeno, a teriparatida não se acumula nos ossos ou em outros tecidos (40–42). Seu registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) é de 2003 (41) sendo indicada para o tratamento da osteoporose com alto risco para fraturas em mulheres na pós-menopausa e 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. FORTÉO Colter Pen também é indicado para o tratamento da osteoporose associada à terapia sistêmica com GC, tanto em homens quanto em mulheres. Sua ficha técnica encontra-se no Quadro 1.

Quadro 1: Ficha com a descrição técnica da tecnologia

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Teriparatida
Nome comercial	Fortéo®
Apresentação	Fortéo Colter Pen é apresentado em embalagem contendo uma caneta injetora e refil de 2,4 mL (250 mcg de teriparatida por mL), contendo 28 doses diárias de 20 mcg de teriparatida
Detentor do registro	ELI LILLY DO BRASIL. Registro: 1126000790023. Vencimento 03/2028
Fabricante	LILLY FRANCE SAS (França)
Indicação aprovada na Anvisa	FORTÉO Colter Pen 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.

	Também é indicado para o tratamento da osteoporose associada à terapia sistêmica com glicocorticoides, tanto em homens quanto em mulheres
Indicação proposta	Tratamento de para: (a) homens com osteoporose, (b) pacientes com osteoporose severa por uso de glicocorticoides, (c) pacientes com AVC ou IAM no ano anterior
Posologia e Forma de Administração	FORTÉO Colter Pen deve ser administrado como uma injeção subcutânea na coxa ou abdome. A dose recomendada é de 20 mcg uma vez ao dia. Não é recomendado o uso de FORTÉO Colter Pen por período superior a 2 anos
Patente	Em 20/02/24 foi feita consulta à base de dados do INPI (https://busca.inpi.gov.br/pePI/servlet/PatenteServletController). O pedido de patente da de soluções de teriparatida estabilizadas, identificado por PI 9813463-9 e depositado em 08/12/1998, foi negado e mantido do indeferimento, em 02/08/2016.

Fonte: Autoria própria

Contraindicações: a tecnologia é contraindicada a pacientes com hipersensibilidade à teriparatida ou a qualquer um dos seus excipientes (42).

“FORTÉO Colter Pen não foi estudado em pacientes com hipercalcemia. Estes pacientes devem ser excluídos do tratamento com FORTÉO Colter Pen devido à possibilidade de exacerbação da hipercalcemia. A hipercalcemia deve ser excluída antes do tratamento com FORTÉO Colter Pen, mas não é necessária a monitoração de rotina do cálcio sérico durante o tratamento. Os seguintes grupos de pacientes devem ser excluídos do tratamento com FORTÉO Colter Pen:

- *pacientes com malignidades esqueléticas ou metástases ósseas;*
- *pacientes com outras doenças osteometabólicas diferentes da osteoporose (incluindo hiperparatireoidismo e Doença de Paget do osso) e aqueles pacientes com elevações inexplicadas da fosfatase alcalina sérica.*

FORTÉO Colter Pen deve ser usado com cautela em pacientes previamente submetidos a radioterapia externa ou radioterapia por implante envolvendo os ossos, uma vez que possuem um risco basal aumentado para osteossarcoma. FORTÉO Colter Pen não foi estudado em pacientes com urolitíase ativa; contudo, nenhum aumento em urolitíase foi observado nos estudos clínicos. Se houver suspeita de urolitíase ativa ou hipercalciúria preexistente, deve ser considerada a medida da excreção de cálcio urinário. FORTÉO Colter Pen deve ser usado com cuidado em pacientes com urolitíase ativa ou recente devido ao potencial de exacerbação desta condição.

Hipotensão: *em estudos clínicos a curto prazo com teriparatida, foram observados episódios isolados de hipotensão ortostática transitória. Tipicamente, o evento iniciou nas 4 horas após a administração e desapareceu espontaneamente dentro de alguns minutos a poucas horas. Quando ocorreu hipotensão ortostática transitória,*

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

aconteceu nas primeiras doses, sendo aliviada pelo posicionamento dos pacientes em uma posição reclinada, e não impediu a continuação do tratamento.

Cálcio sérico: FORTÉO Colter Pen pode induzir aumentos pequenos e transitórios do cálcio sérico com efeito máximo observado em aproximadamente 4 a 6 horas pós-dose. Caso o cálcio sérico seja avaliado, amostras de sangue devem ser coletadas pelo menos 16 horas após a administração de FORTÉO Colter Pen para que haja tempo suficiente para ocorrer a diminuição dos efeitos da teriparatida.

Cálcio urinário: FORTÉO Colter Pen pode causar pequenos aumentos na excreção urinária de cálcio, mas a incidência de hipercalciúria não diferiu dos pacientes tratados com placebo em estudos clínicos.

Ácido úrico sérico: FORTÉO Colter Pen pode causar pequenos aumentos nas concentrações séricas de ácido úrico. Em estudos clínicos, 3% dos pacientes tratados com FORTÉO Colter Pen tiveram uma concentração de ácido úrico elevada comparado a 1% dos pacientes tratados com placebo. Entretanto, a hiperuricemia não resultou em um aumento de gota, urolitíase ou artralgia.

Função renal: não foram observados eventos adversos renais significativos em estudos clínicos. As avaliações incluíram clearance de creatinina, medidas de ureia no sangue, creatinina e eletrólitos no soro, densidade e pH da urina e exame do sedimento urinário. Não foi realizada avaliação a longo prazo de pacientes com insuficiência renal grave, pacientes em diálise crônica ou pacientes que tenham um transplante renal.

Imunogenicidade: no estudo clínico, os anticorpos com reação cruzada com a teriparatida foram detectados em 3,0% das pacientes recebendo FORTÉO Colter Pen. Geralmente, anticorpos foram detectados primeiramente após 12 meses de tratamento e diminuíram após a retirada da terapia. Não houve evidências de reações de hipersensibilidade e de reações alérgicas entre estes pacientes. A formação de anticorpo não teve efeito aparente sobre o cálcio sérico ou sobre a resposta da DMO”.

Cuidados e Precauções: Os eventos adversos relatados em estudos clínicos, estatisticamente significantes, compararam a tecnologia em questão com placebo e estão listados no quadro a seguir (Quadro 2):

Quadro 2: Resumo dos eventos adversos estatisticamente significantes: Forteo x placebo

Eventos adversos	Dose de 20 mcg de Forteo (%)	Placebo (%)
Corpo como um todo		
Dor	21,3	20,5
Cefaleia	7,5	7,4

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Astenia	8,7	6,8
Dor no pescoço	3,0	2,7
Cardiovascular		
Hipertensão	7,1	6,8
Sistema digestivo		
Náusea	8,5	6,7
Constipação	5,4	4,5
Dispepsia	5,2	4,1
Distúrbio gástrico	2,3	2,0
Distúrbios dentários	2,0	1,3
Músculo esquelético		
Câimbra nas pernas	2,6	1,3
Artralgia	10,1	8,4
Sistema nervoso		
Tontura	8,0	5,4
Depressão	4,1	2,7
Insônia	4,3	3,6
Vertigem	3,8	2,7
Sistema respiratório		
Pneumonia	3,9	3,3
Pele e anexos		
Sudorese	2,2	1,7
Valores laboratoriais		
Hiperuricemia	2,8	0,7

Fonte: (40,41)

Desde que introduzida no mercado, as reações adversas associadas ao uso de teriparatida em estudos clínicos de osteoporose e à exposição pós-comercialização estão resumidas no quadro abaixo (Quadro 3). A seguinte convenção na classificação das reações adversas foi empregada: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muito raros ($< 1/10.000$).

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Quadro 3: Quadro resumo das reações adversas

Reações adversas	Classificação
Doenças do sangue e do sistema linfático Anemia	Frequentes
Doenças do sistema imunitário Anafilaxia	Raros
Doenças do metabolismo e da nutrição Hipercolesterolemia Hipercalcemia superior a 2,76 mmol / Hiperuricemia Hipercalcemia superior a 3,25 mmol/l	Frequentes Pouco frequentes Raros
Perturbações do foro psiquiátrico Depressão	Frequentes
Doenças do sistema nervoso Tonturas, cefaleias, ciática, síncope	Frequentes
Afeções do ouvido e do labirinto Vertigens	Frequentes
Cardiopatias Palpitações Taquicardia	Frequentes Pouco frequente
Vasculopatias Hipotensão	Frequentes
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino Dispneia Enfisema	Frequentes Pouco frequente
Doenças gastrointestinais Náuseas, vômitos, hérnia do hiato, refluxo gastro-esofágico Hemorroidas	Frequentes Pouco frequentes
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos Aumento da sudorese	Frequentes
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos Dor nos membros Cãibras Mialgia, Artralgia, Cãibras lombares/dor*	Muito frequentes Frequentes Pouco frequentes
Doenças renais e urinárias Incontinência urinária, poliúria, necessidade urgente de urinar, nefrolitíase	

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Insuficiência/comprometimento renal	Pouco frequentes Raros
Perturbações gerais e alterações no local de administração Fadiga, dor torácica, astenia, reações ligeiras e transitórias nos locais da injeção, incluindo dor, edema, eritema, equimose localizada, prurido e hemorragia menor no local da injeção Eritema no local da injeção, reação no local da injeção Possíveis acontecimentos alérgicos logo após a injeção: dispneia aguda, edema oro/ facial, urticária generalizada, dor torácica, edema (principalmente periférico)	Frequentes Pouco frequentes Raros
Exames complementares de diagnóstico Aumento de peso, Sopro cardíaco, aumento da fosfatase alcalina	Pouco frequentes

Fonte: (40) Legenda: * Foram notificados casos graves de cãibras lombares ou dor nos minutos a seguir à injeção

5.2 Preço proposto para incorporação

Os preços propostos para aquisição da teriparatida, alendronato e risedronato estão relacionados no quadro 4 abaixo.

Quadro 4: Preço da tecnologia proposta para as tecnologias analisadas.

Medicamento	Apresentação	Preço unitário proposto pelo fabricante ¹	Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) 18% ²	Preço praticado em compras públicas (SIASG) ³ em 10/04/2024
teriparatida	Caneta injetora e refil de 2,4 mL (250 mcg de teriparatida por mL), contendo 28 doses diárias de 20 mcg de teriparatida	R\$ 1.282,06	R\$ 2.656,47	R\$ 2.513,73
alendronato	Alendronato de sódio, comprimido genérico de 70 mg		R\$ 2,245	R\$ 0,1708
risedronato	Risedronato sódico, comprimido genérico de 35mg		R\$ 21,98	R\$ 4,4481

1 Fonte Eli Lilly do Brasil (43);

2 Lista de preços de medicamentos - Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) ICMS 18%, da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) Publicada em 05/03/2024 às 11h30min, atualizada em 14/03/2024 às 19h30min. (44).

3 Média ponderada das compras realizadas nos últimos 18 meses pelo Departamento de Logística em Saúde (DLOG) do Ministério da saúde, conforme SIASG, via Banco de Preços em Saúde (BPS) (45).

O alendronato tem código BR0269462 e seu valor descrito no BPS é de R\$ 0,1708 (competência CMED de 03/2023). O valor CMED refere-se ao do genérico mais barato. Em 10/04/2024, o PMVG era de R\$17,96 (cx 8 comprimidos), com alíquota de 18%.

O risedronato tem código BR0296717 e seu valor descrito no BPS é de R\$ 4,4481 (competência CMED de 03/2023). O valor CMED refere-se ao genérico mais barato. Em 10/04/2024, o PMVG era de R\$87,91(cx 4 comprimidos), com alíquota de 18%.

A teriparatida tem código BR0331223 e o valor descrito no BPS é de 2.513,74, (competência CMED de 03/2023). Em 10/04/2024, o PMVG era de R\$2.656,47 com alíquota de 18%.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

6 EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

A avaliação econômica e o impacto orçamentário apresentados a seguir consideram a proposta comercial atual para a aquisição da teriparatida (3), para o tratamento da osteoporose com falha terapêutica em: (a) homens; (b) pacientes com osteoporose severa por uso de GC; (c) pacientes com acidente vascular cerebral (AVC); e (d) pacientes infarto agudo do miocárdio (IAM) no ano anterior.

6.1 Avaliação econômica

O modelo de custo-efetividade baseia-se no que foi proposto e cedido gentilmente pelo Hospital Alemão Oswaldo Cruz (HAOC) na avaliação do pedido da incorporação da teriparatida (37), com a finalidade de manter a máxima coerência possível com as análises anteriores. O estudo foi realizado de acordo com as Diretrizes Metodológicas de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde (MS) (46). Os principais aspectos comuns a todas as análises encontram-se sumarizados no quadro a seguir.

Quadro 5: Características dos modelos de custo-efetividade

Objetivos	A avaliação econômica tem por objetivo analisar a relação de custo-efetividade incremental do uso de teriparatida comparada a alendronato e risedronato.
População-alvo	(a) homens; (b) pacientes com osteoporose severa por uso de GC; (c) pacientes com acidente vascular cerebral (AVC); (d) pacientes infarto agudo do miocárdio (IAM) no ano anterior.
Perspectiva de análise	Sistema Único de Saúde
Comparação	Teriparatida versus alendronato e risedronato
Horizonte temporal	10 anos, iniciando aos 50, 60 e 70 anos.
Taxa de desconto	5% para custos e efeitos da avaliação econômica
Medidas de efetividade	Nova fratura evitada e anos de vida ajustados pela qualidade ganho
Estimativa de custos	Custos diretos médicos (aquisição, administração, monitoramento, acompanhamento multiprofissional e admissão hospitalar relacionadas à osteoporose)
Moeda	BRL, R\$
Modelo escolhido	Modelo de estados transicionais do tipo cadeias de Markov
Análise de sensibilidade	Probabilística multidirecional (PSA) e determinística unidirecional.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

6.2 MÉTODOS

6.2.1 População-alvo

O modelo empregou uma coorte hipotética com osteoporose grave e histórico de fratura em vigência de tratamento disponível no SUS (alendronato e risedronato). Considerou-se três coortes com idade inicial de 50, 60 e 70 anos, uma vez que essas idades centralizam as maiores incidências de fraturas (14,47,48).

6.2.2 Perspectiva

Sistema Único de Saúde.

6.2.3 Intervenção e comparadores

Teriparatida comparada a alendronato e risedronato. Os esquemas de administração, levados em consideração na AE são apresentados a seguir:

Teriparatida: dose de 20 mcg uma vez ao dia, i.e., 13 canetas ao ano, por um período de 2 anos (42);

Alendronato de sódio: dose de 70 mg/semana (52 comprimidos ao ano), por via oral, com administração diária (49).;

Risedronato de sódio: uma dose de 35 mg/1 vez por semana (52 comprimidos ao ano), por via oral (49).

Embora não haja duração de tratamento máxima estabelecida em bula, tanto para o Alendronato de sódio quanto para o Risedronato de sódio, estabeleceu-se para o tratamento, o uso por até 5 anos desses medicamentos, conforme proposto no modelo do HAOC (37).

6.2.4 Taxa de desconto

Conforme as Diretrizes Metodológicas de AE do MS, aplicou-se uma taxa de desconto de 5% em cada ciclo nos custos e na efetividade (46).

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

6.2.5 Desfechos de saúde

Os desfechos empregados no modelo foram anos de vida ajustados por qualidade e taxa de resposta do tratamento medido por fraturas evitadas.

6.2.6 Modelo Econômico

O modelo contemplou seis estados de saúde, a saber: i) fratura prevalente em vigência de tratamento; ii) nova fratura vertebral; iii) nova fratura não vertebral; iv) morte relacionada à fratura vertebral; v) morte relacionada à fratura não vertebral; e vi) morte por todas as causas, detalhados na figura abaixo.

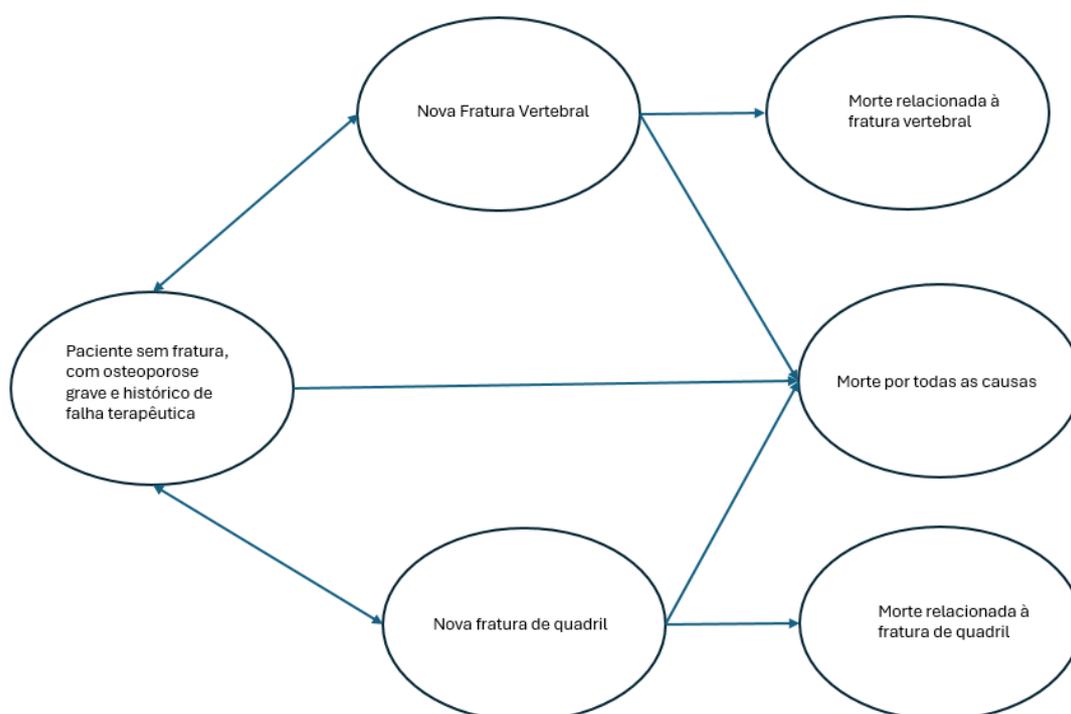


Figura 1. Modelo de Markov para o tratamento da osteoporose grave e falha terapêutica. Fonte (37)

6.2.7 Pressupostos

No modelo, todos os pacientes são tratados a partir do primeiro ano com a posologia preconizada para cada medicamento e não há troca de tratamento ao longo de todo o ciclo. Em cada ciclo, eles podem evoluir, de acordo

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

probabilidades do aparecimento de fraturas vertebrais e de quadril, para uma dessas condições. Nesses estados, aqueles que não morrem, são tratados e retornam para a situação inicial sem fratura. Todos os pacientes no estado sem fratura podem ter um novo evento, mas não iniciam um novo esquema terapêutico. Em todos os períodos, pode-se morrer devido à fratura (50,51) ou por todas as causas.

6.2.8 Horizonte temporal, ciclo e taxa de desconto

Determinou-se um horizonte de 10 anos. Como existe incerteza sobre a efetividade de longo prazo dessas terapias (50,52–56), ainda que a osteoporose seja uma doença crônica, avaliações econômicas para o período de toda vida podem não ter validade. Para se atenuar essa dificuldade, construiu-se modelos cuja idade inicial era de 50, 60 e 70 anos. Ciclos anuais foram considerados para estimativa de custos e efeitos. Conforme as Diretrizes Metodológicas de AE do MS, uma taxa de desconto de 5% foi aplicada em cada ciclo nos custos e na efetividade (46).

6.2.9 Estimativa de recurso e custo

As estimativas referentes aos custos diretos médicos compreenderam a identificação, a mensuração e a valoração dos recursos utilizados. Preços de aquisição dos medicamentos foram obtidos do Banco de Preços em Saúde (BPS) e os custos foram calculados considerando a posologia apresentada em bula. Demais custos foram obtidos da Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP) (57).

A apresentação comercializada da teriparatida é uma caneta para aplicação subcutânea de 28 doses, sendo recomendada a aplicação de 1 dose por dia. Para 2 anos de tratamento seriam necessárias 730 doses correspondendo a 13 canetas por ano (42).

Quadro 6: Custos dos procedimentos, tratamentos, medicamentos e testes imputados no modelo econômico

Aquisição	Preços das unidades posológica ¹	Quantidade anual	Custo anual	Fonte
Teriparatida	R\$ 1.286,06	13 canetas	R\$ 16.718,78	Bula(42) e Proposta comercial (43)
Alendronato	R\$ 0,17	52 comprimidos	R\$ 8,88	Bula (58) e BPS (59)
Risedronato	R\$ 4,45	52 comprimidos	R\$ 231,30	Bula (60) e BPS (59)
Acompanhamento	Procedimento			
Atendimento em geriatria	03.01.09.001-7 - Atendimento em geriatria (1 TURNO)	1	R\$ 21,98	SIGTAP (57) e Davis et al.
Densitometria óssea	02.04.06.002-8 - Densitometria óssea duoenergética de coluna	0,5	R\$ 55,10	SIGTAP (57) e Davis et al. (51)
Custo total ponderado	Não aplicável	R\$ 49,53		

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Recursos em saúde com fratura vertebral	Procedimento	Proporção por evento	Custo	Fonte
Atendimento médico de urgência	03.01.06.007-0 - Diagnostico e/ou atendimento de urgência em clínica cirúrgica	7%	R\$ 40,38	SIGTAP (57) e Davis et al (51)
Atendimento multiprofissional b	03.01.01.004-8 - Consulta de profissionais de nível superior na atenção especializada	10%	R\$ 6,30	SIGTAP (57) e Davis et al. (51)
Consulta médica com especialista c	03.01.01.007-2 - Consulta médica em atenção especializada	17%	R\$ 10,00	SIGTAP (57) e Davis et al. (51)
Internação hospitalar	5,7 dias em média	23%	R\$ 1.411,24	TabNet (57) e Davis et al. (51)
Tratamento não hospitalar	03.03.04.023-8 - tratamento de fratura da coluna vertebral c/ lesão da medula espinhal	77%	R\$ 298,42	SIGTAP (57) e Davis et al. (51)
03.03.09.008-1 - revisão com imobilização não gessada em lesão da coluna vertebral	R\$ 11,00			
03.03.09.011-1 - revisão com troca de aparelho gessado em lesão da coluna vertebral	R\$ 27,32			
Custo total ponderado	R\$ 590,60			
Recursos em saúde com fratura não vertebral	Procedimento			
Atendimento médico de urgência	03.01.06.007-0 - Diagnóstico e/ou atendimento de urgência em clínica cirúrgica	14%	R\$ 40,38	SIGTAP (57) e Davis et al. (51)
Atendimento multiprofissional b	03.01.01.004-8 - Consulta de profissionais de nível superior na atenção especializada	0,5%	R\$ 6,30	SIGTAP (57) e Davis et al. (51)
Consulta médica com especialista c	03.01.01.007-2 - Consulta médica em atenção especializada	1%	R\$ 10,00	SIGTAP (57) e Davis et al. (51)
Internação hospitalar	5,7 dias em média	82%	R\$ 1.411,24	TabNet (61) e Davis et al. (51)
Custo total ponderado		R\$ 1.163,00		
Morte por todas as causas	Procedimento	Proporção por evento	Custo	Fonte
atendimento médico de urgência	03.01.06.009-6 - Atendimento médico em unidade de pronto atendimento	100%	R\$ 11,00	SIGTAP (57) e suposição
Internação hospitalar	5,3 dias em média	100%	R\$ 1.298,34	TabNet (61) e Davis et al. (51)
Custo total ponderado		R\$ 1.309,34		

Fonte: Elaboração própria e Brasil 2022 (37); 1 – ver quadro 4

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

6.2.10 Eficácia e Probabilidade de transição

No modelo, assumiu-se que as efetividades para homens e mulheres eram iguais, corrigindo-as pelo risco relativo para as condições de pacientes usando glicocorticóides, com AVC e IAM. As estimativas da eficácia e taxas de mudança terapêutica e outros parâmetros do modelo encontram-se relacionados no quadro a seguir.

Relatório preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Quadro 7. Parâmetros do Modelo – Utilidade e Probabilidade de transição.

Utilidade	Valores		Fonte
Estado Inicial	0,86		Davis 2020, Svedbom 2018 e Hiligsmann 2008 (51,62,63)
Fratura de quadril	0,55		Davis 2020, Svedbom 2018 e Hiligsmann 2008 (51,62,63)
Fratura vertebral	0,68		Davis 2020, Svedbom 2018 e Hiligsmann 2008 (51,62,63)
Paciente com AVC	0,63		Butsing et al 2022 (64) e Teng 2001 (65)
Paciente com IAM	0,71		Betts et al 2020 (66)
Probabilidade de transição	Estado inicial para fratura vertebral	Estado inicial para fratura quadril	Fonte
Teriparatida	0,03	0,053	Kendler 2017 e Geusens 2018 (67,68)
Alendronato	0,108	0,012	Panico 2011 e Caggiari 2016 (69,70)
Risedronato	0,064	0,056	Kendler 2017 e Geusens 2018 (67,68)

Fonte: Elaboração própria e Brasil, 2022 (37). Legenda: AVC – acidente vascular cerebral; IAM – infarto agudo do miocárdio.

6.2.11 Análise de sensibilidade

Foram realizadas análises de sensibilidade determinística univariada e probabilística. Como o alendronato em comparação com a teriparatida mostra uma melhor RCEI do que o risedronato, conforme os resultados apresentados no item a seguir, apenas essa avaliação foi executada. Todas as análises foram realizadas supondo um limiar de R\$ 40.000,00/QALY e o número de iterações foi igual a 1.000 na análise probabilística.

6.3 Resultados

6.3.1 Homens com Osteoporose grave e Falha terapêutica

6.3.1.1 Análise de custo efetividade

A razão de custo-efetividade incremental (RCEI) foi calculada por meio da razão entre a diferença dos custos médicos diretos e de aquisição de medicamentos e a efetividade em anos de vida ajustados pela qualidade (QALY), produto da diferença da taxa de resposta do sucesso do tratamento e da sobrevida. A tabela 12 abaixo mostra o resultado para o RCEI por idade e medicamento.

A melhor condição foi para a idade de 50 anos e a pior foi para a de 70 anos. Considerando um limiar de R\$ 40.000,00/QALY em nenhuma condição a teriparatida aparece como custo-efetiva. Em relação ao incremento de

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

qualidade de vida, as diferenças foram pequenas, em média dos dois comparadores de 0,4 para 50 anos e apenas de 0,75 para 70 anos.

Tabela 1. Razão de custo efetividade incremental por idade e medicamento

Homens 50 anos					
<i>Medicamento</i>	<i>Custo (R\$)</i>	<i>Incremento (R\$)</i>	<i>QALY</i>	<i>Incremento (QALY)</i>	<i>RCEI</i>
Alendronato	873,97		6,11		
Teriparatida	33.227,72	32.353,75	6,53	0,42	77.002,78
Risedronato	2.759,57		6,14		
Teriparatida	33.227,72	30.468,15	6,53	0,38	79.807,92
Homens 60 anos					
<i>Medicamento</i>	<i>Custo</i>	<i>Incremento</i>	<i>QALY</i>	<i>Incremento</i>	<i>RCEI</i>
Alendronato	873,97		5,80		
Teriparatida	32.893,80	32.019,83	5,90	0,10	305.434,91
Risedronato	2.759,57		5,83		
Teriparatida	32.893,80	30.134,23	5,90	0,07	439.636,20
Homens 70 anos					
<i>Medicamento</i>	<i>Custo</i>	<i>Incremento</i>	<i>QALY</i>	<i>Incremento</i>	<i>RCEI</i>
Alendronato	1.005,25		5,17		
Teriparatida	32.068,23	31.062,98	5,27	0,09	327.868,54
Risedronato	2.694,82		5,20		
Teriparatida	32.068,23	29.373,41	5,27	0,06	460.333,40

Fonte: elaboração própria

6.3.1.2 Análise de sensibilidade

A avaliação determinística univariada não produziu resultado que alterasse a conclusão anterior e, em todas as situações, a teriparatida não se mostrou custo-efetiva para um limiar de R\$ 40.000,00/QALY. As variáveis que mais impactaram, se modificam com a idade: preço da teriparatida para homens com 50 anos; e o valor da utilidade da fratura vertebral para 60 e 70 anos.

A análise de sensibilidade probabilística também confirmou que a teriparatida não é custo-efetiva para o limiar selecionado. Os diagramas de tornado e gráficos de dispersão encontram-se no anexo 1.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

6.3.2 Pacientes com uso do glicocorticóides

O risco de fraturas devido ao uso de corticosteroides depende da concentração da dose, idade e sexo (18). O risco relativo em função da dose é apresentado na Tabela 2, abaixo.

Tabela 2: Risco de fratura de acordo com a dose oral de corticosteroides

Fratura	Dose Baixa ¹ (IC 95%)	Dose Média ² (IC 95%)	Dose Alta ³ (IC 95%)
Quadril	0.99 (0.82–1.20)	1.77 (1.55–2.02)	2.27 (1.94–2.66)
Vertebral	1.55 (1.20–2.01)	2.59 (2.16–3.10)	5.18 (4.25–6.31)

1– menos que 2,5 mg/dia; 2 – entre 2,5 e 7,5 mg/dia; 3 – acima de 7,5 mg/dia. Fonte: Staa et al, 2000 (18)

6.3.2.1 Análise de custo-efetividade

Homens

A análise de custo-efetividade para homens com uso de GC segue um padrão estabelecido na estimativa para homens em geral, ou seja, o aumento da idade promove um crescimento da RCEI, onde para 70 anos, a teriparatida é menos custo efetiva. Por sua vez, o uso de uma dose mais alta tem um impacto inverso, quanto mais alta menor a RCEI. Para um limiar de R\$ 40.000,00/QALY, a teriparatida mostra-se como custo-efetiva para a idade de 50 anos e dose alta. Os maiores ganhos de qualidade de vida acontecem nas doses mais elevadas. Para qualidade de vida, embora em geral menor de que meio ano para qualquer idade e dose, o ganho quando se compara doses baixa para 70 anos pode chegar a mais do que 500 %. As tabelas a seguir mostram o resultado dessa avaliação por idade e dose.

Dose Baixa

Tabela 3: RCEI para homens com uso dose baixa de GC

Homens 50 anos					
Medicamento	Custo	Incremento	QALY	Incremento	RCEI
Alendronato	919,16		5,998		
Teriparatida	33.267,34	32.348,18	6,492	0,493	65.549,08
Risedronato	2.845,71		6,079		
Teriparatida	33.267,34	30.421,63	6,492	0,413	73.665,99
Homens 60 anos					
Medicamento	Custo	Incremento	QALY	Incremento	RCEI
Alendronato	983,72		5,694		
Teriparatida	32.932,17	31.948,45	5,871	0,177	180.348,47

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Risedronato	2.815,74		5,771		
Teriparatida	32.932,17	30.116,43	5,871	0,100	300.568,66
Homens 70 anos					
Medicamento	Custo	Incremento	QALY	Incremento	RCEI
Alendronato	1.105,85		5,077		
Teriparatida	32.354,51	31.248,66	5,146	0,069	455.282,88
Risedronato	2.745,98		6,006		
Teriparatida	32.354,51	29.608,53	5,146	-0,860	dominado

Fonte: Elaboração própria

Dose Média

Tabela 4: RCEI para homens com uso dose média de GC

Homens 50 anos					
Medicamento	Custo (R\$)	Incremento (R\$)	QALY	Incremento (QALY)	RCEI
Alendronato	1.174,49		5,812		
Teriparatida	33.612,52	32.438,03	6,385	0,572	56.697,74
Risedronato	3.250,78		5,929		
Teriparatida	33.612,52	30.361,74	6,385	0,455	66.685,96
Homens 60 anos					
Medicamento	Custo(R\$)	Incremento(R\$)	QALY	Incremento(QALY)	RCEI
Alendronato	1.228,81		5,515		
Teriparatida	33.262,51	32.033,70	5,772	0,257	124.521,65
Risedronato	3.204,11		5,626		
Teriparatida	33.262,51	30.058,40	5,772	0,146	206.126,02
Homens 70 anos					
Medicamento	Custo(R\$)	Incremento(R\$)	QALY	Incremento(QALY)	RCEI
Alendronato	1.330,06		4,619		
Teriparatida	32.454,03	31.123,97	4,766	0,147	211.537,28
Risedronato	3.099,83		4,713		
Teriparatida	32.454,03	29.354,20	4,766	0,053	549.005,04

Fonte: Elaboração própria

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Dose Alta

Tabela 5: RCEI para homens com uso dose alta de GC

Homens 50 anos					
Medicamento	Custo(R\$)	Incremento(R\$)	QALY	Incremento(QALY)	RCEI
Alendronato	1.563,46		5,470		
Teriparatida	33.921,20	32.357,74	6,223	0,753	42.953,08
Risedronato	3.604,57		5,678		
Teriparatida	33.921,20	30.316,63	6,223	0,545	55.658,60
Homens 60 anos					
Medicamento	Custo(R\$)	Incremento(R\$)	QALY	Incremento(QALY)	RCEI
Alendronato	1.601,57		5,185		
Teriparatida	33.558,71	31.957,15	5,623	0,439	72.864,26
Risedronato	3.542,63		5,384		
Teriparatida	33.558,71	30.016,08	5,623	0,239	125.550,78
Homens 70 anos					
Medicamento	Custo(R\$)	Incremento(R\$)	QALY	Incremento(QALY)	RCEI
Alendronato	1.669,70		4,606		
Teriparatida	32.639,13	30.969,43	5,006	0,400	77.392,87
Risedronato	3.406,74		4,785		
Teriparatida	32.639,13	29.232,39	5,006	0,221	132.471,51

Fonte: Elaboração própria

6.3.2.2 Análise de Sensibilidade

Para doses baixas, a avaliação determinística univariada manteve a conclusão anterior e a teriparatida não é custo-efetiva para um limiar de R\$ 40.000,00/QALY. As variáveis que mais influenciaram de acordo com a idade foram: preço da teriparatida e a utilidade sem fratura para homens com 50 anos; a efetividade do alendronato e a utilidade da fratura vertebral para 60 anos; e a efetividade do alendronato e a utilidade da fratura de quadril para 70 anos. A análise de sensibilidade probabilística também ratificou que a teriparatida não é custo-efetiva para o limiar selecionado, inclusive aos 70 anos, é dominada pelo alendronato. Os diagramas de tornado e gráficos de dispersão encontram-se no anexo 1.

Para doses médias, a análise de sensibilidade determinística revela que a redução do preço da teriparatida, o aumento da efetividade do alendronato e da utilidade da condição sem fratura podem tornar a teriparatida custo-efetiva

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

para 50 anos. Nas outras idades, 60 e 70 anos, a teriparatida não se comprovou como custo-efetiva. Esse resultado foi também validado pela análise probabilística. A probabilidade da teriparatida ser custo-efetiva para homens com 50 anos é de 10% e nenhuma para as outras idades.

Para doses altas, na idade de 50 anos, a análise de sensibilidade determinística confirma que a teriparatida é custo-efetiva, mas o seu preço é a variável que mais impacta no resultado. Para os outros anos, esse resultado não se mantém. A avaliação probabilística para 50 anos mostra a chance de ser custo-efetiva em 39%. Para as idades de 60 e 70 anos, os cálculos que dificilmente a teriparatida é custo-efetiva. Os diagramas de tornado e gráficos de dispersão encontram-se no anexo 2.

Mulheres

Assim como para os homens, a RCEI aumenta com a idade e diminui com a dose, mas os valores da RCEI são mais baixos. O melhor indicador é para mulheres com 50 anos e utilização de dose alta para GC. Os ganhos em qualidade de vida são também mais altos. Para essas, o RCEI está em torno de R\$ 40.000,00/QALY, podendo ser considerado custo-efetivo. Para as outras idades, os valores do RCEI são superiores a esse limiar, embora em muitos casos abaixo de três PIB per capita.

Dose Baixa

Tabela 6: RCEI para mulheres com uso dose baixa de GC

Mulheres 50 anos					
Medicamento	Custo(R\$)	Incremento(R\$)	QALY	Incremento(QALY)	RCEI
Alendronato	891,15		6,129		
Teriparatida	33.403,74	32.512,59	6,633	0,503	64.590,21
Risedronato	2.857,77		6,211		
Teriparatida	33.403,74	30.545,97	6,633	0,421	72.495,37
Mulheres 60 anos					
Medicamento	Custo(R\$)	Incremento(R\$)	QALY	Incremento(QALY)	RCEI
Alendronato	935,51		5,934		
Teriparatida	33.217,39	32.281,88	6,118	0,183	176.211,33
Risedronato	2.841,70		6,014		
Teriparatida	33.217,39	30.375,70	6,118	0,103	294.339,25

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Mulheres 70 anos					
Medicamento	Custo(R\$)	Incremento(R\$)	QALY	Incremento(QALY)	RCEI
Alendronato	1.039,60		5,461		
Teriparatida	32.640,32	31.600,71	5,266	-0,195	dominado
Risedronato	2.799,00		5,536		
Teriparatida	32.640,32	29.841,32	5,266	-0,270	dominado

Fonte: Elaboração própria

Dose Média

Tabela 7: RCEI para mulheres com uso dose média de GC

Mulheres 50 anos					
Medicamento	Custo(R\$)	Incremento(R\$)	QALY	Incremento(QALY)	RCEI
Alendronato	1.175,10		5,813		
Teriparatida	33.612,62	32.437,53	6,385	0,572	56.671,91
Risedronato	3.250,80		5,930		
Teriparatida	33.612,62	30.361,82	6,385	0,455	66.682,68

Mulheres 60 anos					
Medicamento	Custo(R\$)	Incremento(R\$)	QALY	Incremento(QALY)	RCEI
Alendronato	1.229,35		5,515		
Teriparatida	33.262,96	32.033,61	5,773	0,258	124.088,11
Risedronato	3.204,22		5,627		
Teriparatida	33.262,96	30.058,74	5,773	0,146	206.080,38

Mulheres 70 anos					
Medicamento	Custo(R\$)	Incremento(R\$)	QALY	Incremento(QALY)	RCEI
Alendronato	1.330,43		4,911		
Teriparatida	32.385,49	31.055,06	5,149	0,237	130.773,21
Risedronato	3.100,46		5,013		
Teriparatida	32.385,49	29.285,03	5,149	0,135	216.478,50

Fonte: Elaboração própria

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Dose Alta

Tabela 8: RCEI para mulheres com uso dose alta de GC

Mulheres 50 anos					
Medicamento	Custo(R\$)	Incremento(R\$)	QALY	Incremento(QALY)	RCEI
Alendronato	1.546,26		5,592		
Teriparatida	34.069,04	32.522,78	6,360	0,768	42.351,77
Risedronato	2.194,00		5,805		
Teriparatida	34.069,04	31.875,04	6,360	0,555	57.390,83
Mulheres 60 anos					
Medicamento	Custo(R\$)	Incremento(R\$)	QALY	Incremento(QALY)	RCEI
Alendronato	1.573,84		5,409		
Teriparatida	33.865,68	32.291,84	5,863	0,454	71.147,03
Risedronato	3.593,95		5,617		
Teriparatida	33.865,68	30.271,73	5,863	0,247	122.701,63
Mulheres 70 anos					
Medicamento	Custo(R\$)	Incremento(R\$)	QALY	Incremento(QALY)	RCEI
Alendronato	1.637,14		4,965		
Teriparatida	33.209,16	31.572,02	5,392	0,427	73.923,29
Risedronato	3.501,58		5,159		
Teriparatida	33.209,16	29.707,58	5,392	0,233	127.473,98

Fonte: Elaboração própria

6.3.2.3 Análise de Sensibilidade

Para doses baixas, a avaliação determinística univariada manteve a conclusão anterior e a teriparatida não é custo-efetiva. As variáveis que mais influenciaram de acordo com a idade foram: preço da teriparatida e a utilidade sem fratura para 50 anos; a efetividade do alendronato e o risco associado ao uso do glicocorticoides para fratura vertebral para 60. Aos 70 anos, a teriparatida foi dominada. A análise de sensibilidade probabilística indica que a teriparatida pode baixa possibilidade de ser custo-efetiva nos 50 anos (5,3%). Para 60, ela não é custo-efetiva, e aos 70 anos é dominada pelo alendronato.

Para doses médias, a análise de sensibilidade determinística revela que a redução do preço da teriparatida, o aumento da efetividade do alendronato, da utilidade da condição sem fratura, o risco da fratura vertebral e a utilidade

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

da condição com fratura de quadril podem tornar a teriparatida custo-efetiva para 50 anos. Nas outras idades, 60 e 70 anos, a teriparatida não se comprovou como custo-efetiva. A análise probabilística não mostrou, para nenhuma idade, que o uso da teriparatida é custo-efetivo.

Para doses altas, na idade de 50 anos a análise de sensibilidade determinística confirma que a teriparatida é custo-efetiva, mas o seu preço é a variável que mais impacta no resultado. Para os outros anos, esse resultado não se mantém. A avaliação probabilística reforça o resultado para 50 anos como sendo custo-efetiva (59,6%). Para as idades de 60 e 70 anos, os cálculos são inconclusivos, indicando a possibilidade da teriparatida ser custo-efetiva, mas também de ser dominada pelo alendronato. Os diagramas de tornado e gráficos de dispersão encontram-se no anexo 2

6.3.3 Pacientes com Acidente Vascular Cerebral (AVC)

Pacientes com AVC tem o risco de novas fraturas de quadril aumentado, mas apresentam baixo risco de fraturas vertebrais (27,31,72). Considerou-se na avaliação de custo-efetividade que apenas o primeiro tipo produziria, de acordo com a tabela, abaixo um crescimento na taxa de novas fraturas. No modelo também não há um incremento na taxa de mortalidade por excesso de fratura no quadril, uma vez que não existe diferença estatística com os pacientes sem AVC (73).

Tabela 9: Taxa de incidência de novas fraturas de quadril após AVC

Idade	Homens	Mulheres
< 70	4,4	7,5
> 70	14,5	26,5

Fonte Denis et al (74)

6.3.3.1 Análise de custo efetividade

Como o risedronato tem uma menor efetividade do que o alendronato, a análise se concentrará neste último. A RCEI para homens, assim como nas outras análises aqui realizadas, piora com a idade. Em relação ao alendronato, com 50 anos é igual a 158.361 R\$/QALY e, aos 70 anos, mais de 8 milhões R\$/QALY. Em todas as situações, a teriparatida aparece como não custo-efetiva para um limiar de R\$ 40.000,00/QALY e tem uma resposta pior do que as anteriores.

Tabela 10: Razão de custo efetividade incremental para homens com AVC por idade e medicamento

Homens 50 anos					
Medicamento	Custo(R\$)	Incremento(R\$)	QALY	Incremento (QALY)	RCEI
Alendronato	984,56		3,832		

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Teriparatida	33.889,66	32.905,10	4,040	0,208	158.361,31
Risedronato	3.552,49		3,805		
Teriparatida	33.889,66	30.337,17	4,040	0,235	129.015,02

Homens 60 anos					
Medicamento	Custo(R\$)	Incremento(R\$)	QALY	Incremento (QALY)	RCEI
Alendronato	1.046,57		3,638		
Teriparatida	33.525,54	32.478,97	3,652	0,014	2.380.748,59
Risedronato	3.493,70		3,611		
Teriparatida	33.525,54	30.031,85	3,652	0,041	727.567,08

Homens 70 anos					
Medicamento	Custo(R\$)	Incremento(R\$)	QALY	Incremento (QALY)	RCEI
Alendronato	1.103,84		3,250		
Teriparatida	32.509,90	31.406,06	3,254	0,004	8.115.039,72
Risedronato	3.122,17		3,238		
Teriparatida	32.509,90	29.387,73	3,254	0,016	1.798.261,54

Fonte: elaboração própria

Para as mulheres, assim como para os homens, o risedronato mostra uma efetividade menor do que a do alendronato. Para as mulheres, a RCEI é, em todas as idades, menor do que as dos homens e não demonstra ser custo-efetivo. Por exemplo, o valor da comparação da teriparatida com o alendronato é de aproximadamente 151 mil reais por QALY aos 50 anos e mais de um milhão aos 60 e 70 anos.

Tabela 11: Razão de custo efetividade incremental para mulheres com AVC por idade e medicamento

Mulheres 50 anos					
Medicamento	Custo(R\$)	Incremento(R\$)	QALY	Incremento (QALY)	RCEI
Alendronato	938,62		3,917		
Teriparatida	33.972,90	33.034,27	4,135	0,218	151.570,34
Risedronato	4.289,45		3,827		
Teriparatida	33.972,90	29.683,45	4,135	0,308	96.278,93
Mulheres 60 anos					
Medicamento	Custo(R\$)	Incremento(R\$)	QALY	Incremento (QALY)	RCEI
Alendronato	981,80		3,793		

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Teriparatida	33.770,32	32.788,51	3,813	0,020	1.619.470,00
Risedronato	4.236,74		3,704		
Teriparatida	33.770,32	29.533,58	3,813	0,109	270.452,36
Mulheres 70 anos					
<i>Medicamento</i>	<i>Custo(R\$)</i>	<i>Incremento(R\$)</i>	<i>QALY</i>	<i>Incremento (QALY)</i>	<i>RCEI</i>
Alendronato	1.036,74		3,496		
Teriparatida	32.962,66	31.925,92	3,527	0,031	1.014.713,60
Risedronato	3.809,72		3,431		
Teriparatida	32.962,66	29.152,95	3,527	0,096	304.398,70

Fonte: Elaboração própria

6.3.3.2 Análise de sensibilidade

Embora a resposta para as mulheres seja melhor do que a dos homens, para ambos, as análises de sensibilidade determinística e probabilística solidificam a não custo-efetividade da teriparatida em todas as idades. Os resultados dessa avaliação encontram-se no anexo 3.

6.3.4 Pacientes com Infarto Agudo do Miocárdio (IAM)

A associação entre infarto agudo do miocárdio e fraturas por osteoporose por sexo encontra-se na tabela a seguir. Esses valores não discriminam o tipo de fratura e foram aplicados a todas elas.

Tabela 12: Risco de novas fraturas relacionado ao infarto de miocárdio.

Sexo	Risco (IC)
Homem	1,62 (1,06 – 2,49)
Mulher	1,81 (1,27 – 2,51)

Fonte: Gerber 2011 (75). Legenda: IC – intervalo de confiança

6.3.4.1 Análise de Custo Efetividade

A RCEI para homens com IAM cresce com a idade, mostrando-se menos custo-efetiva. Para homens com 50 anos ela é de 88 mil reais por QALY para o alendronato e é dominada nos 70 anos pelo risedronato. Esse resultado é similar ao anterior e a teriparatida não se mostra ser custo-efetiva, além de promover um ganho em qualidade de vida muito baixo, menor do que 0,13 anos para idades superiores aos 60 anos.

Tabela 13: Razão de custo efetividade incremental para homens com IAM por idade e medicamento

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Homens 50 anos					
Medicamento	Custo(R\$)	Incremento(R\$)	QALY	Incremento (QALY)	RCEI
Alendronato	989,59		4,663		
Teriparatida	33.496,12	32.506,54	5,031	0,367	88.463,25
Risedronato	3.108,63		4,709		
Teriparatida	33.496,12	30.387,49	5,031	0,322	94.470,03
Homens 60 anos					
Medicamento	Custo(R\$)	Incremento(R\$)	QALY	Incremento (QALY)	RCEI
Alendronato	1.051,36		4,426		
Teriparatida	33.150,61	32.099,25	4,549	0,122	262.075,01
Risedronato	3.067,97		4,470		
Teriparatida	33.150,61	30.082,64	4,549	0,079	379.812,61
Homens 70 anos					
Medicamento	Custo(R\$)	Incremento(R\$)	QALY	Incremento (QALY)	RCEI
Alendronato	1.167,80		3,946		
Teriparatida	32.633,18	31.465,38	3,971	0,025	1.274.701,78
Risedronato	2.976,11		3,983		
Teriparatida	32.633,18	29.657,07	3,971	-0,012	dominado

Fonte: Elaboração própria

Para as mulheres com IAM, a RCEI também aumenta com a idade, mostrando-se menos custo-efetiva, mas em uma condição muito melhor do que a alcançada para os homens. Aos 50 anos ela é de 85 mil reais por QALY para o alendronato e aos 70 anos 255 mil reais por QALY. De qualquer forma, os ganhos em qualidade de vida são baixos quando comparado com os dois medicamentos disponíveis no SUS.

Tabela 14: Razão de custo efetividade incremental para mulheres com IAM por idade e medicamento.

Mulheres 50 anos					
Medicamento	Custo(R\$)	Incremento(R\$)	QALY	Incremento (QALY)	RCEI
Alendronato	1.042,10		4,694		
Teriparatida	33.574,23	32.532,14	5,078	0,383	84.885,79
Risedronato	3.200,05		4,745		
Teriparatida	33.574,23	30.374,18	5,078	0,332	91.406,04

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Mulheres 60 anos					
Medicamento	Custo(R\$)	Incremento(R\$)	QALY	Incremento (QALY)	RCEI
Alendronato	1.101,77		4,455		
Teriparatida	33.225,32	32.123,54	4,591	0,135	237.194,26
Risedronato	3.155,61		4,504		
Teriparatida	33.225,32	30.069,71	4,591	0,087	344.485,90
Mulheres 70 anos					
Medicamento	Custo(R\$)	Incremento(R\$)	QALY	Incremento (QALY)	RCEI
Alendronato	1.213,95		3,971		
Teriparatida	32.349,19	31.135,25	4,093	0,122	255.099,27
Risedronato	3.055,94		4,012		
Teriparatida	32.349,19	29.293,26	4,093	0,081	361.591,06

Fonte: Elaboração própria

6.3.4.2 Análise de sensibilidade

A avaliação determinística univariada não modificou a conclusão anterior e, em todas as situações, a teriparatida não se mostrou custo-efetiva. As variáveis que mais impactaram, de acordo com a idade para homens: com 50 anos, utilidade sem fratura e risco da fratura derivado do IAM; com 60 anos, risco da fratura derivado do IAM e a utilidade da fratura vertebral; e com 70 anos, a incidência e a utilidade da fratura vertebral. Para as mulheres foram: com 50 anos, utilidade sem fratura e preço da teriparatida; com 60 e 70 anos, risco da fratura derivado do IAM e a utilidade da fratura vertebral.

A análise de sensibilidade probabilística também confirmou que a teriparatida não é custo-efetiva para o limiar selecionado. Os diagramas de tornado e gráficos de dispersão encontram-se no anexo 4.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

6.4 Impacto Orçamentário

A avaliação do impacto orçamentário (AIO) foi realizada comparando-se uso da teriparatida com o alendronato e o risedronato para o tratamento da osteoporose em homens com falha terapêutica.

6.4.1 MÉTODO

6.4.1.1 *Perspectiva*

A AIO adotou a perspectiva do SUS (76).

6.4.1.2 *Horizonte temporal*

O horizonte temporal foi de cinco anos (76).

6.4.1.3 *Custo de tratamento*

Considerou-se apenas os custos diretos com a aquisição de cada medicamento. Não se incluiu o custo do tratamento de fraturas, internações, morte etc., nem os custos de administração, de acordo com o Relatório de Recomendação N°. 742 (37).

Utilizou-se os seguintes esquemas de administração:

Teriparatida: dose de 20 mcg uma vez ao dia, por um período de 2 anos (42). Como a apresentação comercializada da teriparatida é uma caneta para aplicação subcutânea de 28 doses, sendo recomendada a aplicação de 1 dose por dia. Para 2 anos de tratamento, seriam necessárias 730 doses correspondendo a 13 canetas por ano;

Alendronato de sódio: dose de 70 mg/semana (52 comprimidos ao ano), por via oral, com administração diária (49);

Risedronato de sódio: uma dose de 35 mg/1 vez por semana (52 comprimidos ao ano), por via oral (49).

Embora não haja duração de tratamento máxima estabelecida em bula, tanto para o alendronato de sódio quanto para o risedronato de sódio, considerou-se para o tratamento o uso por até 5 anos desses medicamentos, conforme proposto no modelo do HAOC (37).

Os custos considerados na análise são apresentados no Quadro 8 abaixo.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Quadro 8: Custo de aquisição dos medicamentos.

Medicamento	Preços das unidades posológica ¹	Quantidade anual	Custo anual	Fonte
Teriparatida	R\$ 1.286,06	13 canetas	R\$ 16.718,78	Bula(42) e Proposta comercial (43)
Alendronato	R\$ 0,17	52 comprimidos	R\$ 8,88	Bula (58) e BPS (59)
Risedronato	R\$ 4,45	52 comprimidos	R\$ 231,30	Bula (60) e BPS (59)

Fonte: Elaboração Própria; 1 – ver quadro 4.

6.4.1.4 População

Para o cálculo da população com mais de 50 anos elegível ao tratamento no SUS, foram considerados os parâmetros da avaliação da incorporação de teriparatida no SUS, descrita no Relatório de Recomendação nº 742 estimados a partir da Base Nacional de Dados de Ações e Serviços da Assistência Farmacêutica no SUS (BNAFAR), do SABELS e do Componente Básico da Assistência Farmacêutica (CBAF). (37). Projetou-se o número de casos novos entre os anos de 2024 e 2028, partindo-se do número populacional em cada um desses anos, de acordo com as projeções do IBGE.

6.4.1.5 Market share

Para o cálculo do *market share* utilizou-se as premissas de difusão de teriparatida descritas no Relatório de Recomendação N.º. 742 (37). No cenário base, a compra do alendronato corresponde a 85% e a do risedronato a 15%. No cenário proposto, o *market share* da teriparatida varia de 20% a 60%.

6.4.2 Resultados

6.4.2.1 Homens com osteoporose grave e falha terapêutica

A estimativa da população de homens em tratamento encontra-se na tabela abaixo.

Tabela 15: Projeção da População Homens com osteoporose grave e falha terapêutica.

Ano	2024	2025	2026	2027	2028	Total
População ¹	27.029.575	27.721.586	28.434.596	29.167.035	29.917.148	30.681.351
Prevalência (11,7%) ²	3.162.460	3.243.426	3.326.848	3.412.543	3.500.306	3.589.718
Osteoporose grave (2,4%) ³	75.899	77.842	79.844	81.901	84.007	86.153
Falha terapêutica (7%) ³	5.313	5.449	5.589	5.733	5.881	6.031

Fonte: 1 – IBGE 2024 (77); 2 – Salari et al 2021 (78); 3 – Brasil, 2022 (37)

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

O impacto orçamentário em cinco anos nesse cenário é de aproximadamente 117 milhões de reais. Para um uso de 100% da teriparatida esse valor estaria em torno de 187 milhões de reais. Os resultados encontram-se na Tabela 16 a seguir.

Tabela 16: Impacto orçamentário para a população de homens com osteoporose grave e falha terapêutica.

CENÁRIO PROPOSTO	2024	2025	2026	2027	2028	Total
Teriparatida	17.709.897,97	36.326.613,31	38.181.523,99	21.004.500,53	4.374.451,86	117.596.987,66
Alendronato	37.743,08	29.032,03	19.852,50	20.363,87	20.887,59	127.879,07
Risedronato	147.465,78	113.430,90	77.565,59	79.563,58	81.609,78	499.635,62
Total	17.895.106,82	36.469.076,24	38.278.942,08	21.104.427,98	4.476.949,23	118.224.502,35
IO						
Cenário Base						
Alendronato	40.102,02	41.128,71	42.186,56	43.273,23	44.386,12	211.076,65
Risedronato	184.332,22	189.051,49	193.913,97	198.908,95	204.024,45	970.231,08
Total	224.434,24	230.180,20	236.100,53	242.182,18	248.410,58	1.181.307,73
IO	17.670.672,58	36.238.896,04	38.042.841,55	20.862.245,81	4.228.538,65	117.043.194,62
100% teriparatida	88.549.490	90.816.533,28	2.335.836,64	2.399.486,48	2.457.386,90	186.558.733,14

Fonte: Elaboração Própria

6.4.2.2 Pacientes com osteoporose grave, falha terapêutica, risco de fratura e uso de glicocorticóides

A estimativa da população em risco de fratura de acordo com a projeção do IBGE (77) é a seguinte:

Tabela 17: Estimativa da população usando glicocorticóides em risco de falha terapêutica e alto risco de fratura

Sexo / idade	Prevalência ¹	2024	2025	2026	2027	2028
Homens						
50	2,6%	311.695	316.389	321.572	327.195	333.307
60	3,0%	261.620	268.984	276.102	283.007	289.591
70	3,5%	163.401	170.285	177.300	184.419	191.642
80	4,2%	69.385	72.298	75.486	78.958	82.704
Total		808.126	829.980	852.487	875.605	899.271
Risco (0,5%) ¹		4.041	4.150	4.262	4.378	4.496
Falha (7%) ²		283	290	298	306	315
Mulheres						
50	4,3%	567.418	575.629	584.758	594.736	605.561
60	4,7%	481.361	494.299	506.615	518.362	529.417

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

70	5,1%	308.745	322.044	335.492	349.011	362.607
80	5,6%	142.838	148.753	155.221	162.237	169.830
Total		1.500.363	1.540.725	1.582.086	1.624.347	1.667.416
Risco (0,5%) ¹		7.502	7.704	7.910	8.122	8.337
Falha (7%) ²		525	539	554	569	584
Total Geral		808	830	852	875	898

Fonte: 1 - Kanis et al, 2004 (79); 2 – Brasil 2022 (37)

O impacto orçamentário em cinco anos nesse cenário é de 17 milhões de reais. Para um uso de 100% da teriparatida esse valor seria aproximadamente de 71 milhões de reais. Os resultados encontram-se na tabela a seguir.

Tabela 18: Impacto orçamentário para pacientes em uso de Glicocorticóides com osteoporose grave e falha terapêutica.

CENÁRIO PROPOSTO	2024	2025	2026	2027	2028	Total
Teriparatida	2.693.254,53	5.531.683,07	5.827.808,96	3.126.677,16	417.589,18	17.597.012,89
Alendronato	3.845,68	2.210,45	998,80	1.025,62	1.053,00	9.133,55
Risedronato	19.435,90	11.515,23	5.518,54	5.666,74	5.818,01	47.954,43
Total	2.716.536,12	5.545.408,74	5.834.326,30	3.133.369,52	424.460,19	17.654.100,87
IO						
Cenário Base						
Alendronato	6.098,56	6.262,93	6.431,65	6.604,37	6.780,68	17.597.012,89
Risedronato	28.032,55	28.788,07	29.563,63	30.357,54	31.167,93	9.133,55
Total	34.131,11	35.050,99	35.995,28	36.961,91	37.948,61	47.954,43
IO	2.682.405,00	5.510.357,74	5.798.331,02	3.096.407,61	386.511,58	17.654.100,87
100% teriparatida	13.466.273	13.829.208	14.201.772	14.583.152	14.972.447	71.052.852,48

Fonte: Elaboração Própria. Legenda: IO – Impacto Orçamentário

6.4.2.3 Pacientes com AVC e Osteoporose Grave, falha terapêutica e risco de fratura

A estimativa da população em risco de fratura de acordo com a projeção do IBGE (77) encontra-se na Tabela 19 e na Tabela 20.

Tabela 19: Projeção da população com AVC.

Ano	Incidência ¹	2024	2025	2026	2027	2028
Homens						
50-54	0,0524%	3.292	3.347	3.417	3.503	3.599

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

55-59	0,0863%	4.930	4.996	5.052	5.097	5.143
60-64	0,1456%	7.095	7.264	7.423	7.574	7.714
65-69	0,2364%	9.097	9.403	9.705	10.004	10.295
70-74	0,3920%	11.000	11.430	11.875	12.332	12.798
75-79	0,6348%	11.824	12.377	12.929	13.479	14.035
Total		47.238	48.816	50.401	51.990	53.584

Mulheres

50-54	0,038%	2.586	2.630	2.683	2.748	2.820
55-59	0,056%	3.524	3.566	3.605	3.639	3.673
60-64	0,086%	4.821	4.927	5.024	5.112	5.191
65-69	0,140%	6.473	6.684	6.893	7.100	7.300
70-74	0,245%	8.685	9.028	9.377	9.730	10.085
75-79	0,442%	11.080	11.613	12.148	12.683	13.221
Total		37.168	38.448	39.731	41.011	42.289

Fonte: IHME 2019 (80)

Tabela 20: Estimativa da incidência de fraturas

Ano	Incidência ¹	2024	2025	2026	2027	2028
Homens						
50-54	0,04%	132	134	137	140	144
55-59	0,04%	197	200	202	204	206
60-64	0,04%	284	291	297	303	309
65-69	0,04%	364	376	388	400	412
70-74	0,145%	440	457	475	493	512
75-79	0,145%	1.714	1.795	1.875	1.954	2.035
Total		3.131	3.252	3.374	3.495	3.617
Mulheres						
50-54	0,075%	194	197	201	206	211
55-59	0,075%	264	267	270	273	275
60-64	0,075%	362	370	377	383	389
65-69	0,075%	485	501	517	532	547
70-74	0,265%	651	677	703	730	756
75-79	0,462%	831	871	911	951	992
Total		2.788	2.884	2.980	3.076	3.172
Total Geral		5.919	6.136	6.353	6.571	6.789
Falha terapêutica²		414	430	445	460	475

Fonte: 1 – Ramnemark (27); 2 – Brasil 2022 (37)

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

O impacto orçamentário em cinco anos nesse cenário é de 9,3 milhões de reais. Para um uso de 100% da teriparatida esse valor seria de aproximadamente 37 milhões de reais. Os resultados encontram-se na Tabela 21, a seguir.

Tabela 21: Impacto orçamentário para a população de homens com osteoporose grave e falha terapêutica.

CENÁRIO PROPOSTO	2024	2025	2026	2027	2028	Total
Teriparatida	1.381.023,80	2.863.390,81	3.066.381,71	1.675.304,27	274.400,41	9.260.500,99
Alendronato	1.971,96	1.144,20	764,12	1.053,29	1.360,41	6.293,98
Risedronato	9.966,17	5.960,68	4.221,90	5.819,61	7.516,52	33.484,88
Total	1.392.961,93	2.870.495,69	3.071.367,72	1.682.177,16	283.277,34	9.300.279,85
IO						
Cenário Base						
Alendronato	3.127,17	3.241,91	3.356,88	3.471,72	3.586,90	16.784,57
Risedronato	14.374,29	14.901,70	15.430,17	15.958,05	16.487,46	77.151,67
Total	17.501,46	18.143,61	18.787,05	19.429,77	20.074,36	93.936,24
IO	1.375.460,47	2.852.352,08	3.052.580,68	1.662.747,40	263.202,99	9.206.343,61
100%teriparatida	6.905.119,00	7.158.477,02	7.412.342,51	7.665.924,65	7.920.245,26	37.062.108,44

Fonte: Elaboração Própria. Legenda: IO – Impacto orçamentário

6.4.2.4 Pacientes com IAM e osteoporose grave, falha terapêutica e risco de fratura

A estimativa da população em risco de fratura é a seguinte pode ser vista nas Tabelas 22 e 23.

Tabela 22: População entre 50 e 80 anos

Sexo / idade	2024	2025	2026	2027	2028
Homens					
50-69	20.708.931	21.134.925	21.571.583	22.017.979	22.472.534
70-80	6.320.644	6.586.661	6.863.013	7.149.056	7.444.614
Mulheres					
50-69	23.437.496	23.903.726	24.378.076	24.860.049	25.347.023
70-80	8.604.508	8.970.885	9.350.064	9.740.455	10.142.630
Total	59.071.579	60.596.197	62.162.736	63.767.539	65.406.801

Fonte: IBGE(77)

Tabela 23: Estimativa da População em falha terapêutica e risco de fratura

Sexo/idade	2024	2025	2026	2027	2028
------------	------	------	------	------	------

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Homens					
50-69 ¹	92.362	94.262	96.209	98.200	100.228
70-80 ²	59.983	62.507	65.130	67.845	70.649
Mulheres					
50-69 ³	50.156	51.154	52.169	53.201	54.243
70-80 ⁴	50.078	52.211	54.417	56.689	59.030
Total geral	252.579	260.134	267.926	275.935	284.150
IAM (75%) ⁵	189.434,42	195.100,28	200.944,28	206.951,01	213.112,22
Fratura (3,58%) ⁶	6.776,63	6.979,32	7.188,38	7.403,25	7.623,66
Falha (7) ⁷	474	489	503	518	534

Taxa de incidência por 100.000 – Oliveira et al 2022 (81): 1 – 446; 2 – 949; 3 – 214; 4 – 582; Fonte: 5 – Oliveira et al 2022 (81); 6 – Gerber et al 2011 (82) 7 – Brasil 2022 (37)

O impacto orçamentário em cinco anos nesse cenário é de 10,3 milhões de reais. Para um uso de 100% da teriparatida esse valor estaria em torno de 41 milhões de reais. Os resultados encontram-se na tabela a seguir.

Tabela 24: Impacto orçamentário para a população de homens com IAM e osteoporose grave e falha terapêutica.

CENÁRIO PROPOSTO	2024	2025	2026	2027	2028	Total
Teriparatida	1.581.225,22	3.257.037,28	3.450.671,91	1.865.109,47	275.390,88	10.429.434,77
Alendronato	2.257,82	1.301,50	867,83	1.190,69	1.531,68	7.149,52
Risedronato	11.410,93	6.780,13	4.794,92	6.578,76	8.462,82	38.027,56
Total	1.594.893,97	3.265.118,91	3.456.334,67	1.872.878,92	285.385,38	10.474.611,85
IO						
CenárioBase						
Alendronato	3.580,50	3.687,59	3.798,05	3.911,58	4.028,04	19.005,76
Risedronato	16.458,07	16.950,32	17.458,05	17.979,91	18.515,20	87.361,55
Total	20.038,57	20.637,91	21.256,10	21.891,50	22.543,24	106.367,32
IO	1.574.855,40	3.244.481,00	3.435.078,57	1.850.987,42	262.842,15	10.368.244,54
100%teriparatida	7.906.126,10	8.142.593,21	8.386.495,22	8.637.188,62	8.894.329,25	41.966.732,40

Fonte: Elaboração Própria. Legenda: IO – Impacto orçamentário

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

6.5 Limitações do modelo

Estas avaliações apresentam limitações que merecem ser discutidas. Algumas delas são inerentes ao processo de modelagem, que pode simplificar demais a progressão da doença, devido à sua divergência em relação às circunstâncias do mundo real, e o uso de mais de um tratamento ou os cuidados e hospitalizações com as complicações da doença e efeitos adversos do tratamento. Diferentes fontes de dados internacionais foram a base da estimativa dos valores das probabilidades de transição. Os custos unitários foram derivados do SIGTAP e podem estar subestimados.

Assumiu-se dias iguais de hospitalização para pacientes que utilizaram qualquer uma das tecnologias. A duração da admissão, risco de readmissão e de complicações poderia ser maior, aumentando o custo e duração dos cuidados hospitalares. Apenas as fraturas vertebrais e de quadril foram incluídas e suas probabilidades consideradas iguais para todas as idades e sexo sem ajuste da eficácia, pelo desconhecimento deste comportamento. Para reduzir o potencial impacto dessa incerteza, utilizou-se o horizonte temporal de 10 anos.

Conforme explicitado no Relatório de Recomendação N°. 742, *“mortes relacionadas a fraturas não foram reportadas na maioria dos estudos, tendo em vista o curto tempo de acompanhamento. Assim, foram considerados dados da literatura de osteoporose, o que é inespecífico para a terapia.”* Brasil 2022 (37). O excesso de morte por fratura não está relacionado às mortes pelas comorbidades. Pacientes com IAM, por exemplo, têm maior risco de ir a óbito por infarto de miocárdio do que aqueles que não tem fraturas (82,83). A adesão ao tratamento também não foi considerada e pode superestimar os resultados.

Considerou-se que a eficácia do tratamento com a teriparatida e os bisfosfonatos não se alterava em função do sexo, do uso de glicocorticóides, ou da existência de AVC e IAM prévios, devido à inexistência de evidências.

Não foi estimado o impacto da extensão e do tratamento das comorbidades. A hipótese de que as suas terapias sejam descontinuadas ou alteradas não altera os resultados. Pacientes que interrompem o tratamento com GC têm rapidamente o risco de novas fraturas atenuado (18). Por sua vez, os bisfosfonatos orais são considerados menos eficazes em pacientes com AVC do que na população só com osteoporose (27,31,72).

Não existe limitações ao número de novas fraturas, nem ao tipo, vertebral ou de quadril. Em consequência, não se examinou o impacto de que uma maior quantidade dessas fraturas teria no tratamento, assim como no excesso de morte.

7 RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

7.1 Teriparatida em homens

Consulta ao sítio eletrônico do NHS, em 05 de abril de 2024, identificou que a teriparatida é recomendada como alternativa de tratamento para a osteoporose secundária e prevenção de fraturas por fragilidade osteoporótica em homens (84) que não podem tomar alendronato e risedronato ou que têm contraindicação ou intolerância a eles, ou que tiveram “resposta insatisfatória”, definida quando um homem tem outra fratura por fragilidade apesar adesão total ao tratamento durante 1 ano e há evidência de declínio de DMO abaixo da linha de base pré-tratamento. Além disso, possui indicação naqueles indivíduos com 65 anos ou mais e tenham um escore T de $-4,0$ DP ou menos, ou um escore T de $-3,5$ DP ou menos, além de mais de duas fraturas, ou que tenham 55 anos de idade–64 anos e escore T de -4 DP ou inferior, além de mais de duas fraturas. Está contraindicada para homens com metástases ósseas; hiperparatireoidismo; doenças ósseas metabólicas; doença de Paget; hipercalcemia pré-existente; radioterapia prévia no esqueleto; malignidades esqueléticas; aumento da fosfatase alcalina. É financiada pelo *NHS England Specialized Commissioning*. Recomenda-se o biossimilar com menor custo de aquisição (84).

A *Pharmaceutical Management Agency* (PHARMAC), agência neozelandesa, possui uma recomendação quanto ao financiamento da teriparatida como tratamento de última linha para a osteoporose, sujeito aos critérios da Autoridade Especial, restringindo a sua utilização a pacientes com evidência de fraturas contínuas e/ou escore T <-3 , após terem tentado todos os tratamentos financiados para a osteoporose e apenas se fosse possível conseguir uma redução significativa dos preços (85).

The Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS) da Austrália incorporou a teriparatida (Terrosa[®]) para o tratamento de osteoporose grave em pacientes com risco alto de fratura e com um escore T <-3 ou menos. O paciente também deve ter tido duas ou mais fraturas devido a trauma mínimo e ter apresentado pelo menos uma nova fratura sintomática após pelo menos 12 meses de terapia contínua com um agente antirreabsortivo. Além disso, o tratamento com a teriparatida deve ser a única terapia subsidiada pela PBS para esta condição e não deve exceder um máximo de 18 meses. O paciente também não deve ter recebido tratamento com romosozumabe subsidiado por PBS, ou ter desenvolvido intolerância ao romosozumabe com gravidade que exija a suspensão permanente do tratamento nos primeiros 6 meses de terapia. O Preço Dispensado por Quantidade Máxima (DPMQ) é de \$176.83 e o valor de cobrança geral do paciente é de \$31.60 em dólares australianos (86).

A *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) recomendou, em julho de 2010, a não incorporação do Forteo[®] (87).

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

O informe de posicionamento terapêutico para a teriparatida junto a AEMPS indica seu uso para o tratamento de osteoporose em homens com aumento do risco de fratura (88).

A teriparatida para uso em pacientes com osteoporose estava em consulta pública junto a Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Excelencia Clínica (CONETEC) do governo argentino (89). A *Pharmaceuticals and Medical Devices Agency* (PMDA) do Japão não se posiciona quanto ao uso do medicamento em homens com alto risco de fratura (90).

7.2 Teriparatida para usuários de glicocorticóides

O *National Osteoporosis Guideline Group* (NOGG), acreditado do NICE, na Diretriz para o tratamento de osteoporose de 2021 (91) e no sumário de recomendações gerais para a doença (92), sugere que haja planejamento para prescrição de bifosfonatos orais por pelo menos 5 anos, ou bifosfonatos intravenosos por pelo menos 3 anos e depois reavaliar o risco de fratura em indivíduos em uso de glicocorticóides orais em altas doses ($\geq 7,5$ mg/dia de prednisolona ou equivalente durante 3 meses), ou ter uma fratura adicional por fragilidade durante tratamento da osteoporose. Em pacientes de menor risco, uma pausa temporária no tratamento de 18 a 36 meses pode ser considerada após 5 anos de bifosfonato oral ou 3 anos de bifosfonato intravenoso. O NOGG indica terapia antirreabsortiva com bifosfonatos orais (alendronato ou risedronato) ou intravenosos (zoledronato) e, naqueles pacientes com risco muito alto de fratura vertebral, sugere encaminhamento para consideração de tratamento anabólico. O denosumabe aparece como uma opção alternativa de tratamento (91,92). Não se encontrou nada relacionado ao uso da teriparatida em pacientes em uso de GC no sítio do NICE.

A *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) recomendou, em julho de 2009, a não incorporação do Forteo® para pessoas em uso de GC(93).

O informe de posicionamento terapêutico para a teriparatida junto a AEMPS e a PMDA indicam seu uso para o tratamento de osteoporose associada a terapia sistêmica com GC, em homens e mulheres com incremento de risco de fratura (88,90).

7.3 Teriparatida para pacientes cardíacos (IAM e AVC prévios)

Não foi encontrado informe de posicionamento terapêutico para a teriparatida no tratamento de indivíduos com AVC ou IAM prévios, na PMDA.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esse relatório teve por objetivo analisar o custo-efetividade e o impacto orçamentário da teriparatida nas populações estudadas, comparando-a com o alendronato e risedronato.

Em todas as avaliações, na população mais idosa acima de 70 anos, a teriparatida mostrou-se menos custo-efetiva sendo dominada pelos outros dois medicamentos. O melhor resultado foi para os pacientes usando doses altas de GC, a pior condição foi para pacientes com AVC com uma RCEI com valores muito superiores ao limiar de disposição a pagar.

O impacto orçamentário em cinco anos, dependendo do *market share*, foi de 117 milhões para a população masculina, 17 milhões para pacientes usando GC, 9,3 milhões com AVC e 10,3 milhões com IAM. O uso integral da teriparatida elevaria esse gasto para 187 milhões, 71 milhões, 37 milhões e 41 milhões, respectivamente. Deve-se observar que nesses valores pode haver dupla contagem, uma vez que as estimativas feitas para os homens não excluiu as comorbidades.

9 Recomendação Preliminar da Conitec

Embora a teriparatida só se mostre custo-efetiva para pacientes usando glicocorticóides e não haja economia de recursos, a Conitec, em sua 129ª reunião ordinária, realizada no dia 8 de maio de 2024, deliberou que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar de todos os membros do plenário favorável à restrição do uso da teriparatida para o tratamento no SUS da osteoporose em falha terapêutica para: (a) homens; (b) pacientes com osteoporose severa por uso de glicocorticoides (GC); (c) pacientes com acidente vascular cerebral (AVC); e d) pacientes com infarto agudo do miocárdio (IAM) no ano anterior.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

10 REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência TI e IE em SD de G e I de T e I em SCG de G de T em SC de M e A de T em S. Relatório de Recomendação 742. Denosumabe e teriparatida para o tratamento indivíduos com osteoporose grave e falha terapêutica aos medicamentos disponíveis no Sistema Único de Saúde. 2022 jun.
2. Brasil. Ministério de Saúde. Secretaria de Ciência TI e C da S. Nota técnica 884/2023-CGCEAF/DAF/SECITCS/MS.
3. Eli Lilly do Brasil. Proposta Comercial para fornecimento do medicamento Teriparatida 250 mcg/ml - Processo N° 25000.034620/2023-78. São Paulo; 2023.
4. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde - SCTIE. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS. Coordenação Geral de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas - CGPCDT. Relatório de Recomendação. Osteoporose. [Internet]. Disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>
5. Rocha VM, Gaspar HA, Oliveira CF de. Fracture risk assessment in home care patients using the FRAX® tool. Einstein (Sao Paulo). 6 de setembro de 2018;16(3):eAO4236.
6. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Informe de Posicionamiento Terapéutico de romosozumab (Evenity®) en osteoporosis grave en mujeres posmenopáusicas con alto riesgo de fracturas [Internet]. Madrid; 2022 out [citado 25 de novembro de 2023]. Disponível em: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2022/IPT_05-2022-romosozumab.pdf
7. De M, Pinheiro M. Mortalidade após Fratura por Osteoporose. Arq Bras Endocrinol Metabo; 2008 jul 22.
8. Radominski SC, Bernardo W, Paula AP de, Albergaria BH, Moreira C, Fernandes CE, et al. Diretrizes brasileiras para o diagnóstico e tratamento da osteoporose em mulheres na pós-menopausa. Rev Bras Reumatol. 2017;57:452–66.
9. Beudart C, Demonceau C, Sabico S, Veronese N, Cooper C, Harvey N, et al. Efficacy of osteoporosis pharmacological treatments in men: a systematic review and meta-analysis. Vol. 35, Aging Clinical and Experimental Research. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2023. p. 1789–806.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

10. Kanis JA, Odén A, McCloskey E V., Johansson H, Wahl DA, Cooper C. A systematic review of hip fracture incidence and probability of fracture worldwide. Vol. 23, Osteoporosis International. 2012. p. 2239–56.
11. Moraes LFS, da Silva EN, Silva DAS, de Paula PA. Expenditures on the treatment of osteoporosis in the elderly in Brazil (2008 – 2010): Analysis of associated factors. Revista Brasileira de Epidemiologia. 1º de julho de 2014;17(3):719–34.
12. Martini LA, de Moura EC, dos Santos LC, Malta DC, Pinheiro M de M. Prevalência de diagnóstico auto-referido de osteoporose, Brasil, 2006. Rev Saúde Pública [Internet]. 2009;43(2):107–16. Disponível em: http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/projecao_da_populacao/2008/default.shtm
13. Pinheiro MM, Ciconelli RM, De O Jacques N, Genaro PS, Martini LA, Ferraz MB. O impacto da osteoporose no Brasil: dados regionais das fraturas em homens e mulheres adultos - The Brazilian Osteoporosis Study (BRAZOS). Rev Bras Reumatol [Internet]. 2010 [citado 29 de novembro de 2023];50(2):113–40. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbr/a/XLbB8vtvF4P5nwZWpPGTbsL/>
14. Cummings SR, Melton LJ. Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. The Lancet. 18 de maio de 2002;359(9319):1761–7.
15. Loures MAR, Zerbini CAF, Danowski JS, Pereira RMR, Moreira C, Paula AP de, et al. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Reumatologia para diagnóstico e tratamento da osteoporose em homens. Vol. 57, Revista Brasileira de Reumatologia. Elsevier Editora Ltda; 2017. p. 497–514.
16. Gullberg B, Johnell O, Kanis JA. World-wide Projections for Hip Fracture. Osteoporosis International [Internet]. setembro de 1997;7(5):407–13. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/PL00004148>
17. Compston J. Glucocorticoid-induced osteoporosis: an update. Vol. 61, Endocrine. Humana Press Inc.; 2018. p. 7–16.
18. Van Staa TP, Leufkens HGM, Abenhaim L, Zhang B, Cooper C. Use of oral corticosteroids and risk of fractures. Journal of Bone and Mineral Research. 2000;15(6):993–1000.
19. Maria R, Pereira R, Freire De Carvalho J, Paula AP, Zerbini C, Domiciano DS, et al. Diretrizes para prevenção e tratamento da osteoporose induzida por glicocorticoide. Vol. 52, Rev Bras Reumatol. 2012.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

20. Weinstein RS. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis and Osteonecrosis. Vol. 41, Endocrinology and Metabolism Clinics of North America. 2012. p. 595–611.
21. Staa TP van, Staa TP van, Staa TP van, Leufkens HGM, Cooper C. The Epidemiology of Corticosteroid-Induced Osteoporosis: a Meta-analysis. Osteoporosis International [Internet]. 1º de outubro de 2002;13(10):777–87. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/s001980200108>
22. Borba VZC, Lazaretti-Castro M. Osteoporose induzida por glicocorticóide. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia [Internet]. dezembro de 1999;43(6):452–6. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27301999000600011&lng=pt&tlng=pt
23. Beukelman T, Saag KG, Curtis JR, Kilgore ML, Pisu M. Cost-effectiveness of multifaceted evidence implementation programs for the prevention of glucocorticoid-induced osteoporosis. Osteoporosis International. setembro de 2010;21(9):1573–84.
24. Humphrey MB, Russell L, Danila MI, Fink HA, Guyatt G, Cannon M, et al. 2022 American College of Rheumatology Guideline for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. Arthritis and Rheumatology. 1º de dezembro de 2023;75(12):2088–102.
25. CADTH. CADTH PROJECT PROTOCOL Drugs for Osteoporosis - Project Protocol. 2019 [citado 18 de março de 2024]; Disponível em: www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/cdr-pdf/he0023-drugs-for-osteoporosis-protocol.pdf
26. Kanis J, Oden A, Johnell O. Acute and Long-Term Increase in Fracture Risk After Hospitalization for Stroke. Stroke [Internet]. março de 2001;32(3):702–6. Disponível em: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.STR.32.3.702>
27. Ramnemark A, Nyberg L, Borssén B, Olsson T, Gustafson Y. Fractures after Stroke. Osteoporosis International [Internet]. 1º de fevereiro de 1998;8(1):92–5. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/s001980050053>
28. Mulley G, J ESPLEYt MB MA. Hip fracture after hemiplegia [Internet]. Vol. 55, Postgraduate Medical Journal. 1979. Disponível em: <https://academic.oup.com/pmj/article/55/642/264/7063318>
29. Alfred-Rennert, Poppingher, Pillar T. Hip fracture in stroke patients: Epidemiology and rehabilitation. Acta Orthop Scand [Internet]. 8 de janeiro de 1985;56(3):226–7. Disponível em: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/17453678508993000>

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

30. Chiu KY, Pun WK, Luk KDK, Chow SP. A prospective study on hip fractures in patients with previous cerebrovascular accidents. *Injury*. 1º de janeiro de 1992;23(5):297–9.
31. Dennis MS, Lo KM, McDowall M, West T. Fractures After Stroke. *Stroke* [Internet]. março de 2002;33(3):728–34. Disponível em: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/hs0302.103621>
32. Chiang CH, Liu CJ, Chen PJ, Huang CC, Hsu CY, Chen ZY, et al. Hip fracture and risk of acute myocardial infarction: A nationwide study. *Journal of Bone and Mineral Research*. fevereiro de 2013;28(2):404–11.
33. Gerber Y, Melton LJ, Weston SA, Roger VL. Association between myocardial infarction and fractures: An emerging phenomenon. *Circulation*. 19 de julho de 2011;124(3):297–303.
34. Pedersen AB, Ehrenstein V, Szépligeti SK, Sørensen HT. Hip Fracture, Comorbidity, and the Risk of Myocardial Infarction and Stroke: A Danish Nationwide Cohort Study, 1995–2015. *Journal of Bone and Mineral Research*. 1º de dezembro de 2017;32(12):2339–46.
35. Bouxsein ML, Eastell R, Lui LY, Wu LA, de Papp AE, Grauer A, et al. Change in Bone Density and Reduction in Fracture Risk: A Meta-Regression of Published Trials. *Journal of Bone and Mineral Research*. 1º de abril de 2019;34(4):632–42.
36. Loures MAR, Zerbini CAF, Danowski JS, Pereira RMR, Moreira C, Paula AP de, et al. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Reumatologia para diagnóstico e tratamento da osteoporose em homens. Vol. 57, *Revista Brasileira de Reumatologia*. Elsevier Editora Ltda; 2017. p. 497–514.
37. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. Relatório de Recomendação 742. Denosumabe e teriparatida para o tratamento indivíduos com osteoporose grave e falha terapêutica aos medicamentos disponíveis no Sistema Único de Saúde. 2022.
38. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias - CONITEC. Ranelato de estrôncio no tratamento da osteoporose pós-menopausa Agosto de 2013 [Internet]. 2013. Disponível em: www.saude.gov.br/sctie
39. Humphrey MB, Russell L, Danila MI, Fink HA, Guyatt G, Cannon M, et al. 2022 American College of Rheumatology Guideline for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Arthritis and Rheumatology*. 1º de dezembro de 2023;75(12):2088–102.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

40. Forsteo | European Medicines Agency [Internet]. [citado 21 de fevereiro de 2024]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/forsteo#ema-inpage-item-overview>
41. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Consultas [Internet]. [citado 17 de janeiro de 2024]. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/ensaiosclinicos/c/?cid10=D50&fasesEstudo=3,4,12,10>
42. Eli Lilly Ltda. FORTÉO \square Colter Pen Solução-250 mcg/mL Refil de 2,4 mL.
43. Eli Lilly do Brasil. Proposta Comercial para fornecimento do medicamento Teriparatida 250 mcg/ml - Processo N^o 25000.034620/2023-78. São Paulo; 2023.
44. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). listas de preços de Medicamentos publicada em 09/11/2023 [Internet]. [citado 4 de janeiro de 2024]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos>
45. Brasil. Ministério da Saúde. Banco de Preços em Saúde (BPS) [Internet]. [citado 4 de janeiro de 2024]. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/aceso-a-informacao/banco-de-precos>
46. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas : Diretriz de Avaliação Econômica. 2^o. Brasília – DF.; 2014. 132 p.
47. Salari N, Ghasemi H, Mohammadi L, Behzadi M hasan, Rabieenia E, Shohaimi S, et al. The global prevalence of osteoporosis in the world: a comprehensive systematic review and meta-analysis. Vol. 16, Journal of Orthopaedic Surgery and Research. BioMed Central Ltd; 2021.
48. Johnell O, Cooper C, Cummings S, Slemenda C, Seeman E. The socioeconomic burden of fractures: Today and in the 21st century. Am J Med. 18 de agosto de 1997;103(2):S20–6.
49. Brasil. Ministério da Saúde. PORTARIA N^o 224, DE 26 DE MARÇO DE 2014 Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Osteoporose. Diário Oficial de União Brasil: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2014/prt0224_26_03_2014.html; 214DC.
50. Kanis JA, Brazier JE, Stevenson M, Calvert NW, Jones ML. Treatment of established osteoporosis: a systematic review and cost-utility analysis. Health Technol Assess (Rockv) [Internet]. 20 de fevereiro de 2003 [citado 12 de abril de 2024];6(29). Disponível em: www.hta.ac.uk/htacd.htm

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

51. Davis S, Simpson E, Hamilton J, James MMS, Rawdin A, Wong R, et al. Denosumab, raloxifene, romosozumab and teriparatide to prevent osteoporotic fragility fractures: A systematic review and economic evaluation. Vol. 24, Health Technology Assessment. NIHR Journals Library; 2020. p. v–313.
52. MacLean C, Newberry S, Maglione M, McMahon M, Ranganath V, Suttorp M, et al. Systematic Review: Comparative Effectiveness of Treatments to Prevent Fractures in Men and Women with Low Bone Density or Osteoporosis [Internet]. 2008. Disponível em: www.annals.org
53. Van Staa TP, Kanis JA, Geusens P, Boonen A, Leufkens HGM, Cooper C. The cost-effectiveness of bisphosphonates in postmenopausal women based on individual long-term fracture risks. Value in Health. 2007;10(5):348–57.
54. Davis S, James MMS, Sanderson J, Stevens J, Goka E, Rawdin A, et al. A systematic review and economic evaluation of bisphosphonates for the prevention of fragility fractures. Health Technol Assess (Rockv). 1º de novembro de 2016;20(78):i–312.
55. Li N, Beaudart C, Cauley JA, Ing SW, Lane NE, Reginster JY, et al. Cost Effectiveness Analyses of Interventions for Osteoporosis in Men: A Systematic Literature Review. Vol. 41, Pharmacoeconomics. Adis; 2023. p. 363–91.
56. Kanis JA, Stevenson M, McCloskey E V, Davis S, Lloyd-Jones M. Glucocorticoid-induced osteoporosis: a systematic review and cost-utility analysis HTA Health Technology Assessment NHS R&D HTA Programme www.hta.ac.uk. Health Technol Assess (Rockv) [Internet]. 2007;11(7). Disponível em: <http://www.hta.ac.uk>
57. Brasil. Ministério da Saúde. 2021 [citado 17 de dezembro de 2021]. Ministério da Saúde - DATASUS. SIGTAP - Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS. Disponível em: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/procedimento/publicados/consultar>
58. Farmoquímica S/A. Alendil_AR040820_Bula Paciente. [citado 13 de abril de 2024]; Disponível em: <https://www.saudedireta.com.br/catinc/drugs/bulas/alendil.pdf>
59. Brasil. Ministério da Saúde. Banco de Preços em Saúde (BPS) [Internet]. [citado 4 de janeiro de 2024]. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/acao-a-informacao/banco-de-precos>
60. Farma Vision Imp. e Exp. de Medicamentos LTDA. ACTONEL (Bula do Médico) [Internet]. [citado 13 de abril de 2024]. Disponível em: https://bula.gratis/farma_vision_importacao_e_exportacao_de_medicamentos ltda/1/actonel/profissional

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

61. DATASUS - Departamento de Informática do SUS. Informações de saúde (TABNET) [Internet]. [citado 13 de abril de 2024]. Disponível em: <https://datasus.saude.gov.br/home/tabnet/>
62. Svedbom A, Borgstöm F, Hernlund E, Ström O, Alekna V, Bianchi ML, et al. Quality of life for up to 18 months after low-energy hip, vertebral, and distal forearm fractures-results from the ICUROS. *Osteoporos Int* [Internet]. 1º de março de 2018 [citado 13 de abril de 2024];29(3):557–66. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29230511/>
63. Hiligsmann M, Ethgen O, Richy F, Reginster JY. Utility values associated with osteoporotic fracture: A systematic review of the literature. *Calcif Tissue Int*. 2008;82(4):288–92.
64. Butsing N, Tipayamongkholgul M, Wang J Der, Ratanakorn D. Combined quality of life and survival for estimation of long-term health outcome of patients with stroke. *Health Qual Life Outcomes*. 1º de dezembro de 2022;20(1).
65. Tengs TO, Yu M, Luistro E. Health-Related Quality of Life After Stroke A Comprehensive Review [Internet]. 2001. Disponível em: <http://ahajournals.org>
66. Betts MB, Rane P, Bergrath E, Chitnis M, Bhutani MK, Gulea C, et al. Utility value estimates in cardiovascular disease and the effect of changing elicitation methods: A systematic literature review. Vol. 18, *Health and Quality of Life Outcomes*. BioMed Central Ltd; 2020.
67. Kendler DL, Marin F, Zerbini CAF, Russo LA, Greenspan SL, Zikan V, et al. Effects of teriparatide and risedronate on new fractures in post-menopausal women with severe osteoporosis (VERO): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. *The Lancet* [Internet]. 20 de janeiro de 2018 [citado 12 de abril de 2024];391(10117):230–40. Disponível em: <http://www.thelancet.com/article/S0140673617321372/fulltext>
68. Geusens P, Marin F, Kendler DL, Russo LA, Zerbini CAF, Minisola S, et al. Effects of Teriparatide Compared with Risedronate on the Risk of Fractures in Subgroups of Postmenopausal Women with Severe Osteoporosis: The VERO Trial. *Journal of Bone and Mineral Research* [Internet]. 1º de maio de 2018 [citado 12 de abril de 2024];33(5):783–94. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jbmr.3384>
69. Panico A, Lupoli GA, Marciello F, Lupoli R, Cacciapuoti M, Martinelli A, et al. Teriparatide vs. Alendronate as a treatment for osteoporosis: Changes in biochemical markers of bone turnover, BMD and quality of life. *Med Sci Monit* [Internet]. 2011 [citado 13 de abril de 2024];17(8):CR442. Disponível em: [/pmc/articles/PMC3539612/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21411112/)

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

70. Caggiari G, Leali PT, Mosele GR, Puddu L, Badessi F, Doria C. Safety and effectiveness of teriparatide vs alendronate in postmenopausal osteoporosis: a prospective non randomized clinical study. *Clinical Cases in Mineral and Bone Metabolism* [Internet]. 1º de maio de 2016 [citado 13 de abril de 2024];13(3):200. Disponível em: [/pmc/articles/PMC5318172/](http://pmc/articles/PMC5318172/)
71. Agência IBGE notícias. PIB cresce 2,9% em 2023 e fecha o ano em R\$ 10,9 trilhões [Internet]. 2024 [citado 28 de abril de 2024]. Disponível em: <https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/agencia-sala-de-imprensa/2013-agencia-de-noticias/releases/39303-pib-cresce-2-9-em-2023-e-fecha-o-ano-em-r-10-9-trilhoes>
72. Kanis J, Oden A, Johnell O. Acute and Long-Term Increase in Fracture Risk After Hospitalization for Stroke [Internet]. 2001. Disponível em: <http://ahajournals.org>
73. Chiu' KY, Pur WK, Lukl KDK, Chow' SP. A prospective study on hip fractures in patients with previous cerebrovascular accidents. *Injury*. 1992.
74. Dennis MS, Lo ; K M, Mcdowall ; M, West ; T. Fractures After Stroke Frequency, Types, and Associations [Internet]. 2002. Disponível em: <http://ahajournals.org>
75. Gerber Y, Melton LJ, Weston SA, Roger VL. Association between myocardial infarction and fractures: An emerging phenomenon. *Circulation*. 19 de julho de 2011;124(3):297–303.
76. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretriz Metodológica: Análise de Impacto Orçamentário Manual para o Sistema de Saúde do Brasil [Internet]. 2012 [citado 13 de abril de 2024]. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/artigos_publicacoes/diretrizes/diretrizes_metodologicas_analise_impacto-1.pdf/view
77. IBGE. Projeções da População [Internet]. 2024 [citado 13 de abril de 2024]. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9109-projecao-da-populacao.html>
78. Salari N, Ghasemi H, Mohammadi L, Behzadi M hasan, Rabieenia E, Shohaimi S, et al. The global prevalence of osteoporosis in the world: a comprehensive systematic review and meta-analysis. Vol. 16, *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*. BioMed Central Ltd; 2021.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

79. Kanis JA, Johansson H, Oden A, Johnell O, De Laet C, Joseph Melton L, et al. A meta-analysis of prior corticosteroid use and fracture risk. *J Bone Miner Res* [Internet]. 2004 [citado 14 de abril de 2024];19(6):893–9. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15125788/>
80. IHME. Institute for Health Metrics and Evaluation. Global Burden of Disease (GBD 2019) [Internet]. 2019 [citado 8 de maio de 2020]. Disponível em: <https://www.healthdata.org/gbd/2019>
81. de Oliveira GMM, Brant LCC, Polanczyk CA, Malta DC, Biolo A, Nascimento BR, et al. Cardiovascular Statistics - Brazil 2021. *Arq Bras Cardiol*. 2022;118(1):115.
82. Gerber Y, Melton LJ, Weston SA, Roger VL. Association between myocardial infarction and fractures: An emerging phenomenon. *Circulation*. 19 de julho de 2011;124(3):297–303.
83. Pedersen AB, Ehrenstein V, Szépligeti SK, Sørensen HT. Hip Fracture, Comorbidity, and the Risk of Myocardial Infarction and Stroke: A Danish Nationwide Cohort Study, 1995–2015. *Journal of Bone and Mineral Research*. 1º de dezembro de 2017;32(12):2339–46.
84. NHS England. Interim Clinical Commissioning Policy Statement: Teriparatide for Osteoporosis in Men (Adults) [Internet]. 2021 [citado 4 de abril de 2024]. Disponível em: <https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2021/01/1804-teriparatide-policy-201101P-Final-.pdf>
85. PHARMAC New Zealand. PTAC and Osteoporosis Subcommittee minutes for teriparatide (parathyroid hormone) [Internet]. 2001 [citado 21 de fevereiro de 2024]. Disponível em: <https://pharmac.govt.nz/assets/Uploads/PTAC-and-Osteoporosis-Subcommittee-minutes-for-teriparatide-parathyroid-hormone.pdf>
86. Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS). Teriparatide [Internet]. [citado 21 de fevereiro de 2024]. Disponível em: <https://www.pbs.gov.au/medicine/item/12670W>
87. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Common Drug Review CEDAC FINAL RECOMMENDATION [Internet]. 2010 [citado 4 de abril de 2024]. Disponível em: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_Forteo-ACP_March-17-2010.pdf
88. Agência Espanhola de Medicamentos y Productos Sanitários. BOLETÍN MENSUAL DE LA AEMPS SOBRE MEDICAMENTOS DE USO HUMANO [Internet]. 2020. Disponível em: <https://www.aemps.gob.es>

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

89. Ministerio de Salud. Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Excelencia Clínica. Consultas públicas vigentes [Internet]. [citado 21 de fevereiro de 2024]. Disponível em: <https://www.argentina.gob.ar/salud/conetec/consultas-publicas-vigentes>
90. Pharmaceuticals and Medical Devices Agency [Internet]. [citado 21 de fevereiro de 2024]. Disponível em: <https://www.pmda.go.jp/english/index.html>
91. National Osteoporosis Guideline Group (NOGG). NOGG-Guideline-2021-g [Internet]. 2021 [citado 4 de abril de 2024]. Disponível em: <https://www.nogg.org.uk/full-guideline/section-6-pharmacological-treatment-options>
92. National Osteoporosis Guideline Group (NOGG). Summary of main recommendations [Internet]. 2021 [citado 4 de abril de 2024]. Disponível em: <https://www.nogg.org.uk/full-guideline/section-6-pharmacological-treatment-options>
93. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Common Drug Review. CEDAC final recommendation on reconsideration and reasons for recommendation [Internet]. 2009 [citado 4 de abril de 2024]. Disponível em: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_Forteo_SIO_July%2023_2009.pdf

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Anexo 1 Análise de Sensibilidade - Homens com Osteoporose grave e Falha terapêutica

Análise Determinística Univariada

Diagrama de tornado – Homens 50 anos

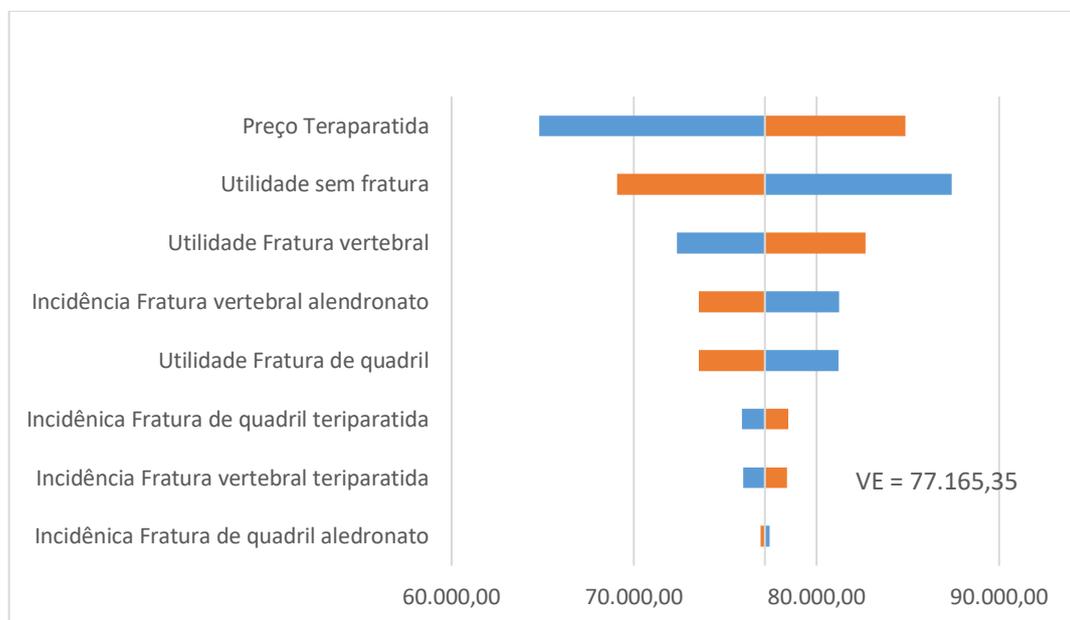
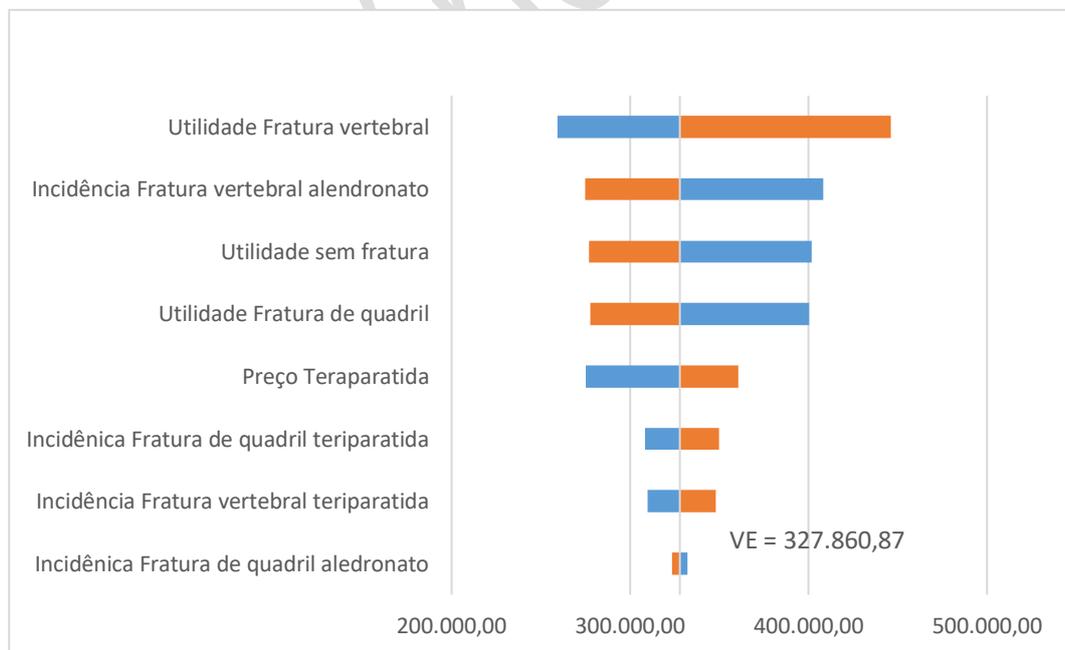
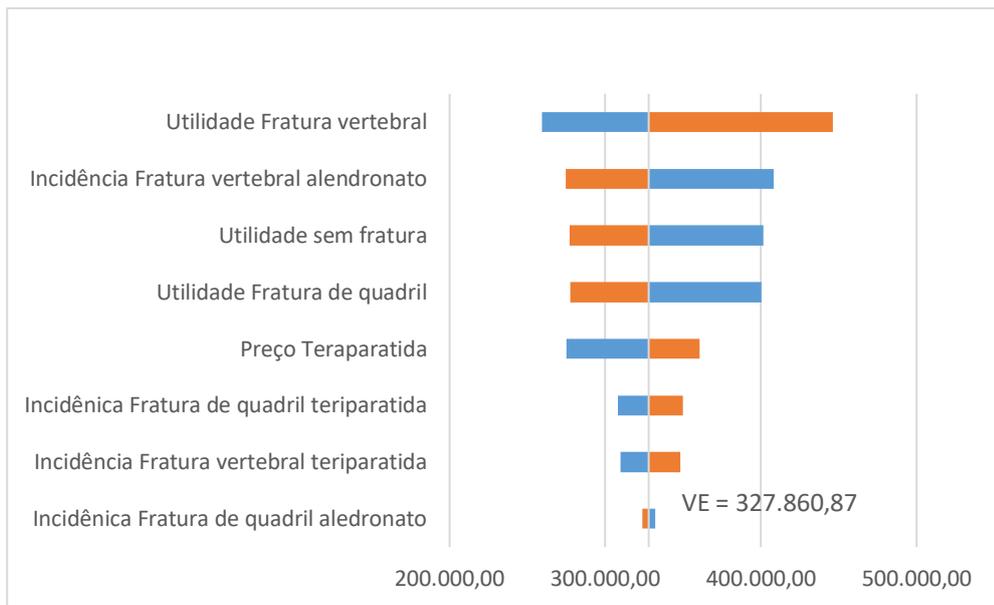


Diagrama de tornado – Homens 60 anos



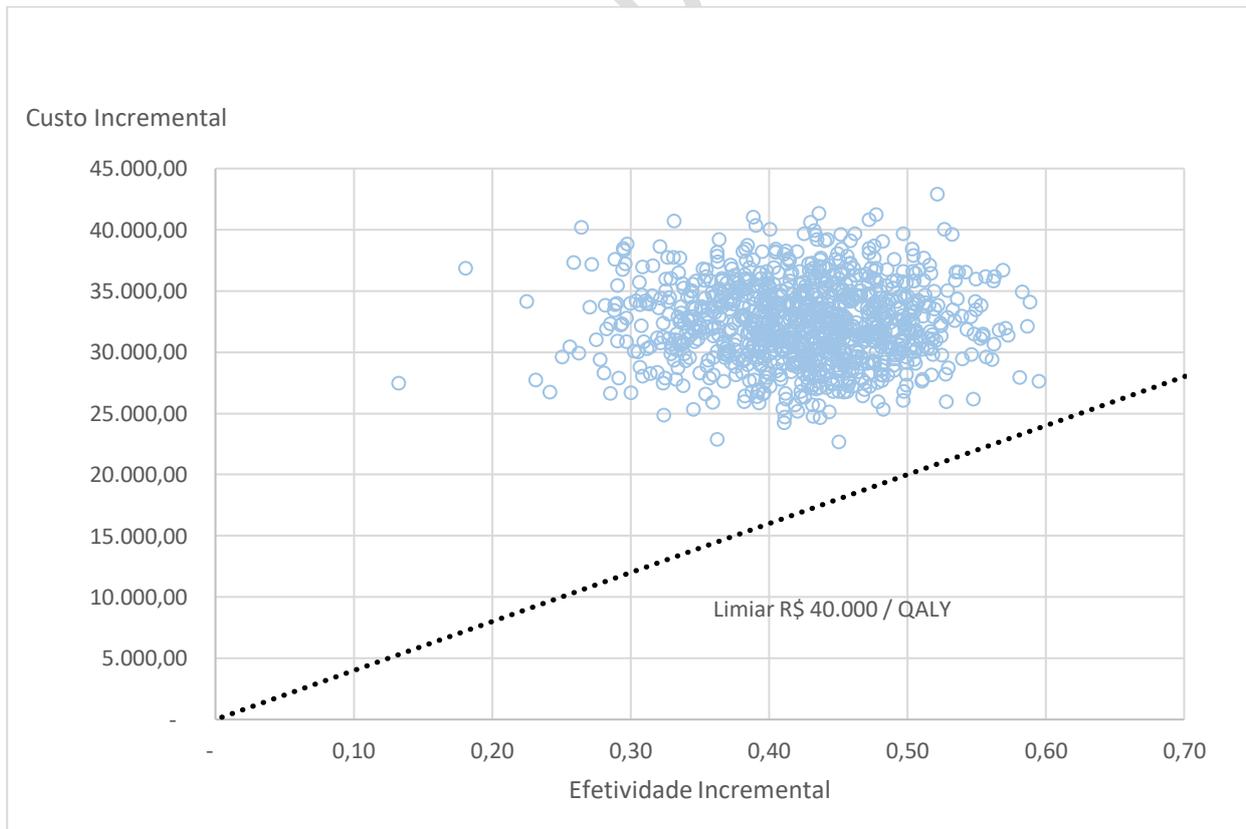
Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Diagrama de tornado – Homens 70 anos



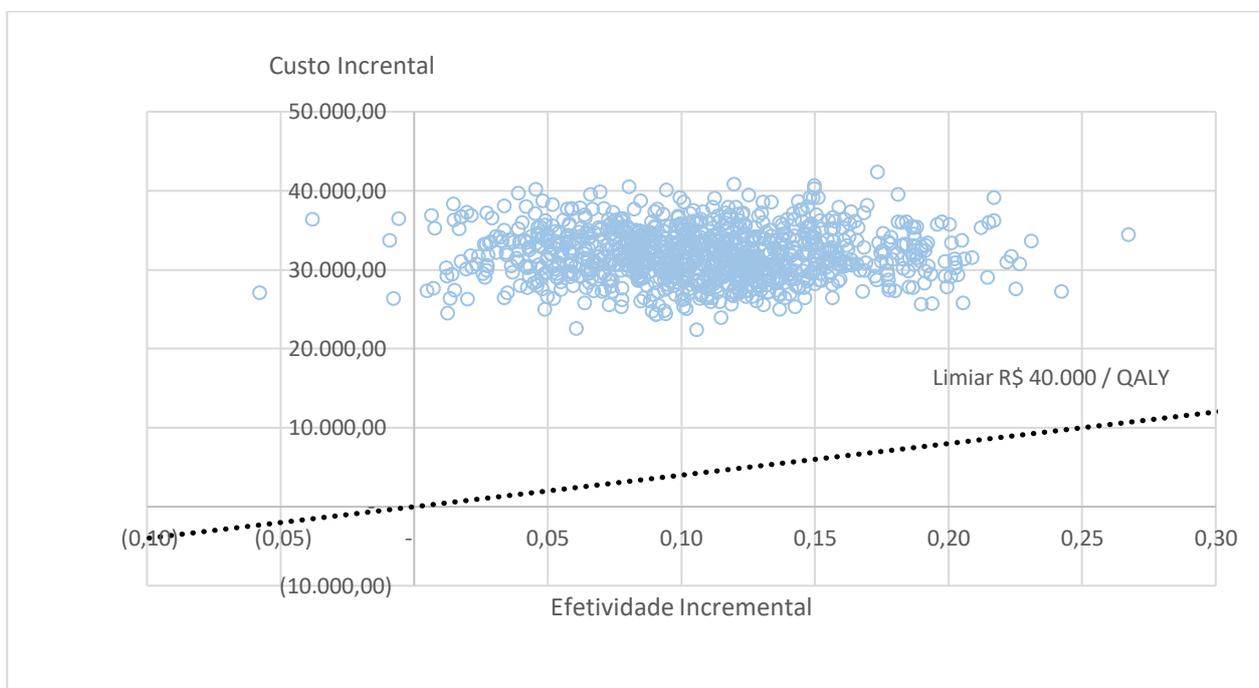
Análise Probabilística

Homens 50 anos



Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

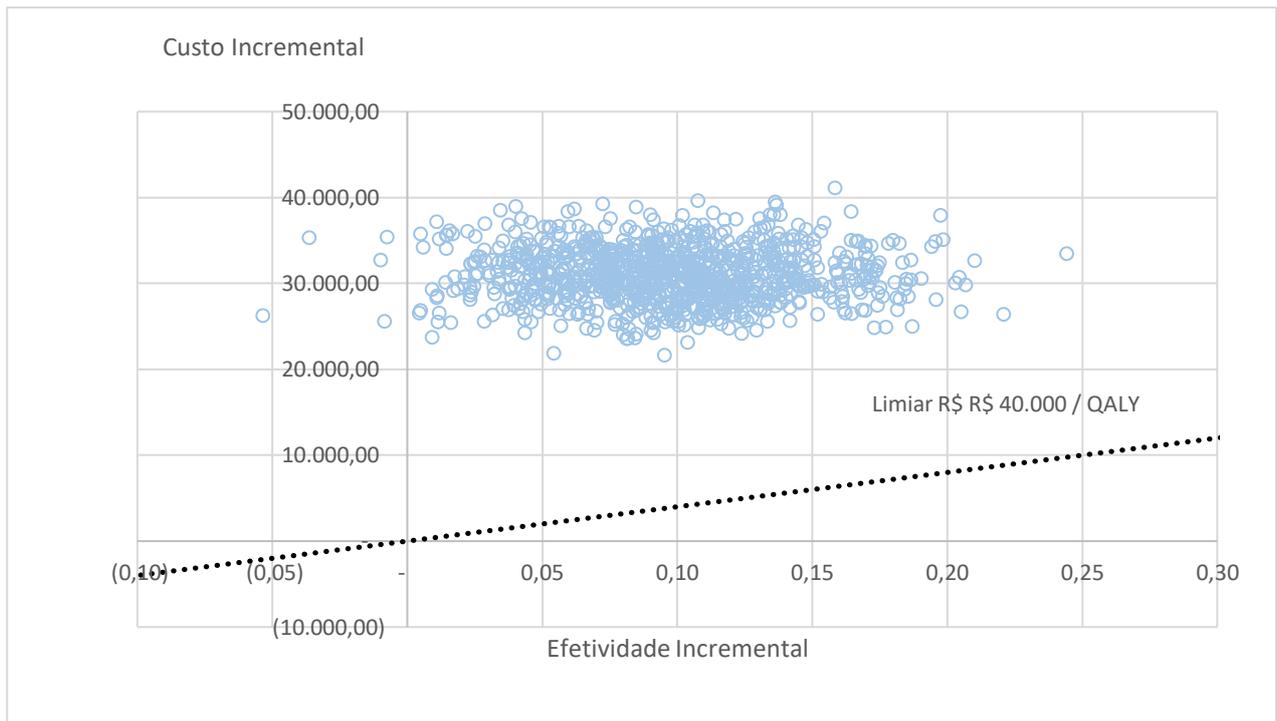
Homens 60 anos



Homens 70 anos

Relatório

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública



Relatório preliminar

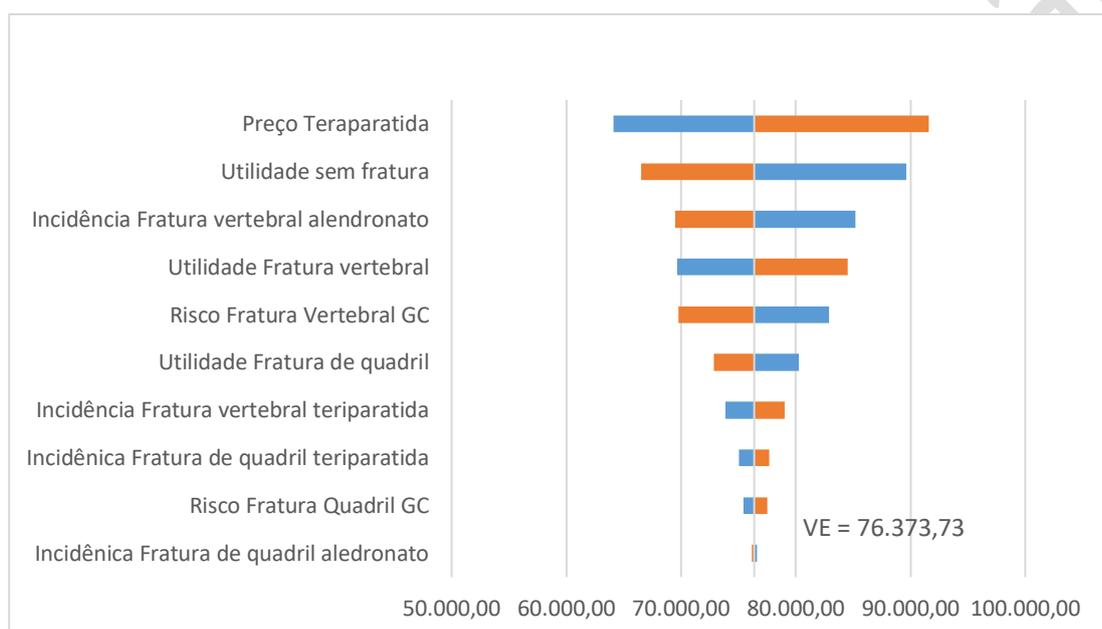
Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Anexo 2 Pacientes com Osteoporose grave e Falha terapêutica utilizando Glicocorticóides

Homens.

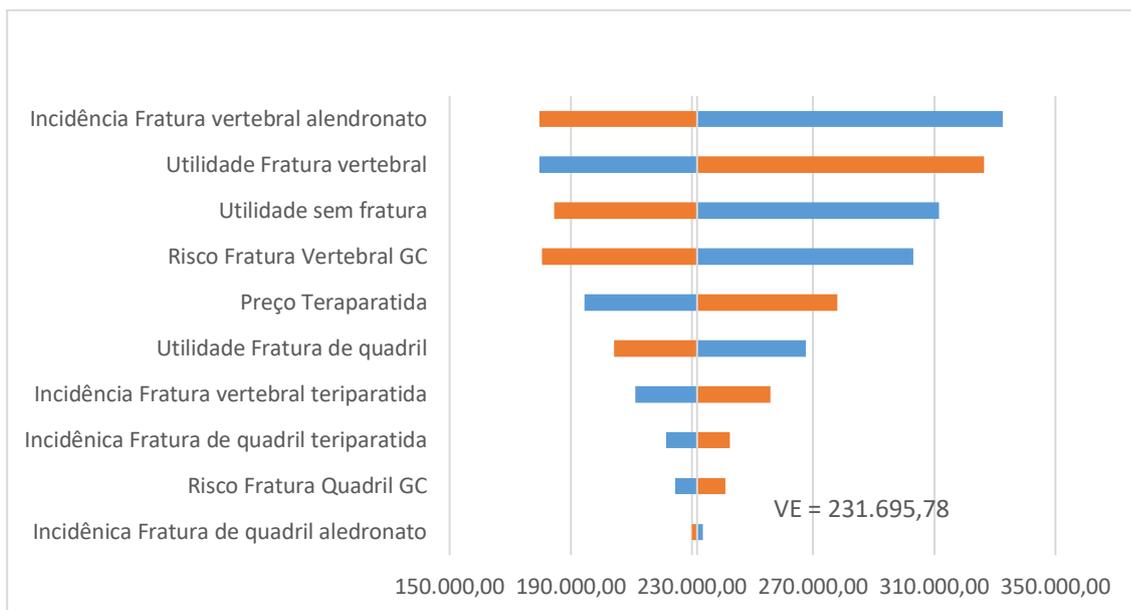
Análise Determinística Univariada

Diagrama de tornado – Homens 50 anos usando dose baixa de glicocorticoides



Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

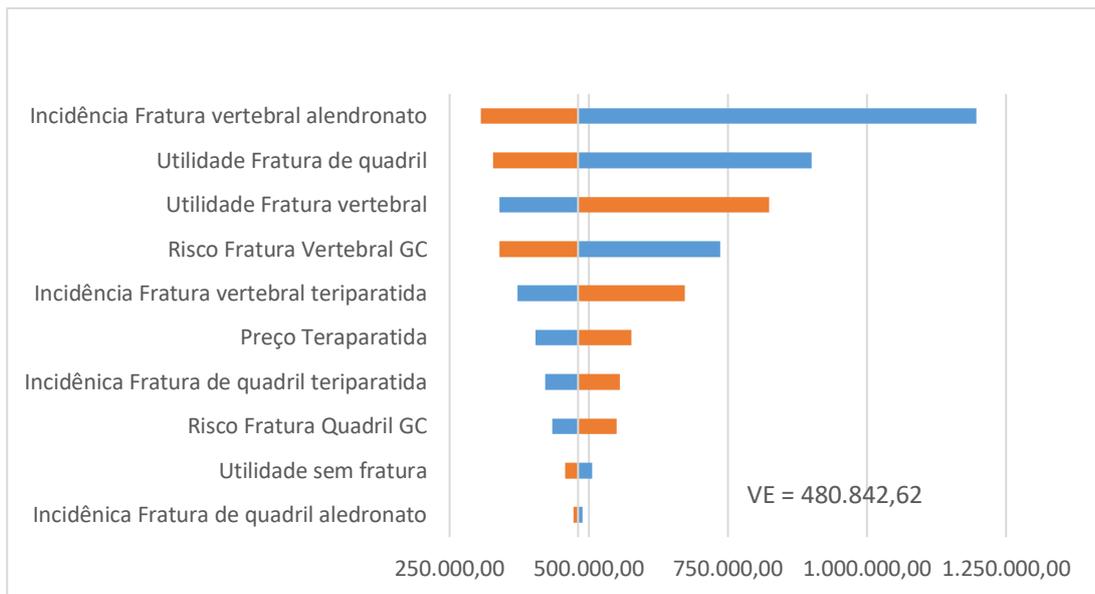
Diagrama de tornado – Homens 60 anos usando dose baixa de glicocorticoides



Relatório preliminar

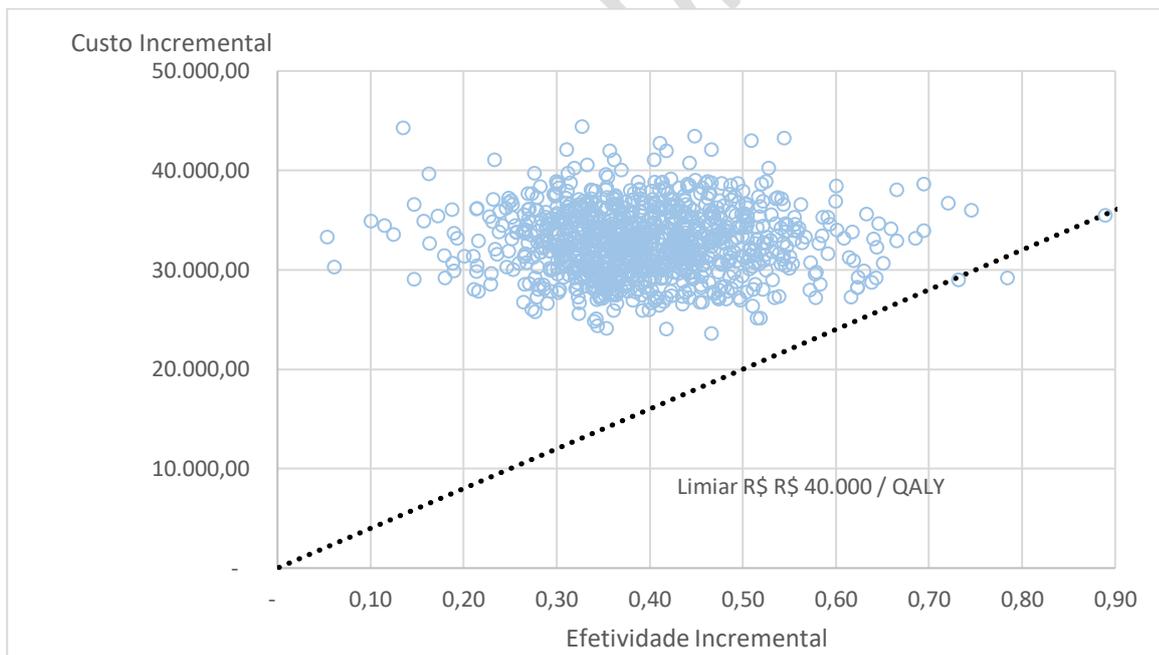
Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Diagrama de tornado – Homens 70 anos usando dose baixa de glicocorticoides



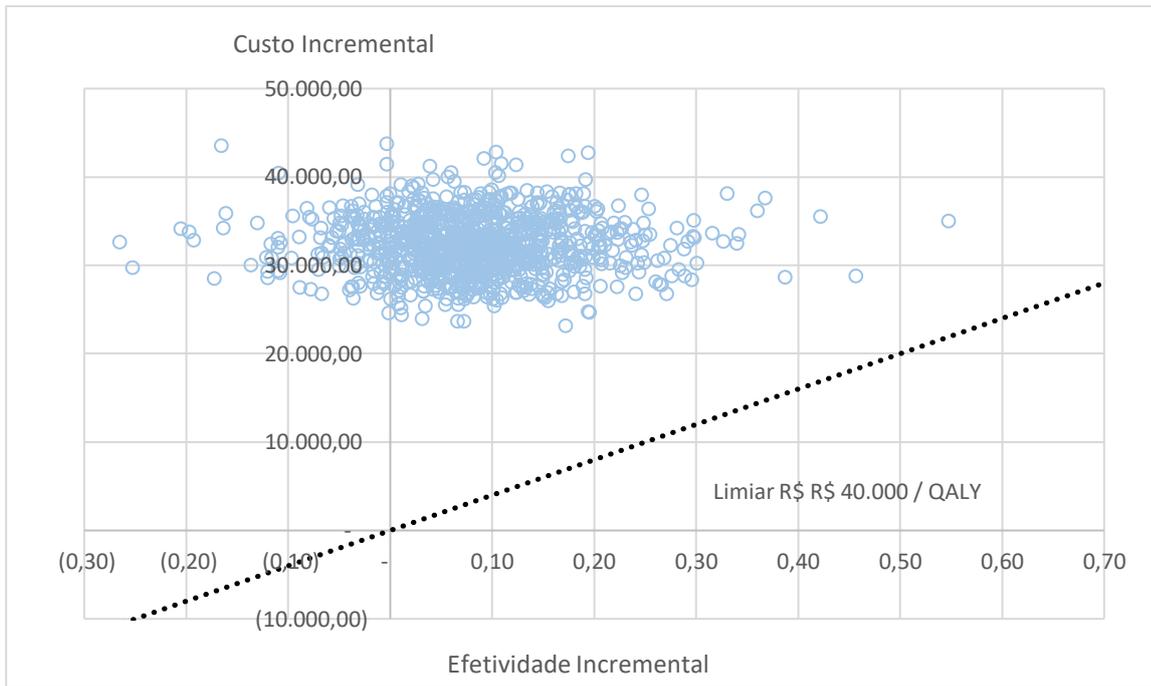
Análise Probabilística

Homens 50 anos -dose baixa

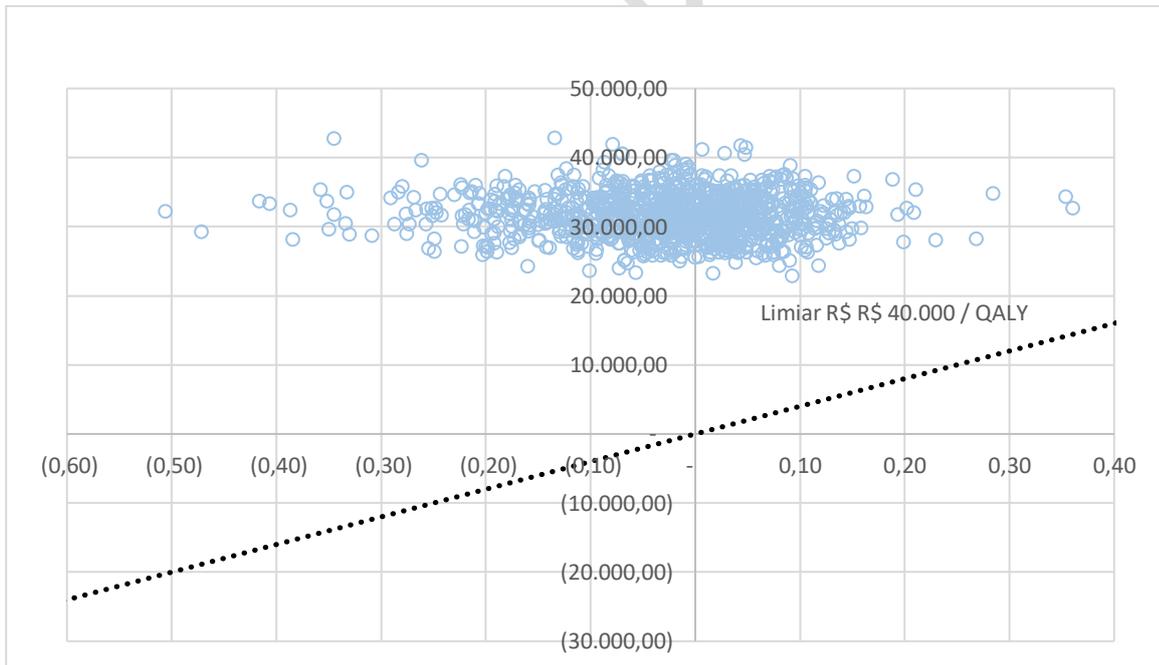


Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Homens 60 anos -dose baixa



Homens 70 anos -dose baixa



Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Análise Determinística Univariada

Diagrama de tornado – Homens 50 anos usando dose média de glicocorticoides

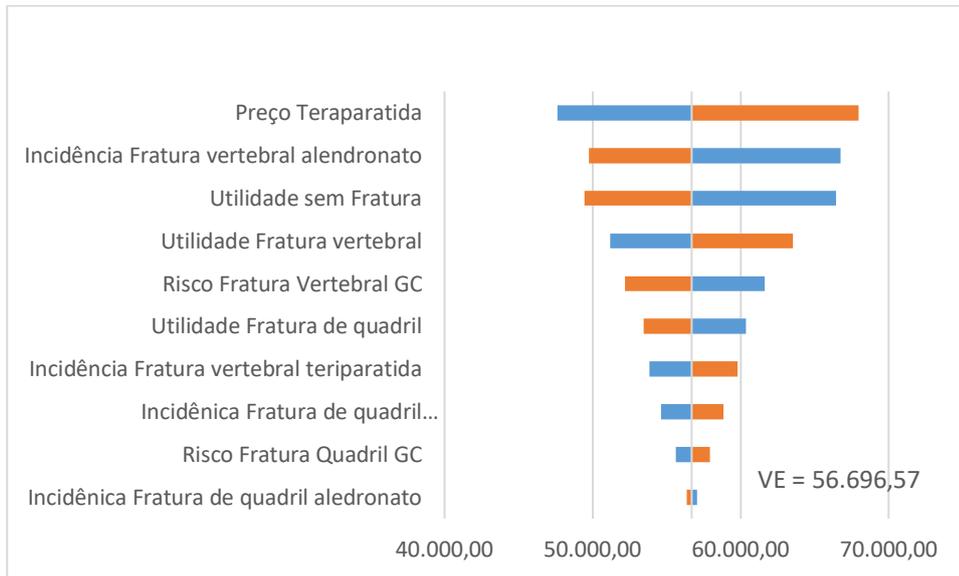
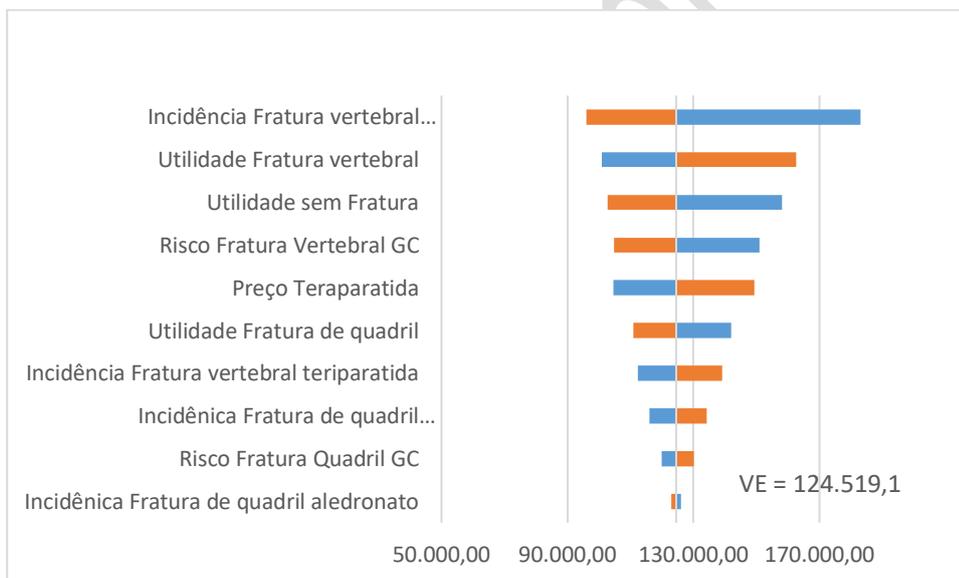
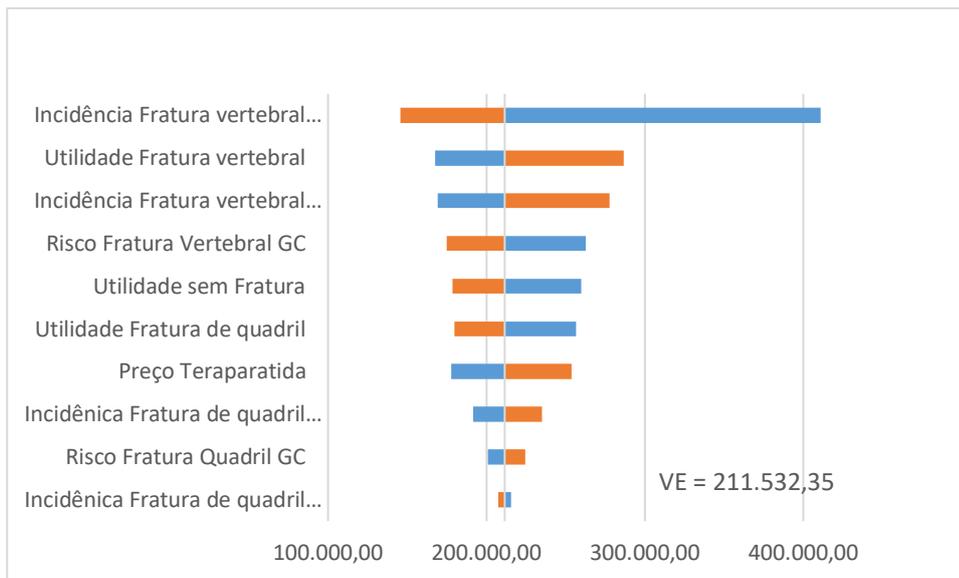


Diagrama de tornado – Homens 60 anos usando dose média de glicocorticoides



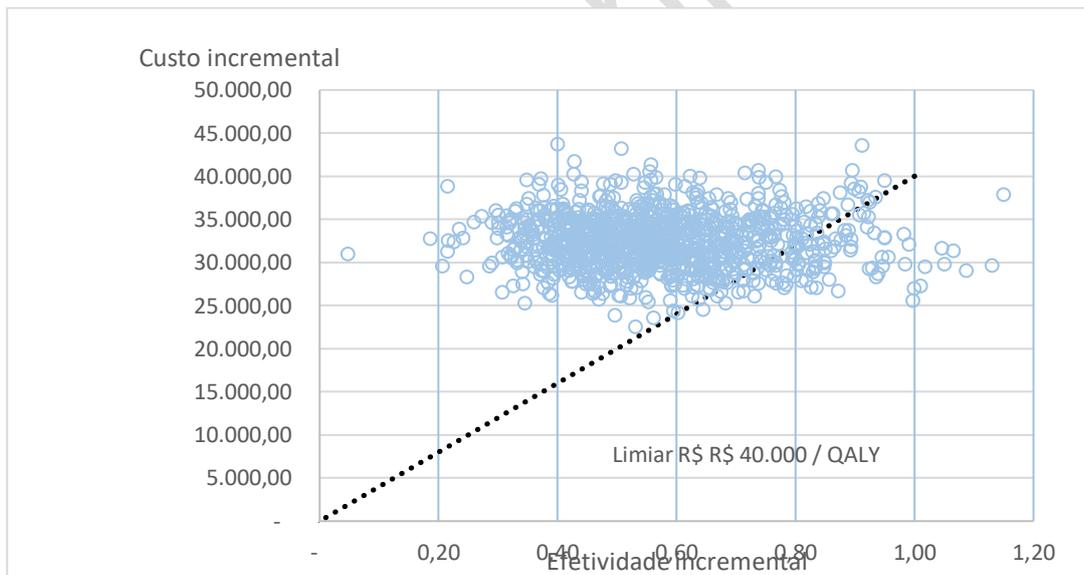
Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Diagrama de tornado – Homens 70 anos usando dose média de glicocorticoides



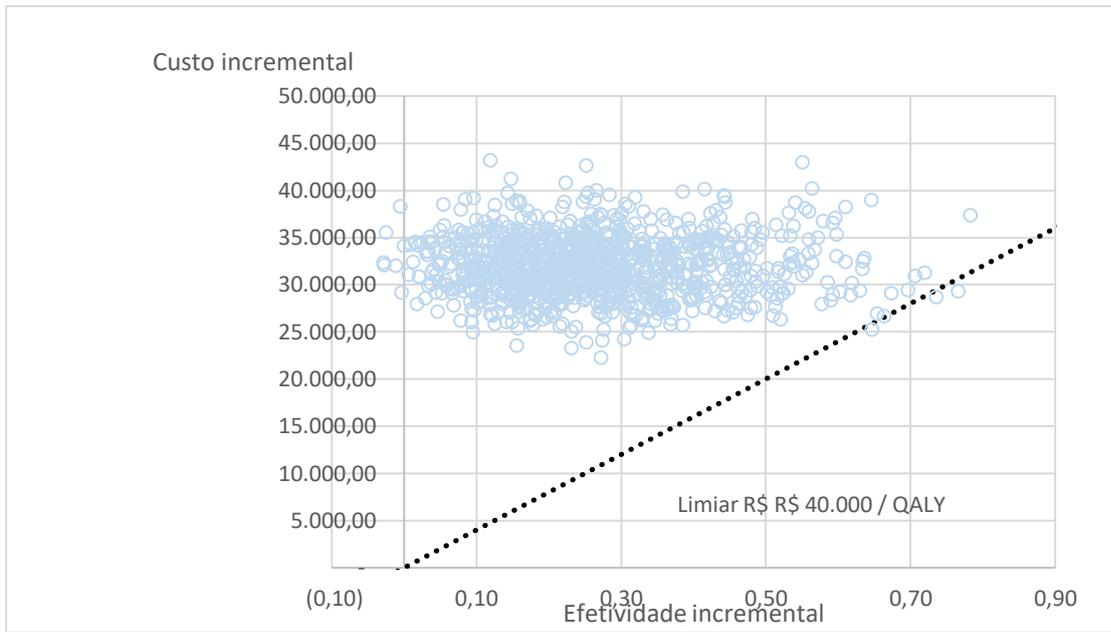
Análise Probabilística

Homens 50 anos -dose média

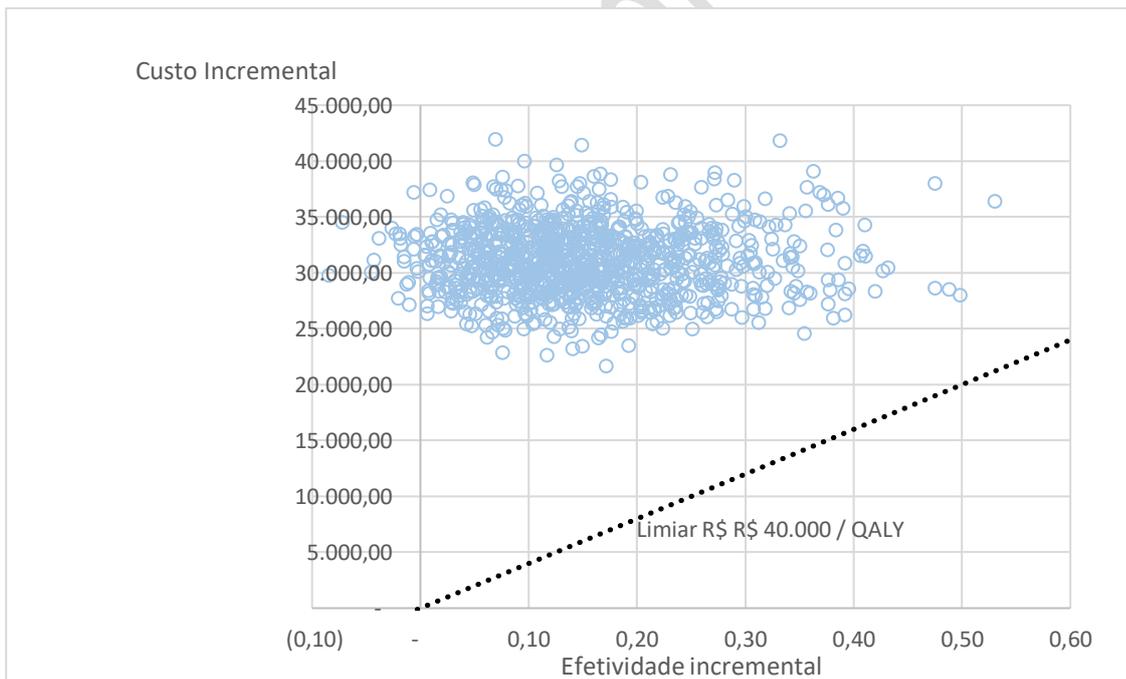


Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Homens 60 anos -dose média



Homens 70 anos -dose média



Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Análise Determinística Univariada

Diagrama de tornado – Homens 50 anos usando dose alta de glicocorticoides

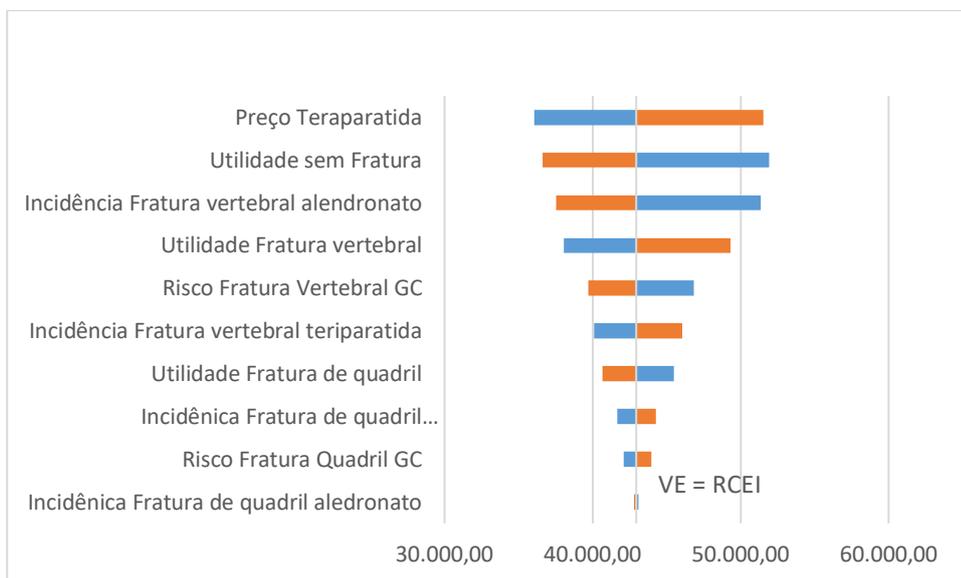
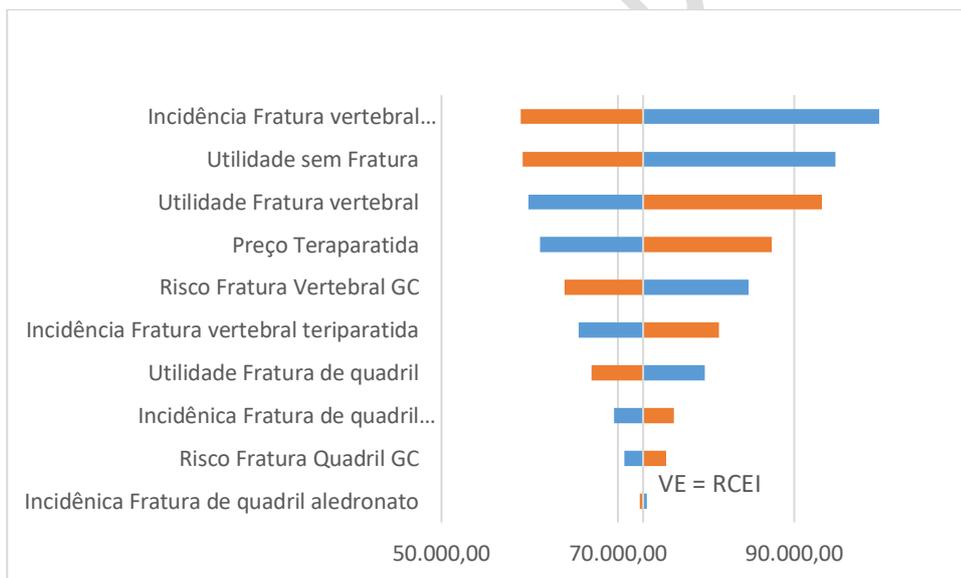
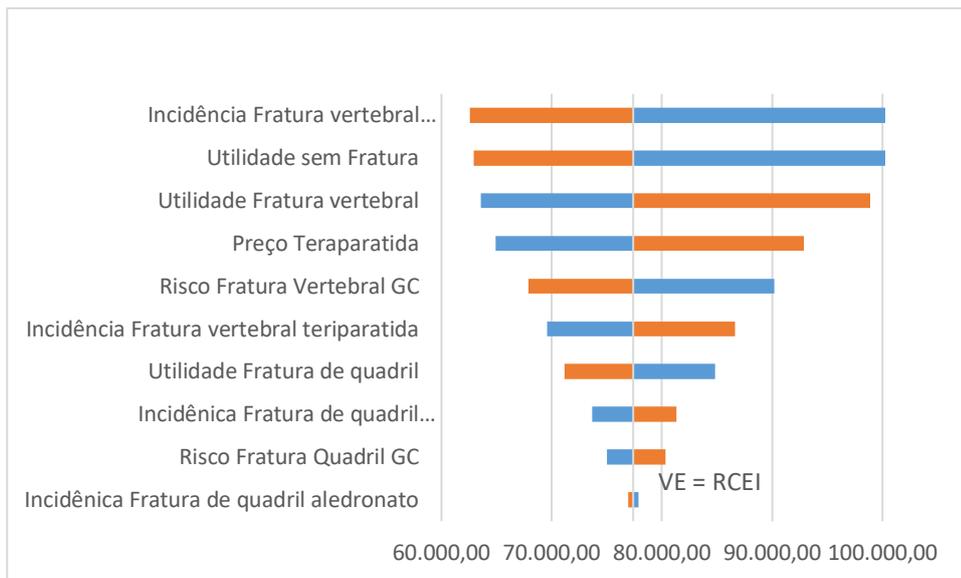


Diagrama de tornado – Homens 60 anos usando dose alta de glicocorticoides



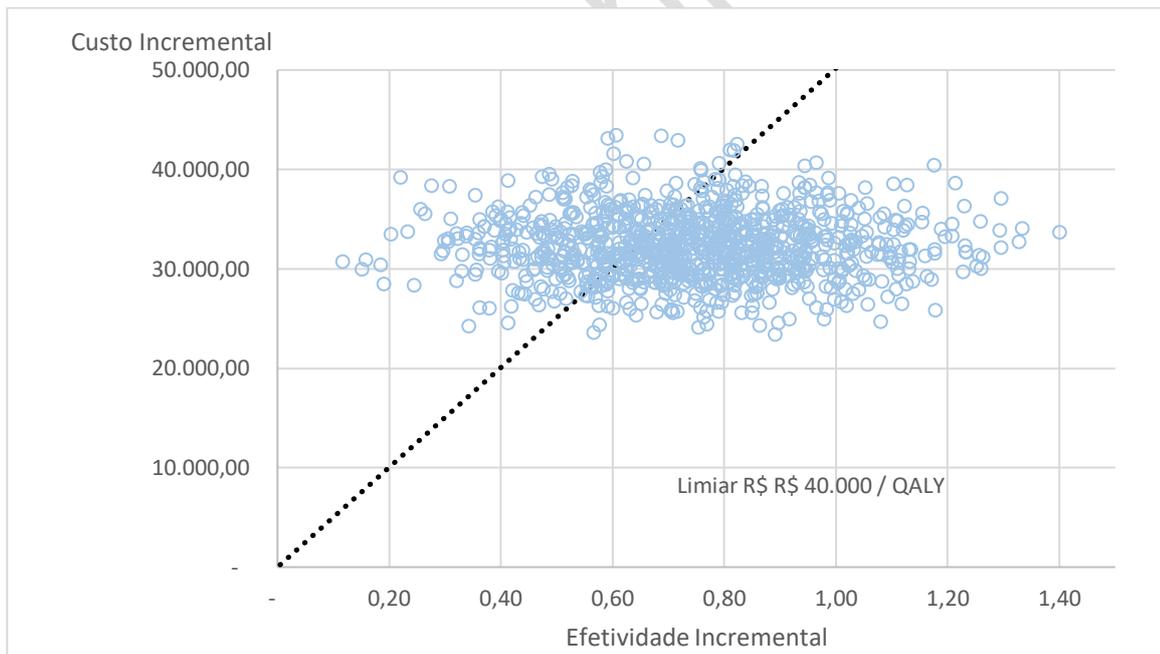
Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Diagrama de tornado – Homens 70 anos usando dose alta de glicocorticoides



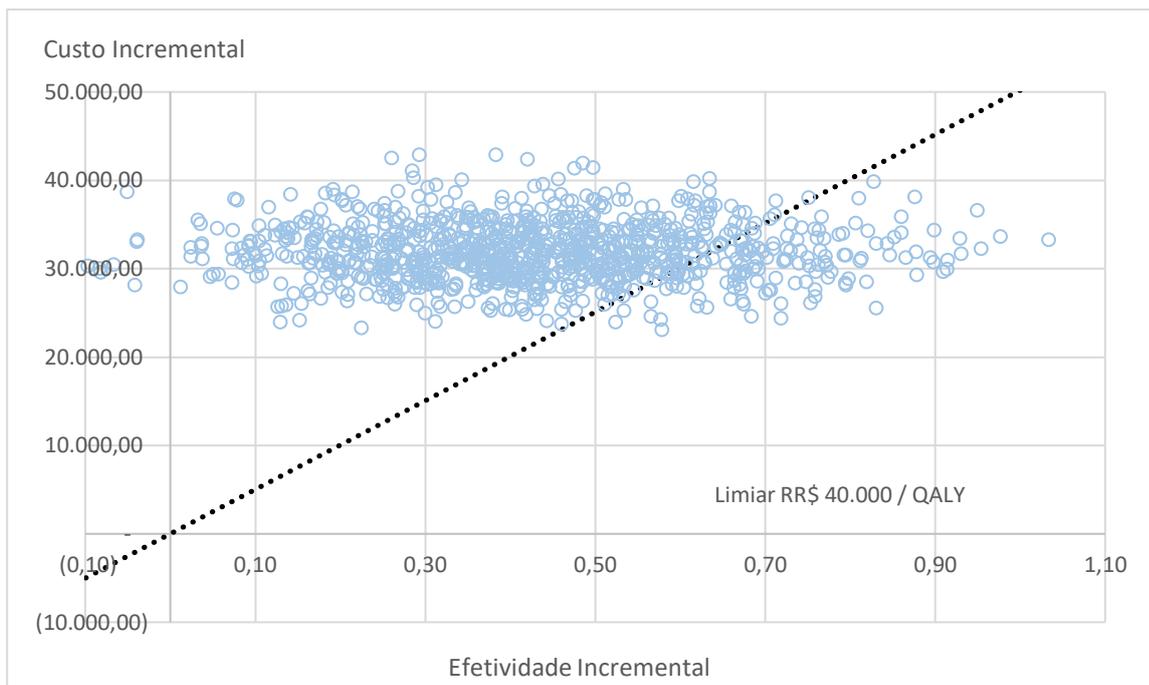
Análise Probabilística Dose Alta Glicocorticoides

Homens 50 anos -dose alta

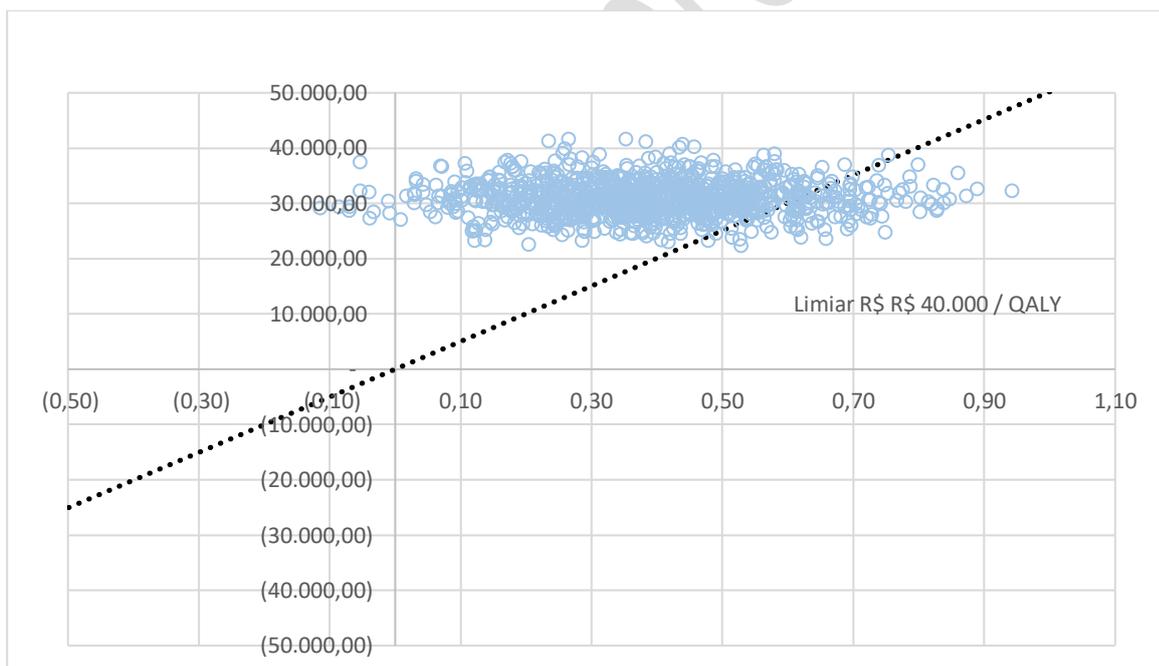


Homens 60 anos -dose alta

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública



Homens 70 anos -dose alta



Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Mulheres

Análise Determinística Univariada

Diagrama de tornado – Mulheres 50 anos usando dose baixa de glicocorticoides

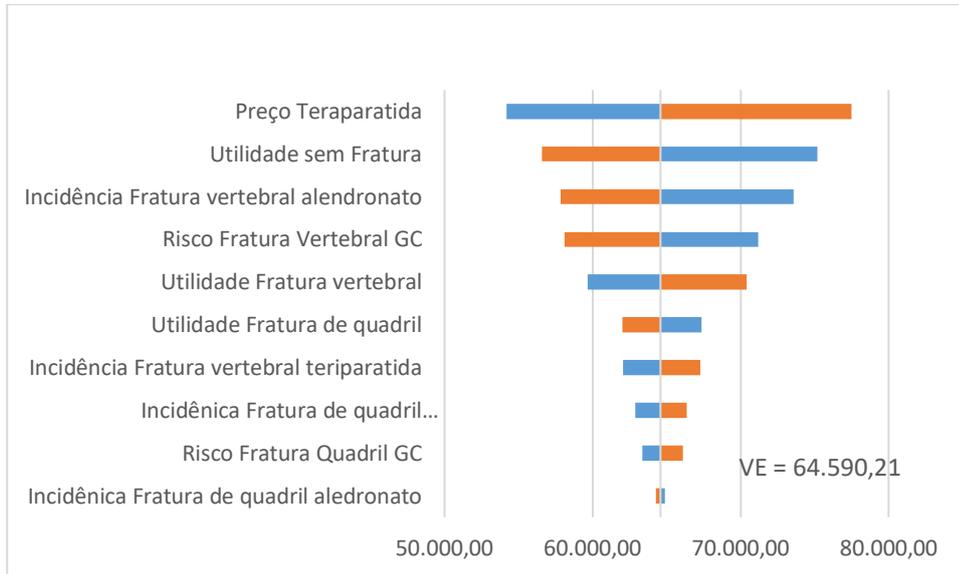
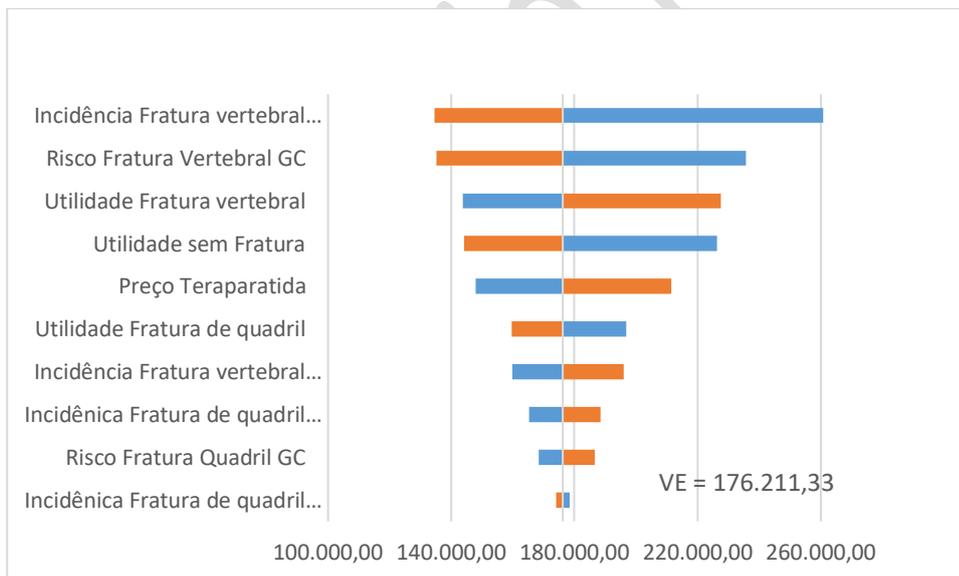
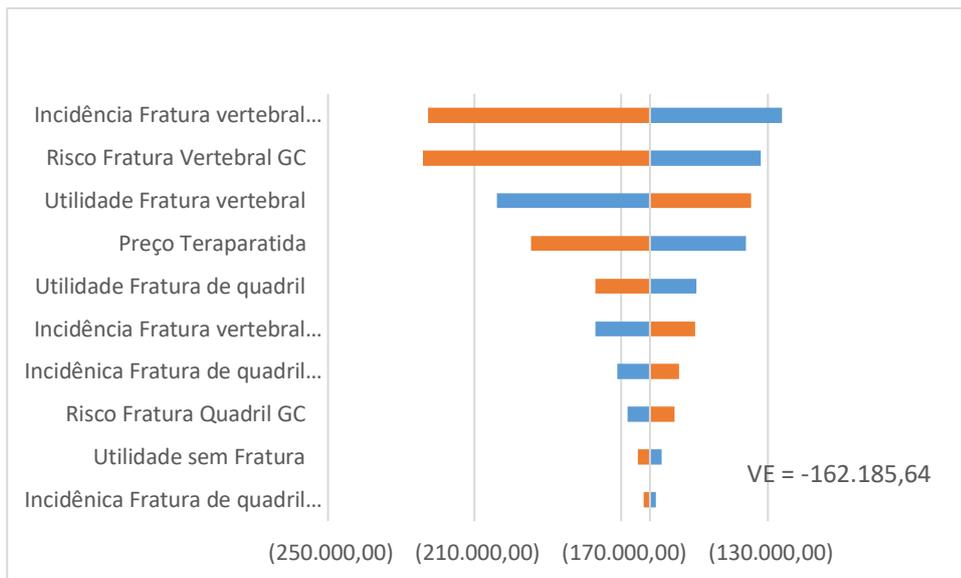


Diagrama de tornado – Mulheres 60 anos usando dose baixa de glicocorticoides



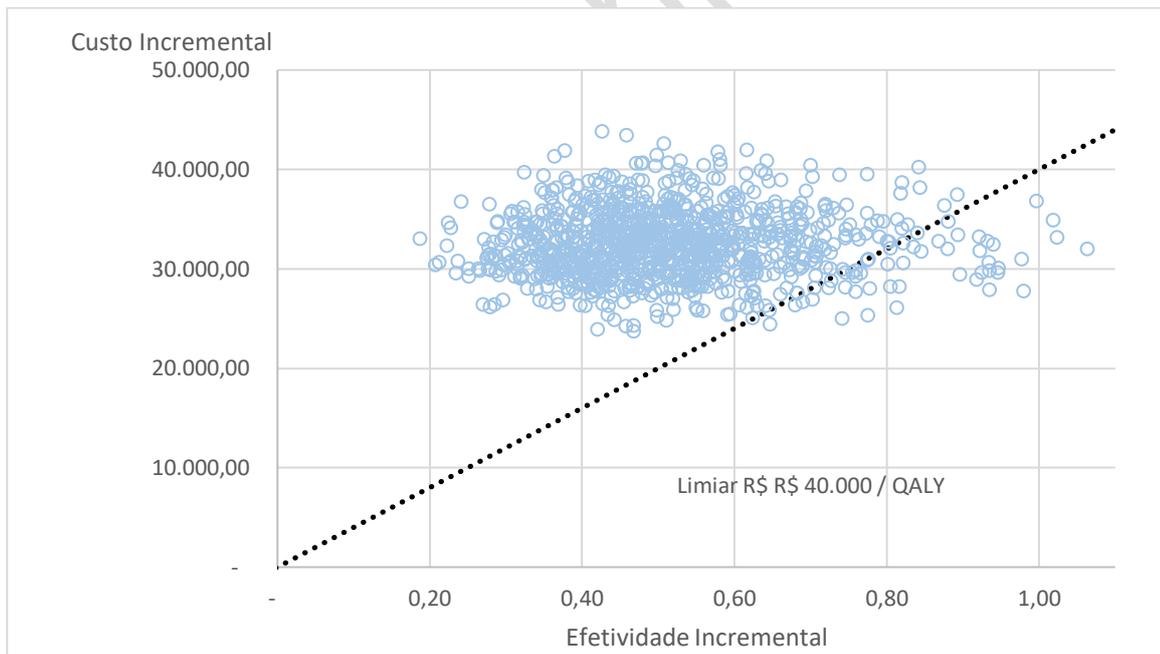
Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Diagrama de tornado – Mulheres 60 anos usando dose baixa de glicocorticoides



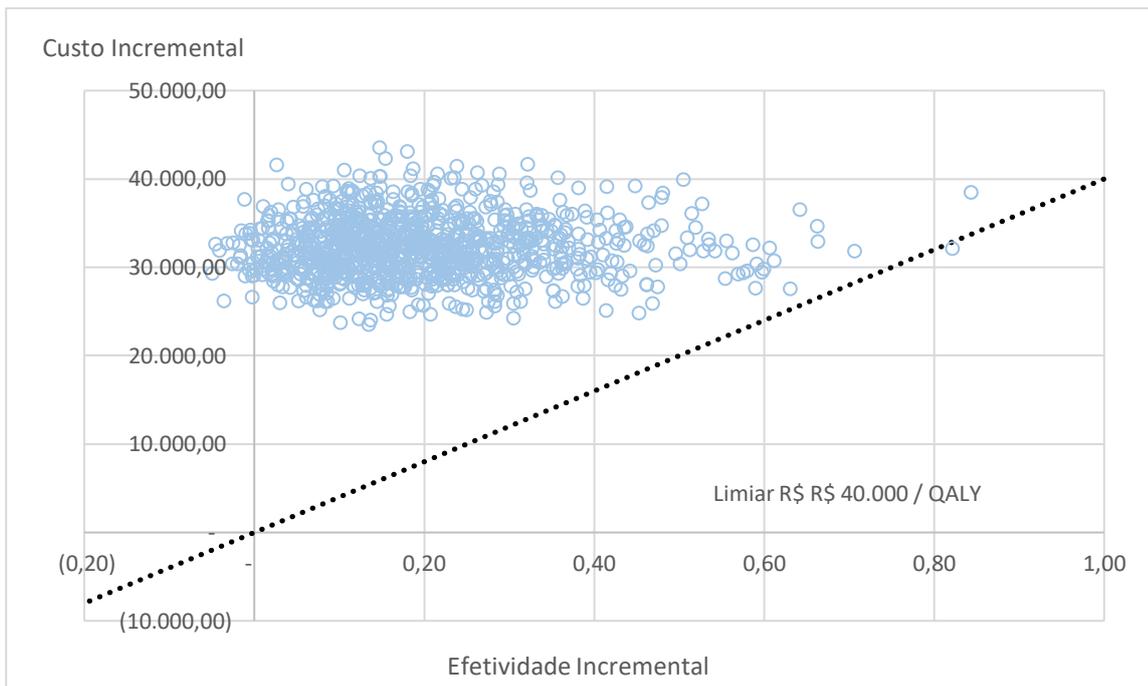
Análise Probabilística

Mulheres 50 anos -dose baixa

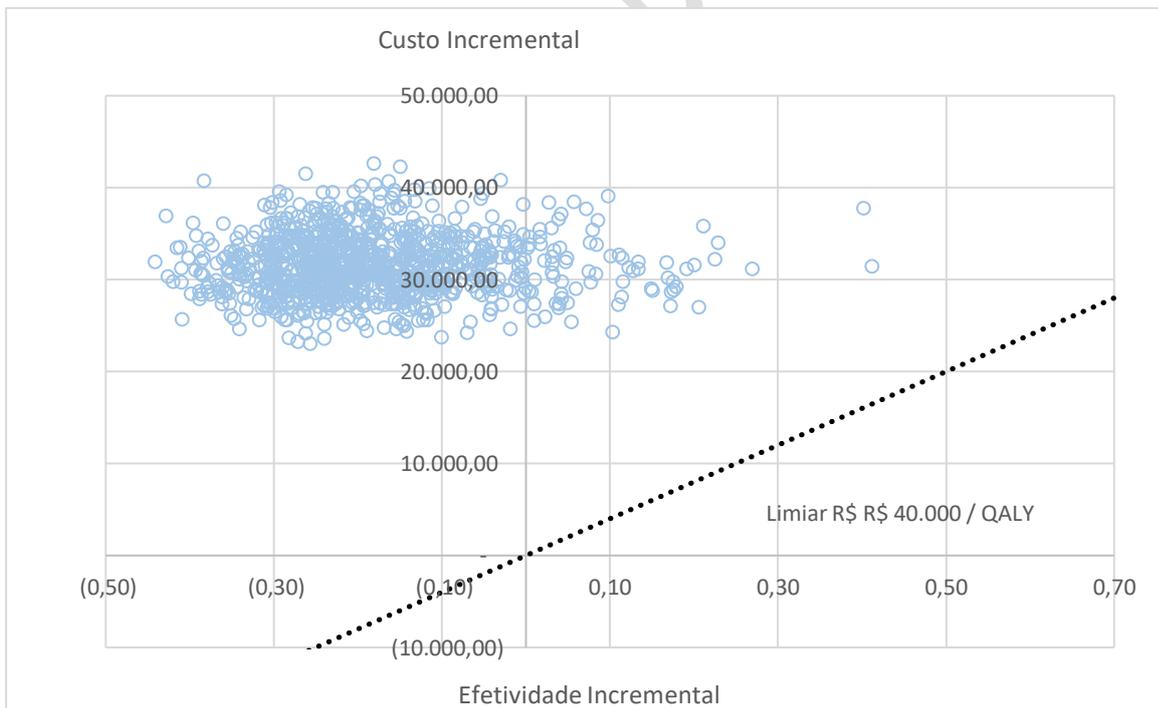


Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Mulheres 60 anos -dose baixa



Mulheres 70 anos -dose baixa



Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Análise Determinística Univariada

Diagrama de tornado – Mulheres 50 anos usando dose média de glicocorticoides

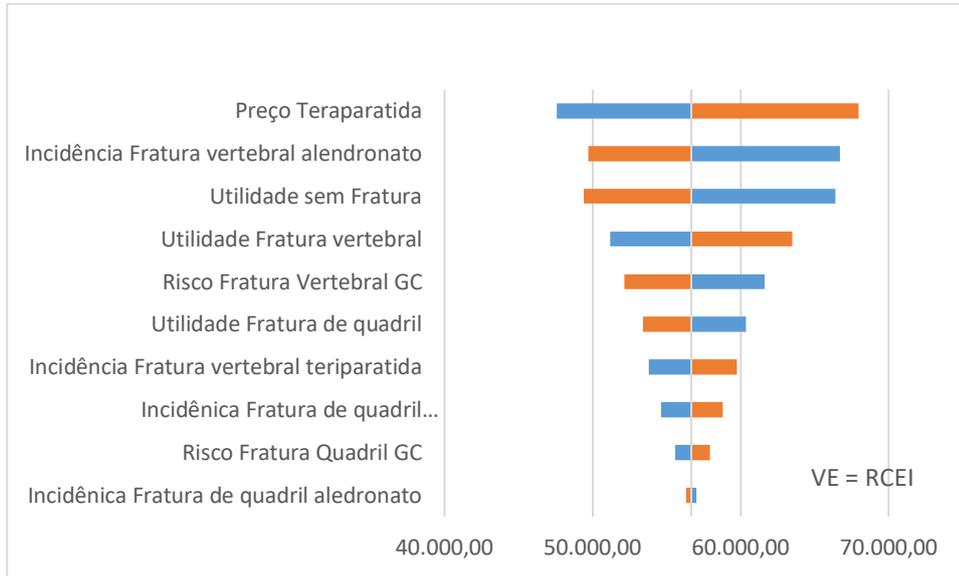
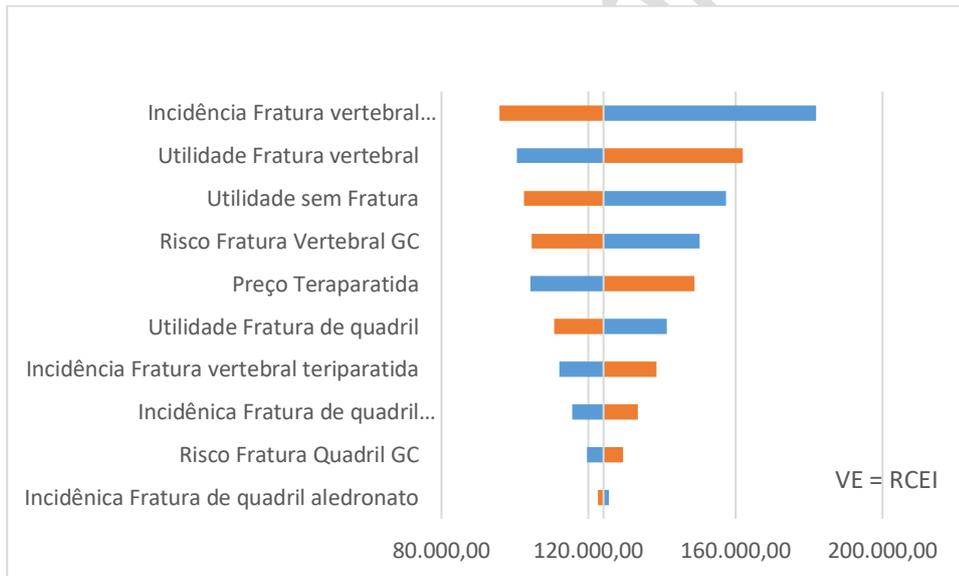
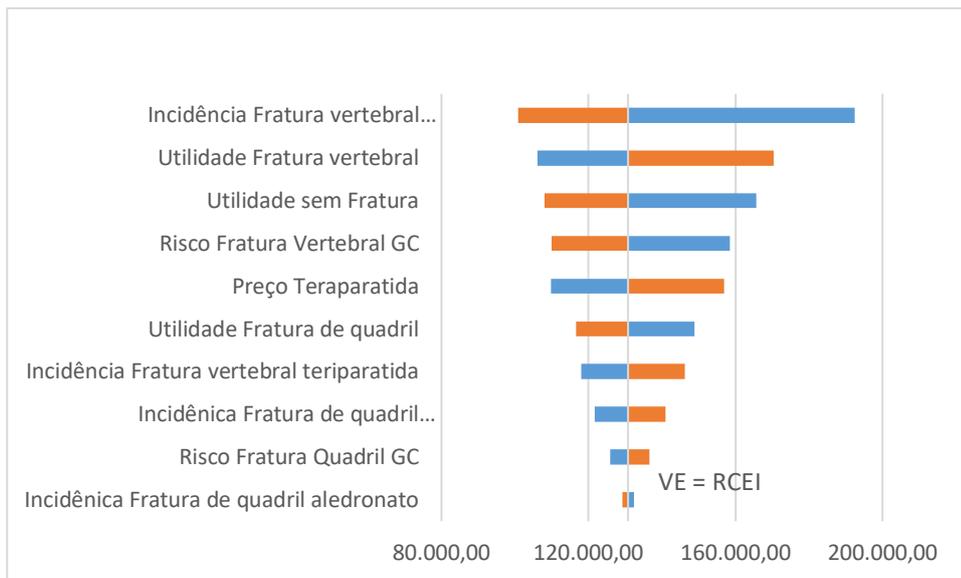


Diagrama de tornado – Mulheres 60 anos usando dose média de glicocorticoides



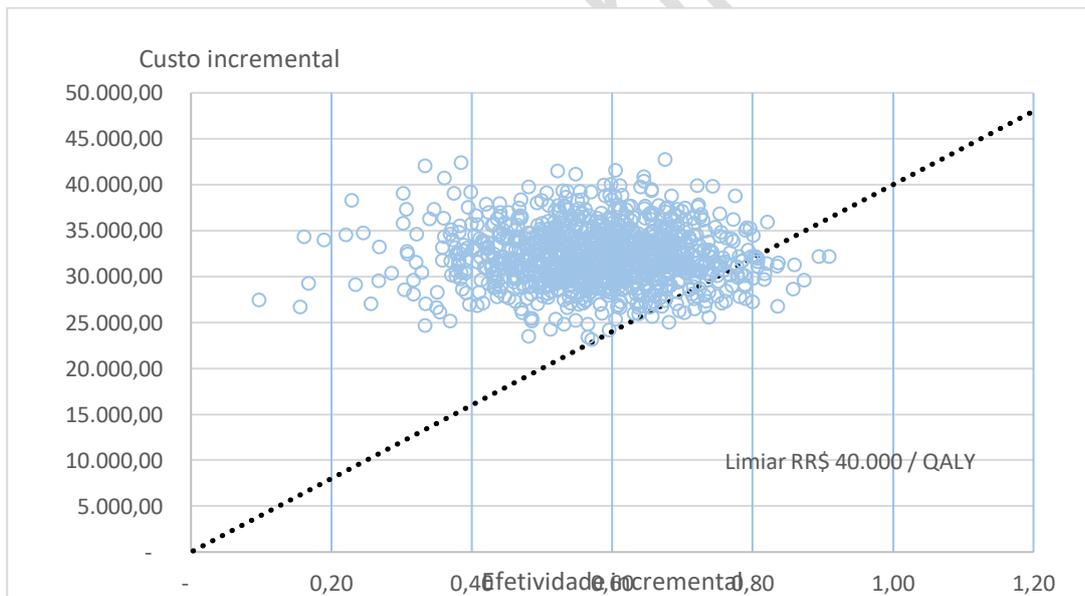
Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Diagrama de tornado – Mulheres 60 anos usando dose média de glicocorticoides



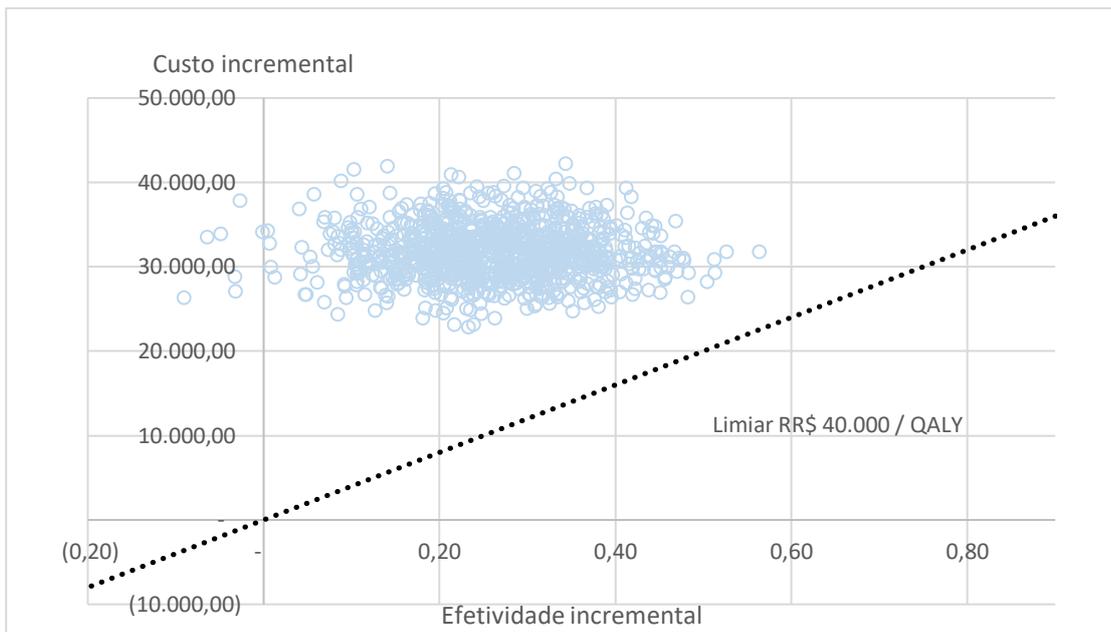
Análise Probabilística

Mulheres 50 anos -dose média

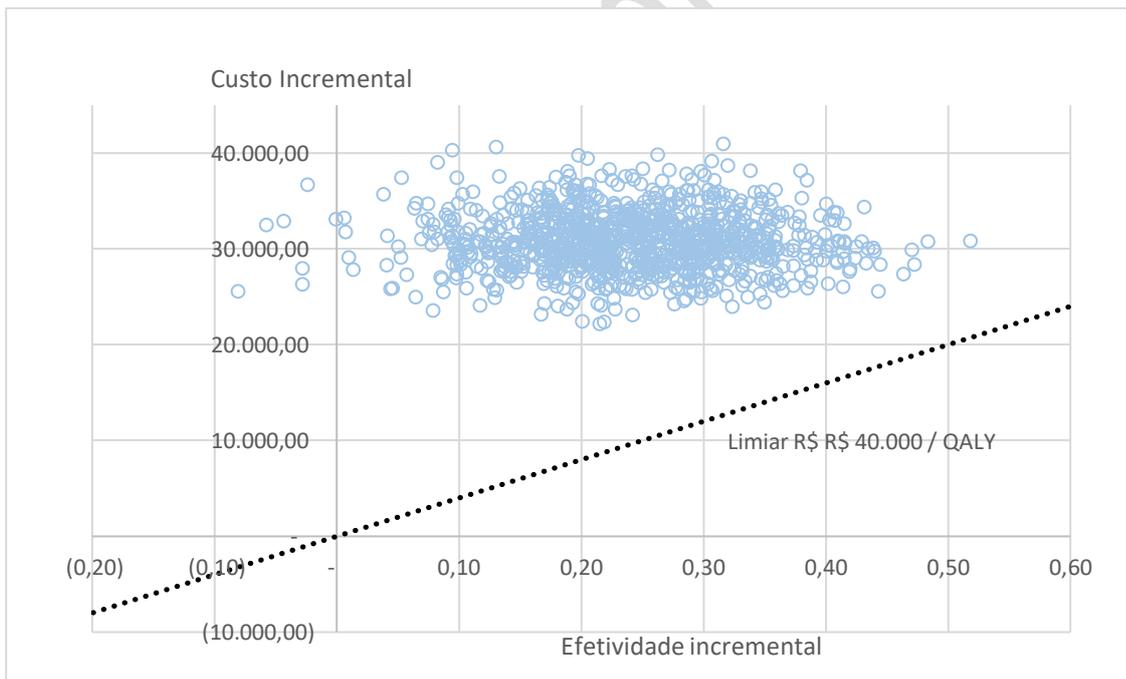


Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Mulheres 60 anos -dose média



Mulheres 70 anos -dose média



Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Análise Determinística Univariada

Diagrama de tornado – Mulheres 50 anos usando dose alta de glicocorticoides

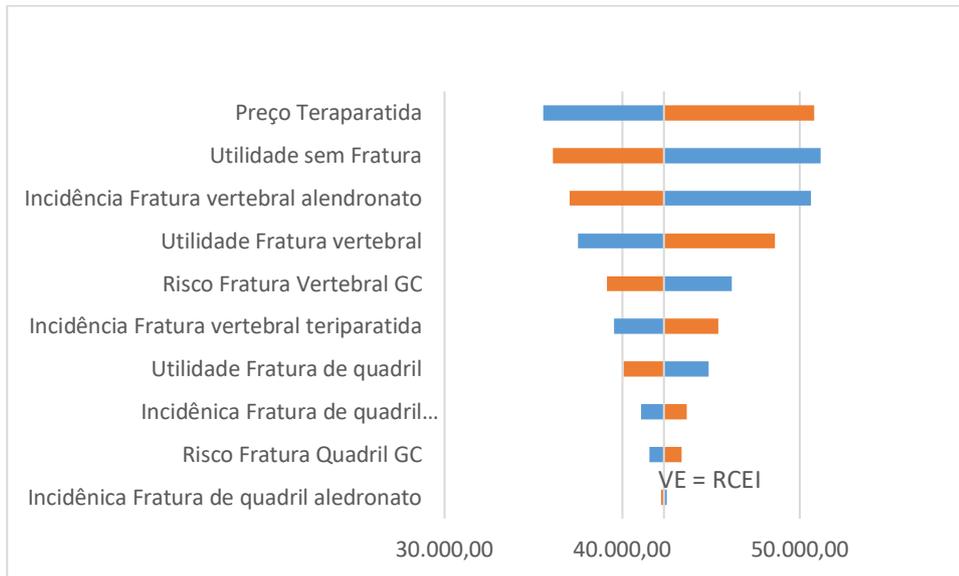
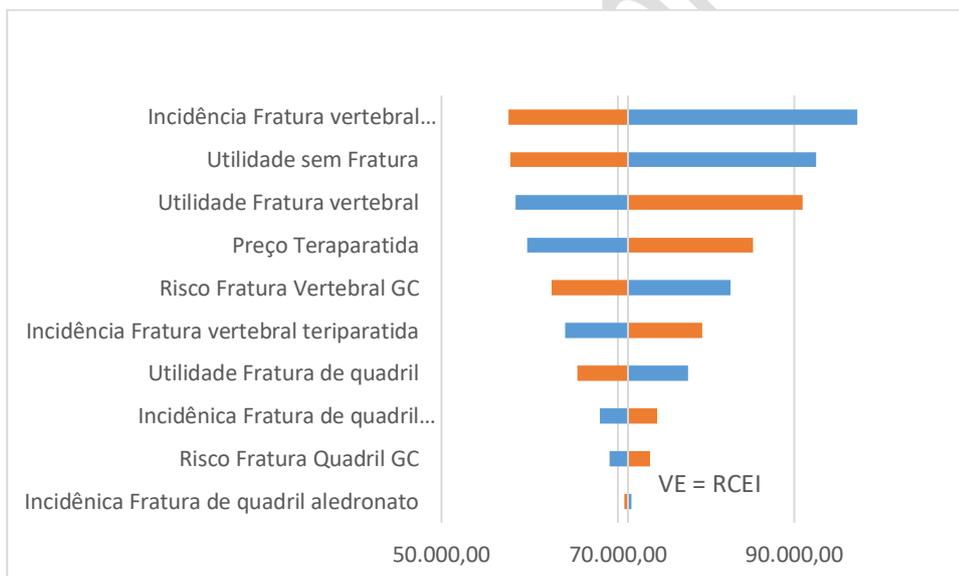
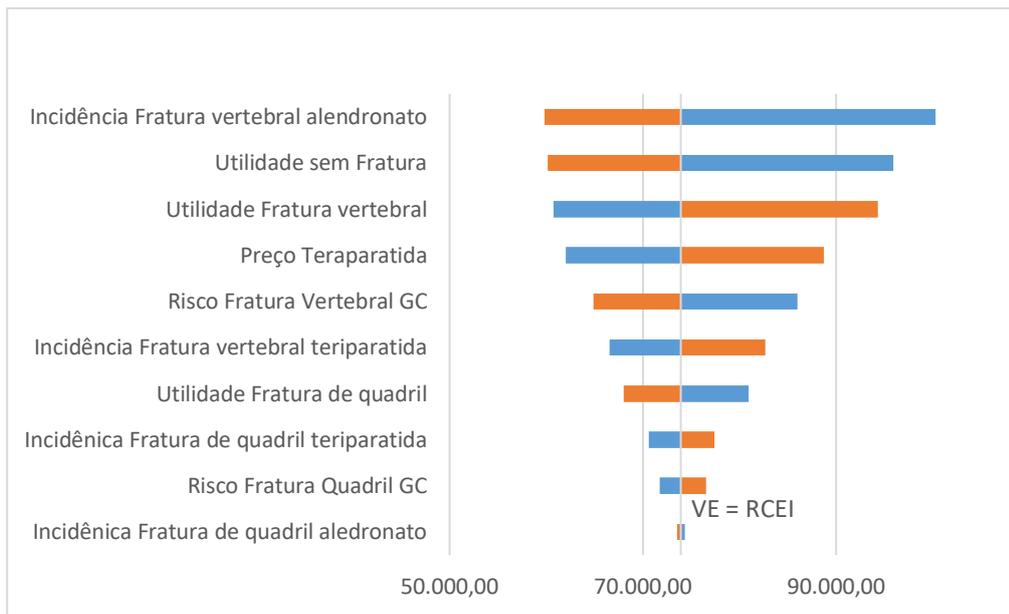


Diagrama de tornado – Mulheres 60 anos usando dose alta de glicocorticoides



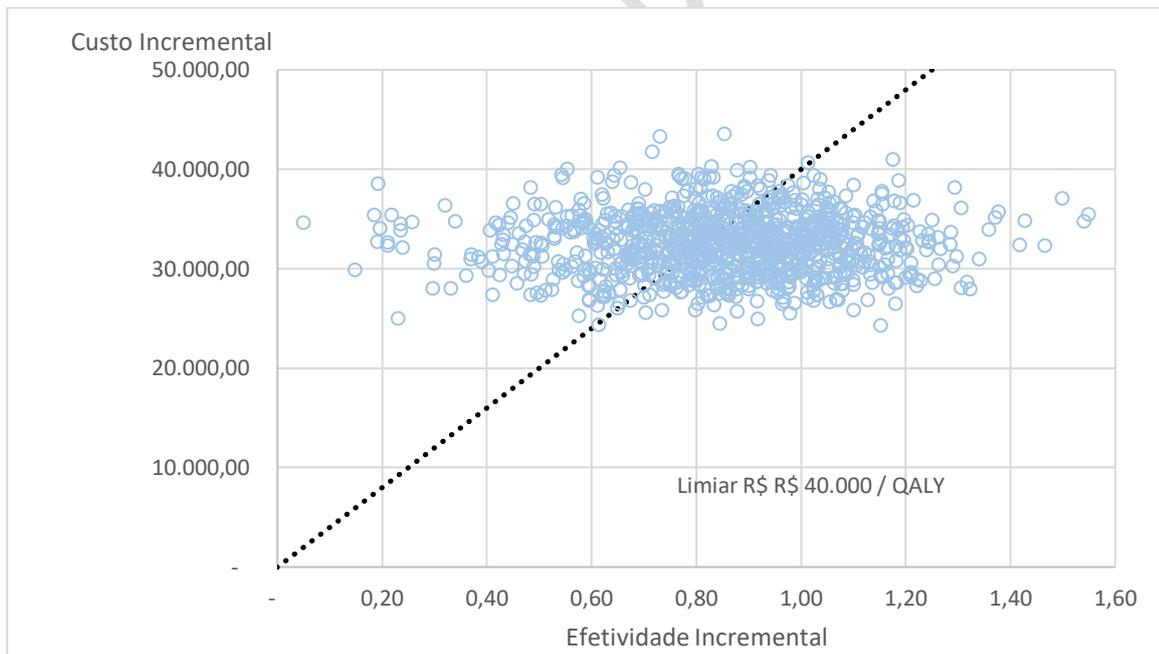
Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Diagrama de tornado – Mulheres 70 anos usando dose alta de glicocorticoides



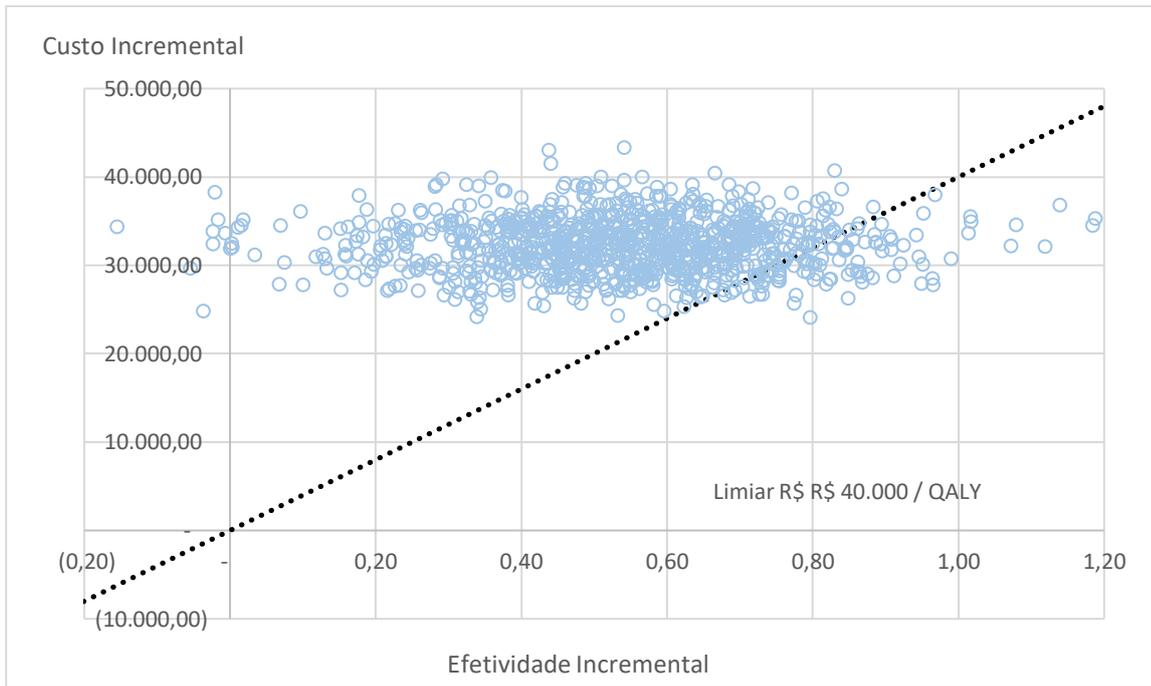
Análise Probabilística

Mulheres 50 anos -dose alta

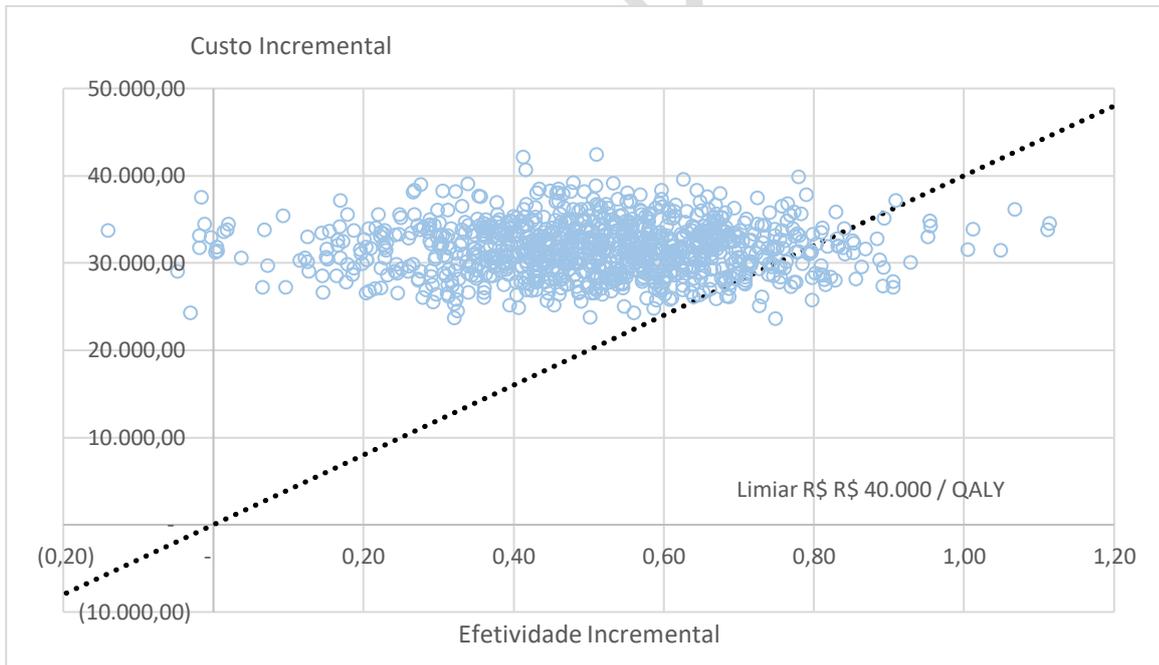


Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Mulheres 60 anos -dose alta



Mulheres 70 anos -dose alta



Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Anexo 3 Análise de Sensibilidade - Pacientes com Osteoporose grave e Falha terapêutica e Acidente Vascular Cerebral

Análise Determinística Univariada -homens

Diagrama de tornado – Homens 50 anos

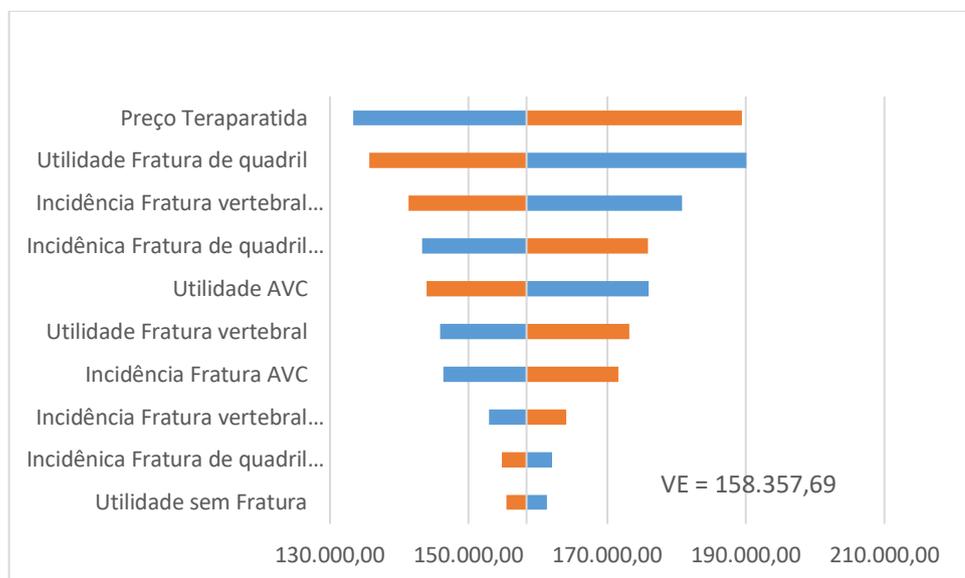
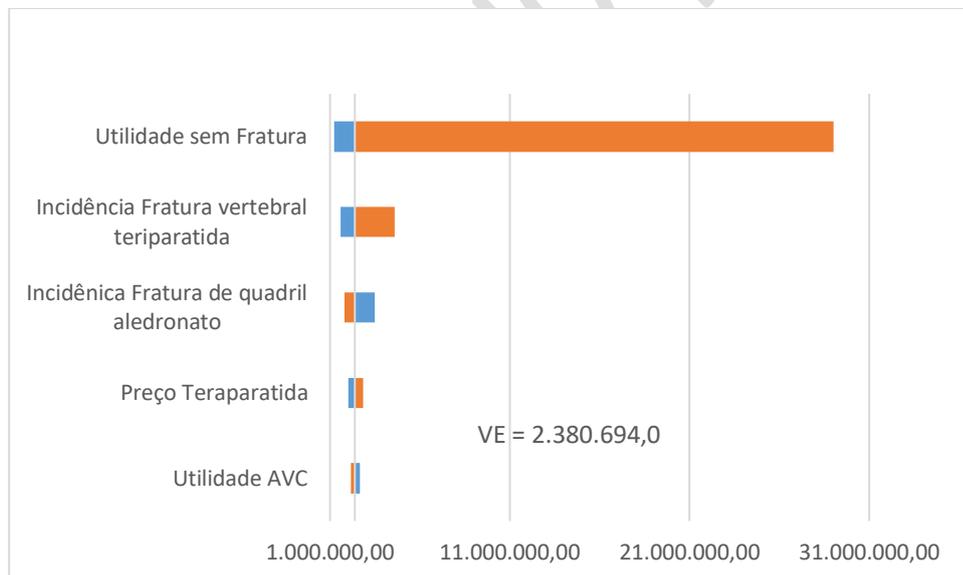
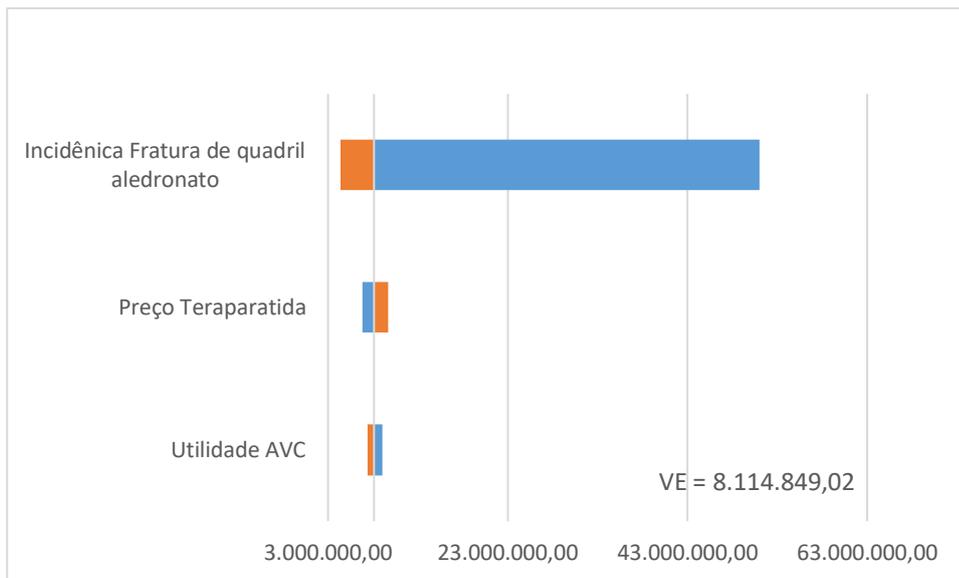


Diagrama de tornado – Homens 60 anos



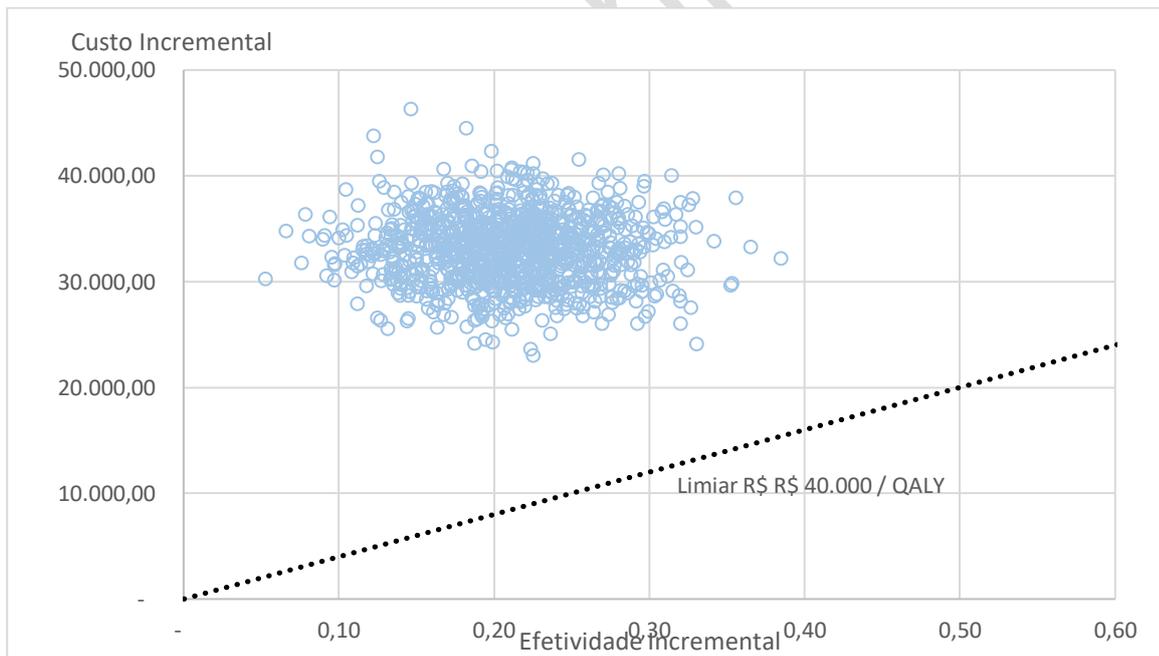
Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Diagrama de tornado – Homens 70 anos



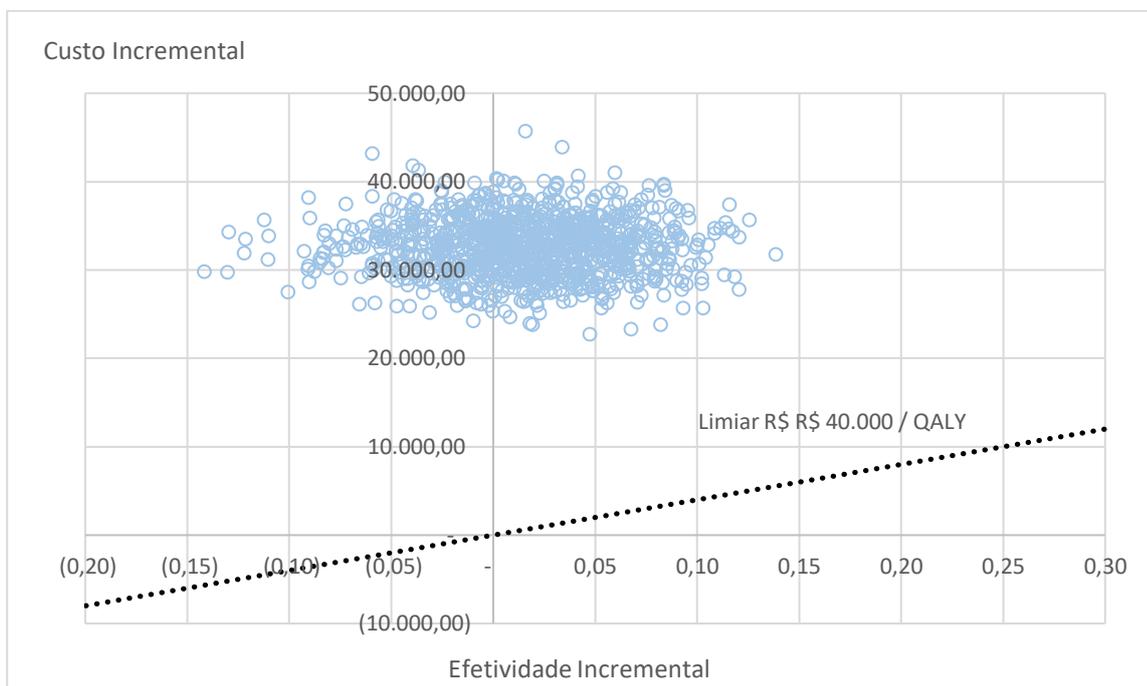
Análise Probabilística

Homens 50 anos

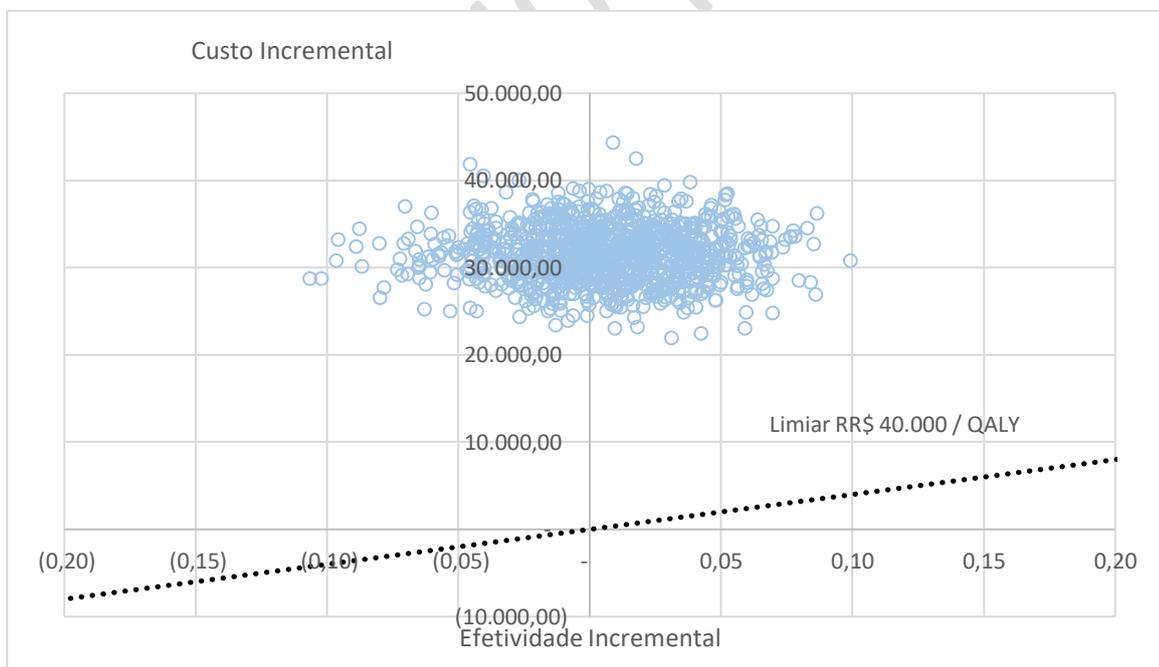


Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Homens 60 anos



Homens 70 anos



Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Análise Determinística Univariada -Mulheres

Diagrama de tornado – Mulheres 50 anos

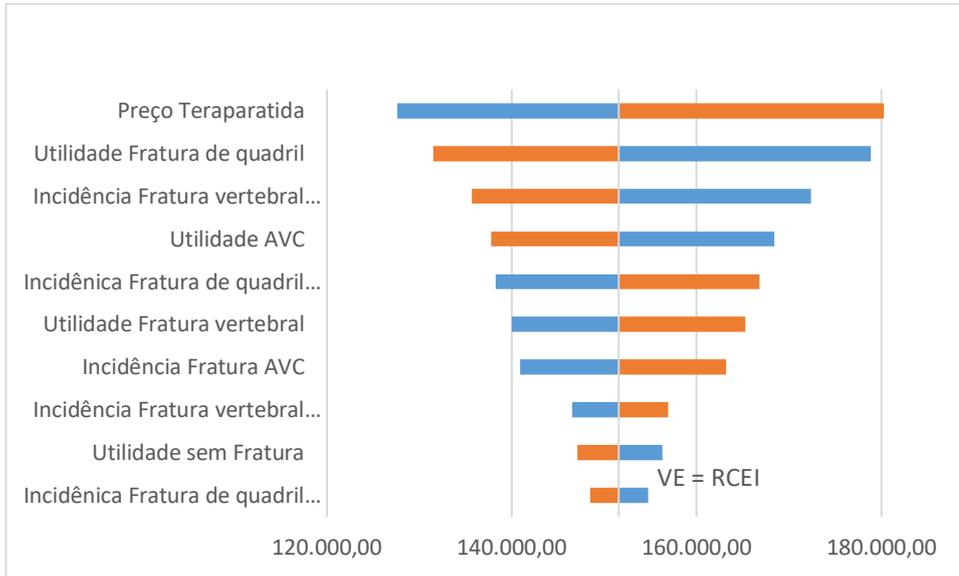
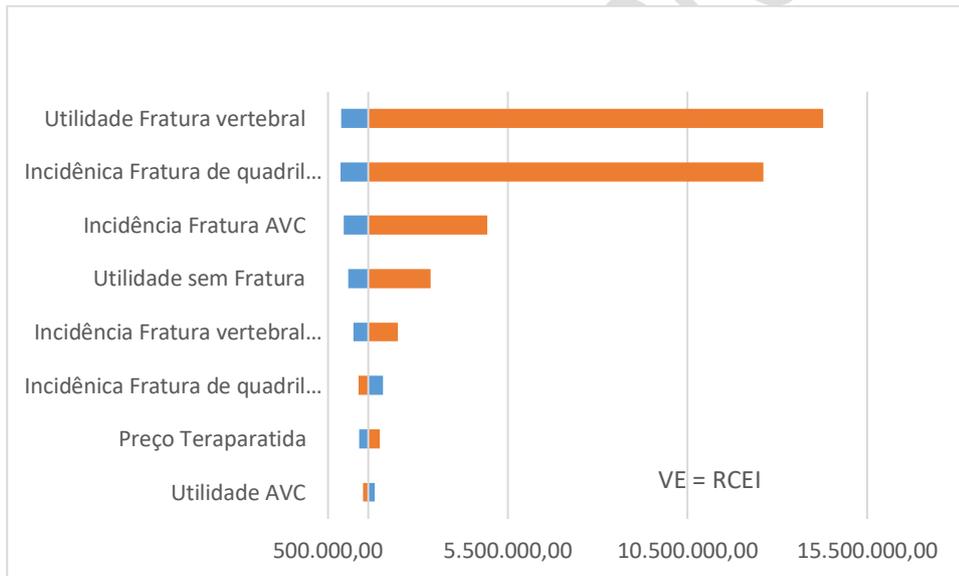
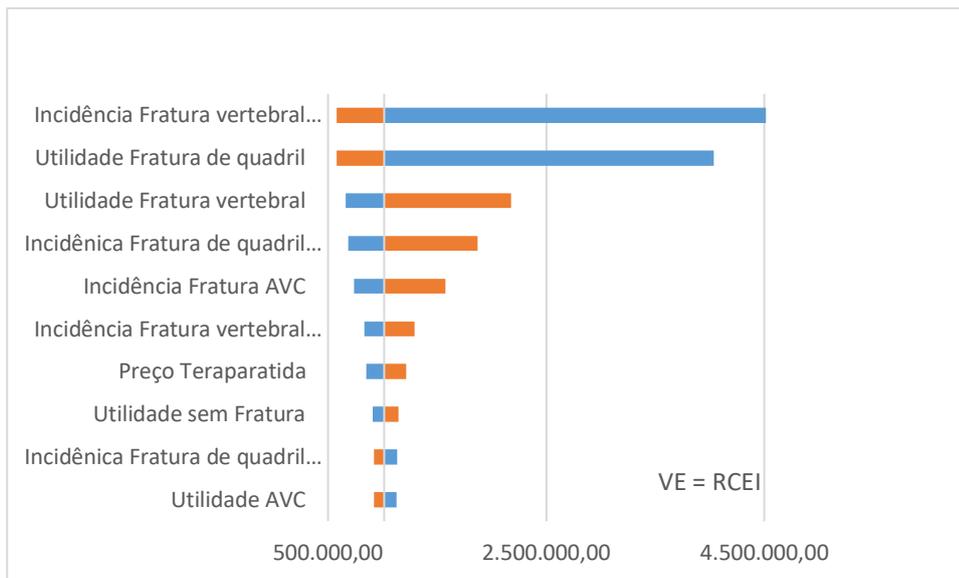


Diagrama de tornado – Mulheres 60 anos



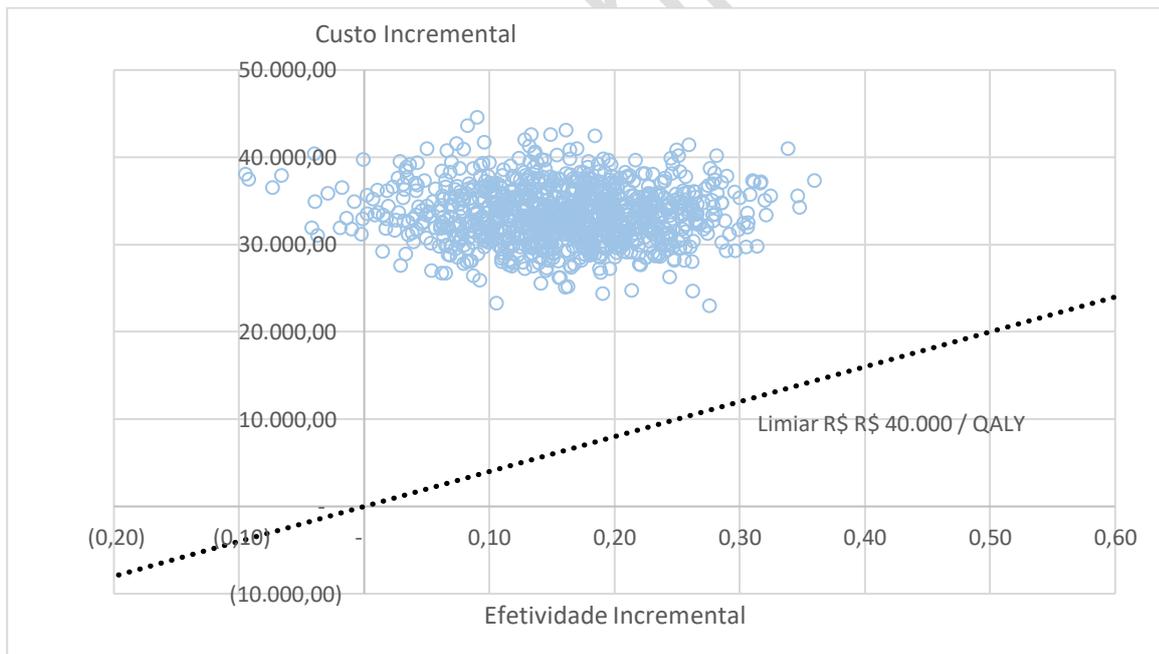
Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Diagrama de tornado – Mulheres 70 anos



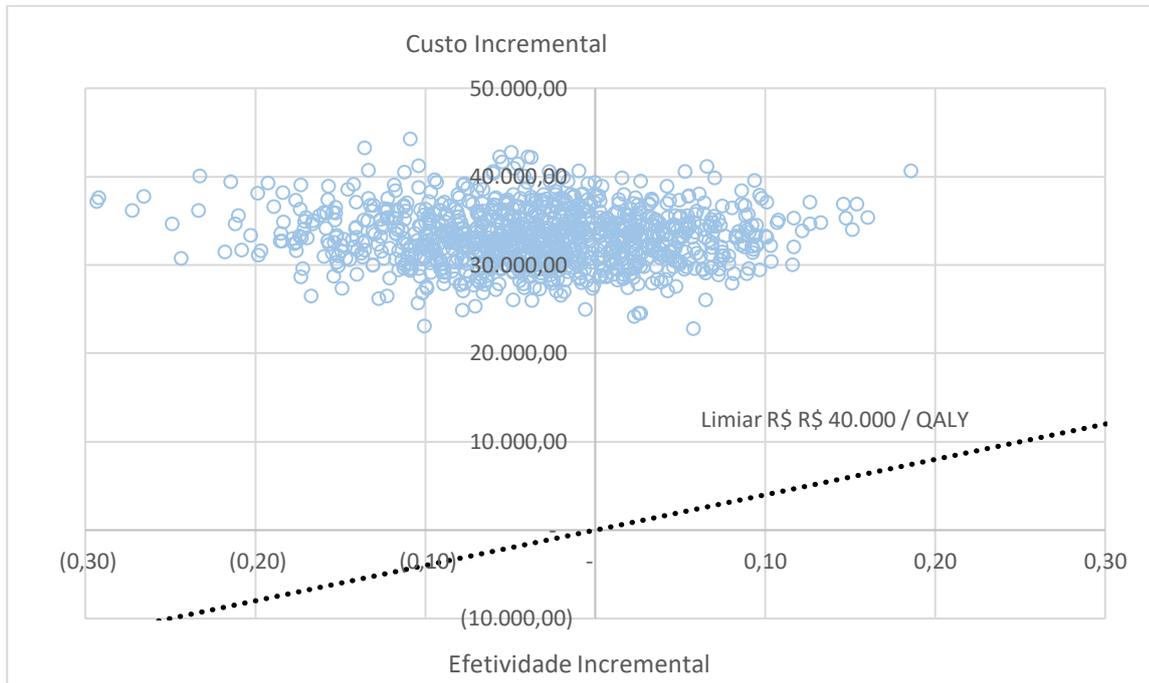
Análise Probabilística

Mulheres 50 anos

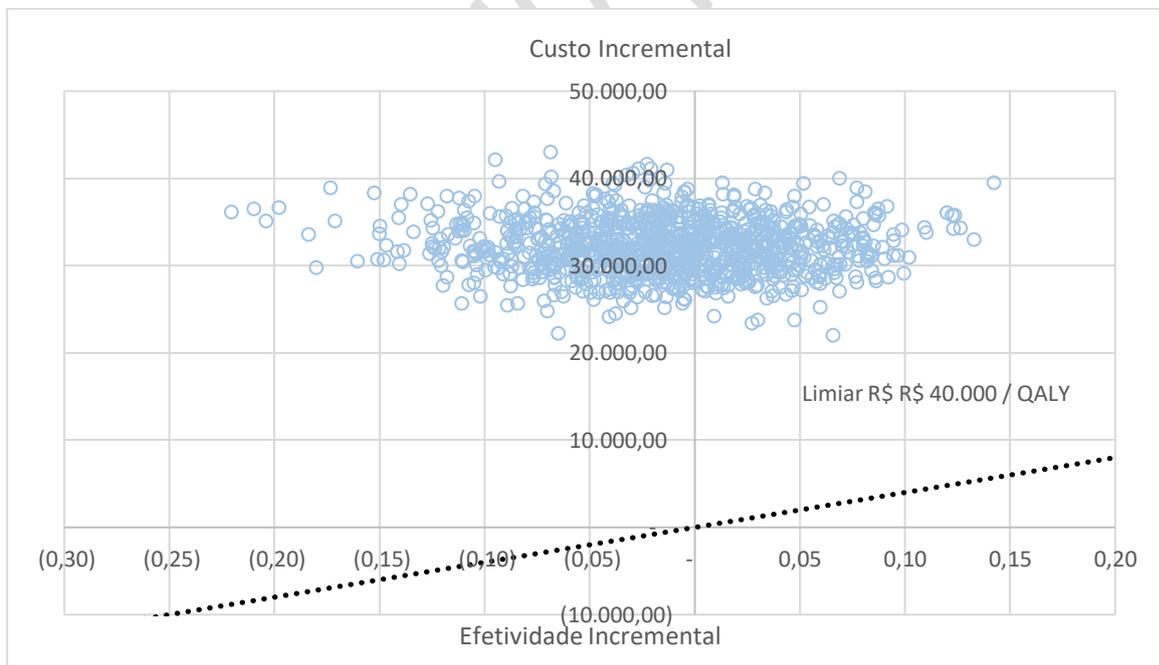


Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Mulheres 60 anos



Mulheres 70 anos



Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Anexo 4 Análise de Sensibilidade - Pacientes com Osteoporose grave e Falha terapêutica e Infarto Agudo do Miocárdio

Análise Determinística Univariada -homens

Diagrama de tornado – Homens 50 anos

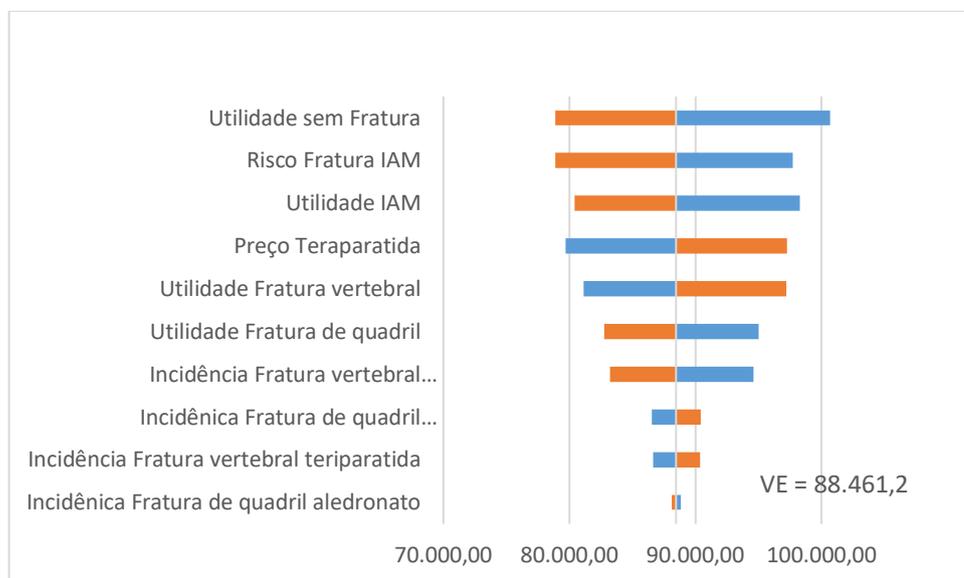
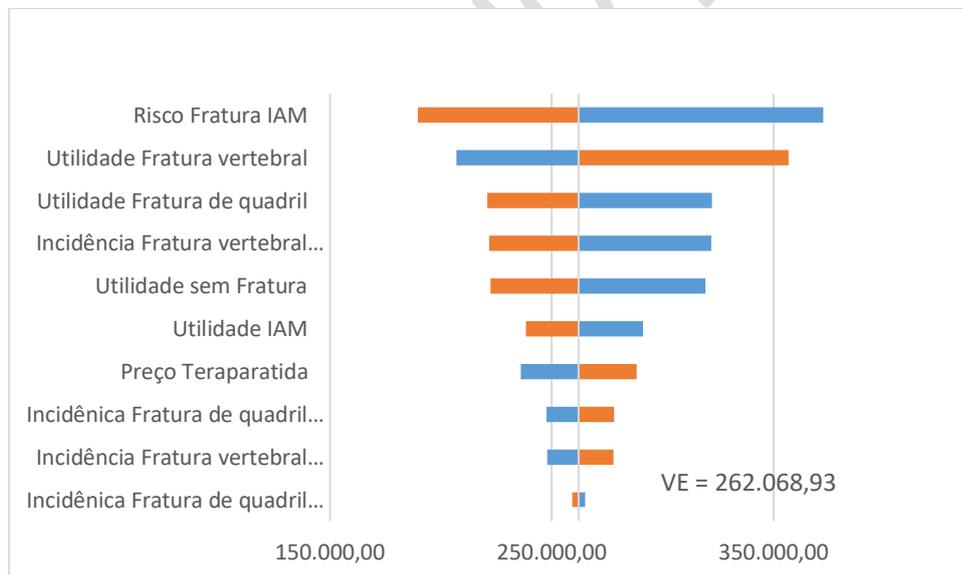
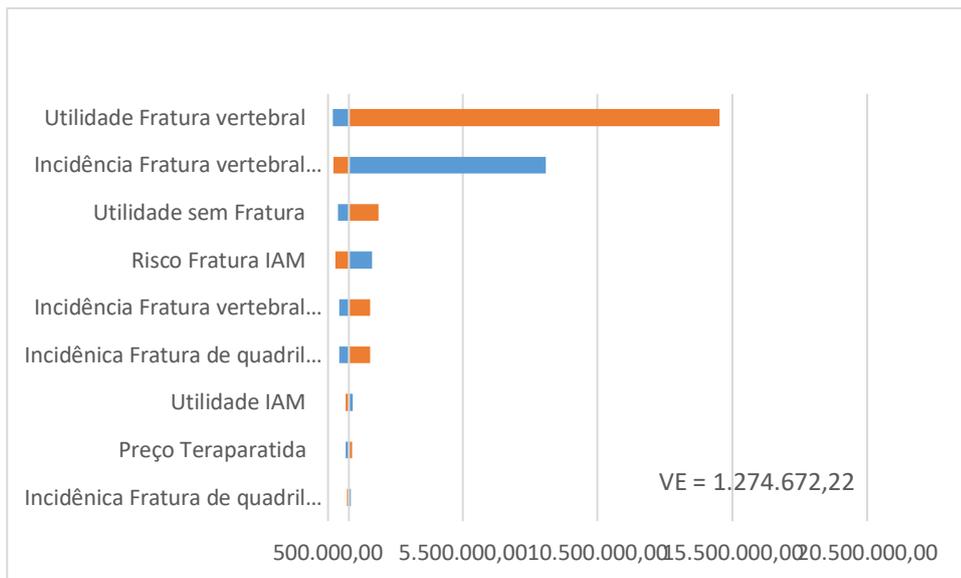


Diagrama de tornado – Homens 60 anos



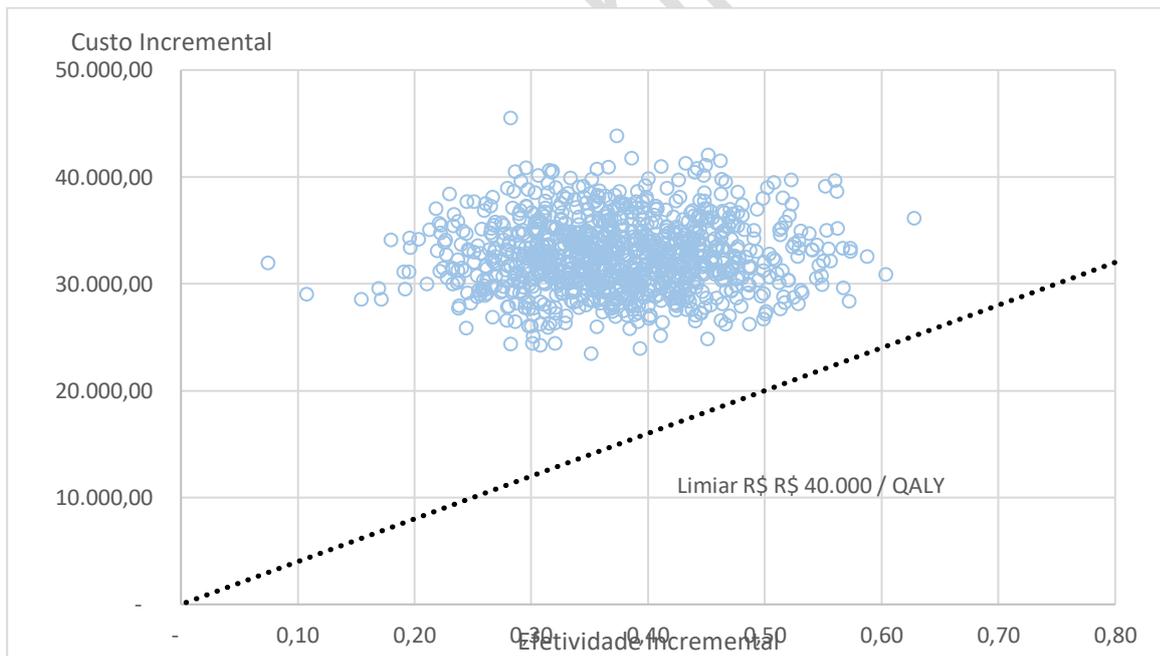
Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Diagrama de tornado – Homens 70 anos



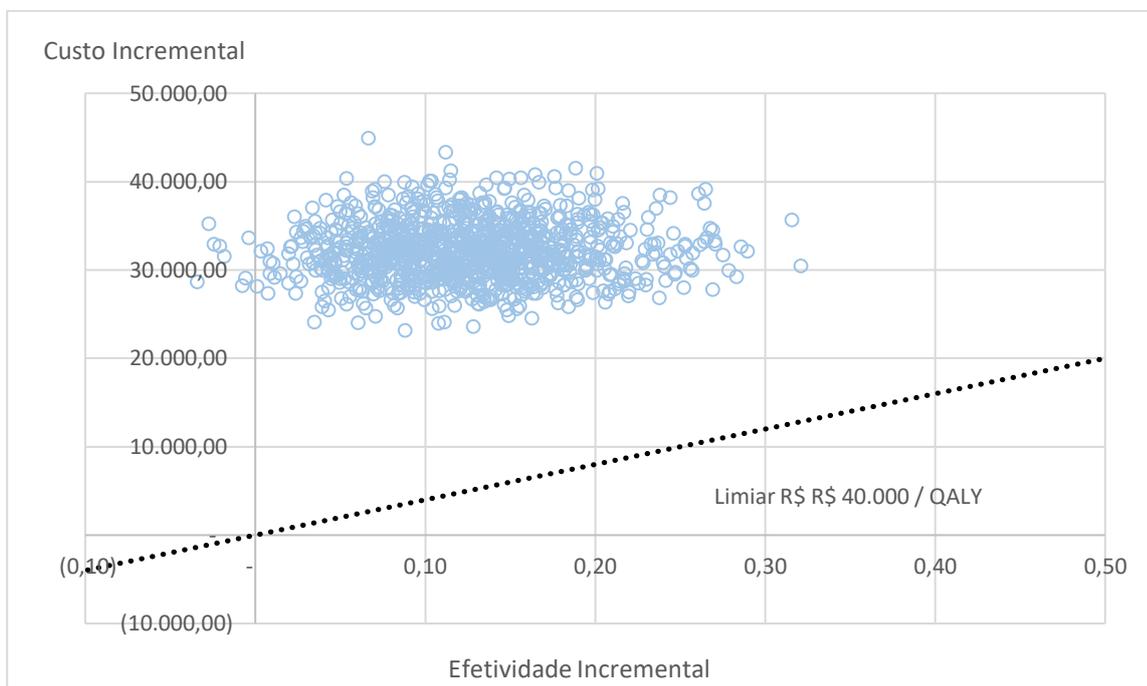
Análise Probabilística

Homens 50 anos

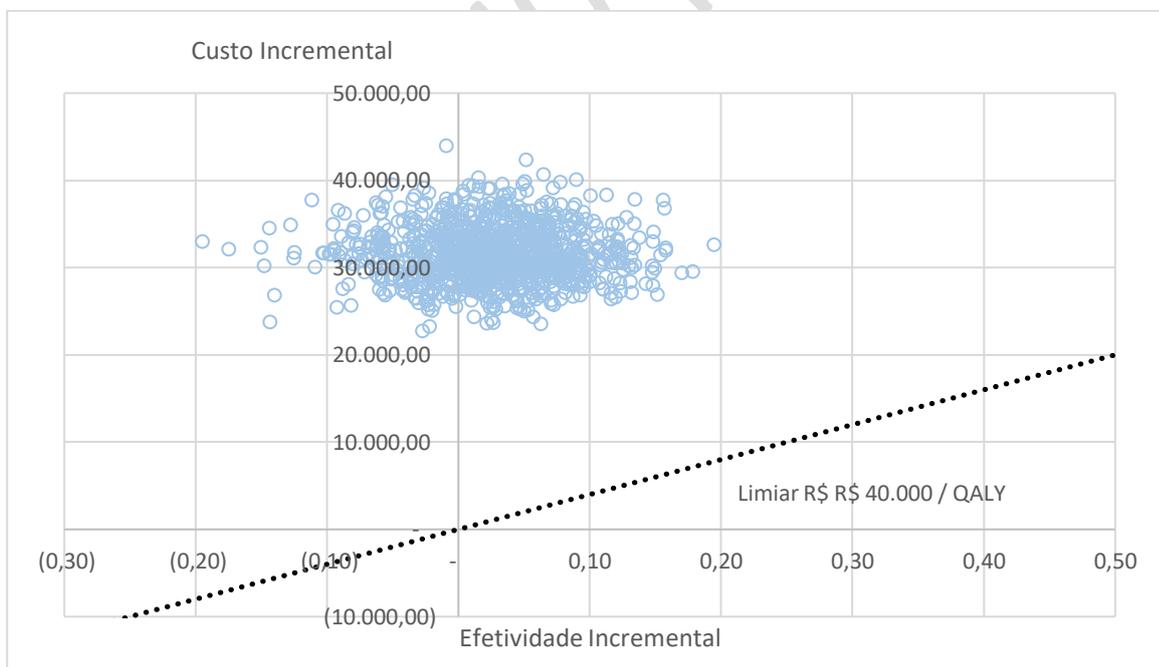


Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Homens 60 anos



Homens 70 anos



Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Análise Determinística Univariada -Mulheres

Diagrama de tornado – Mulheres 50 anos

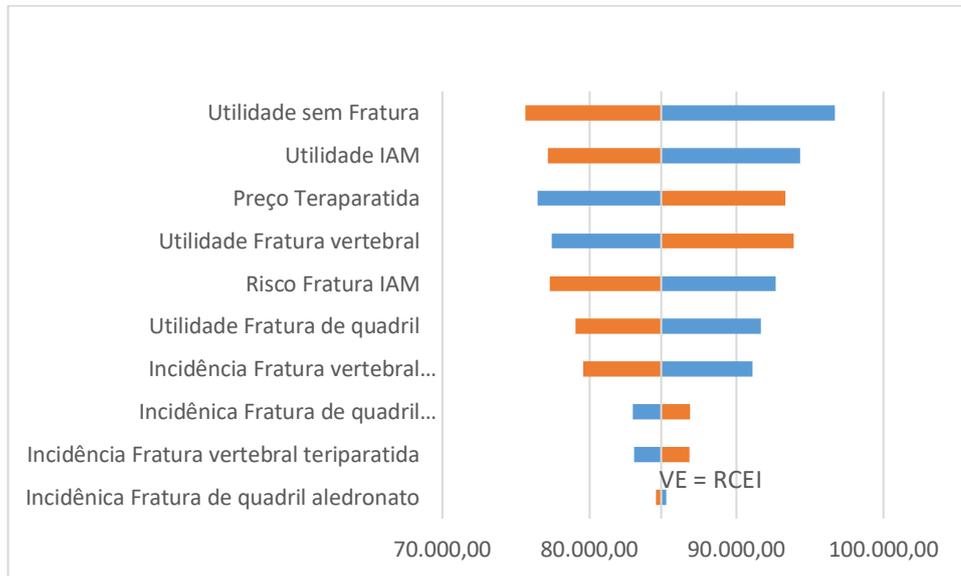
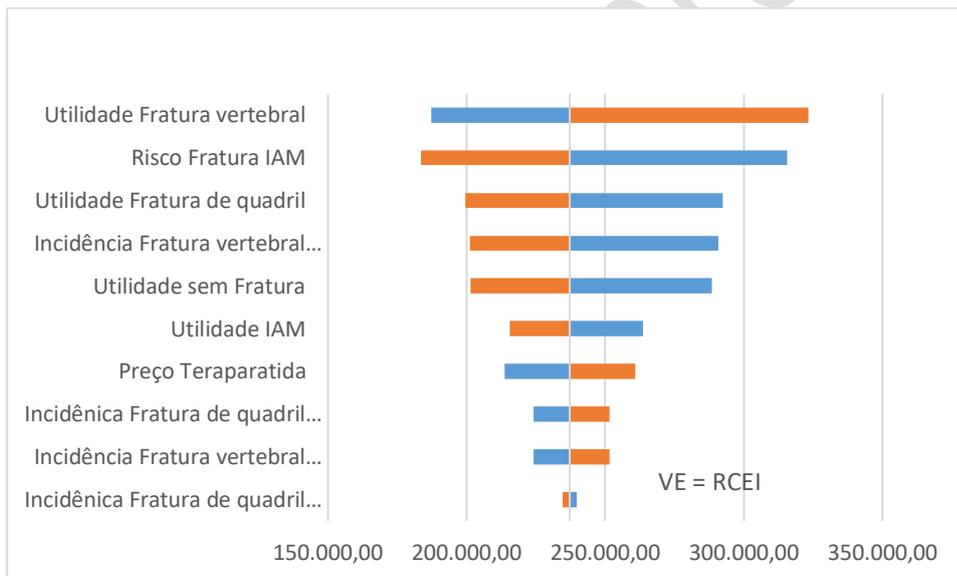
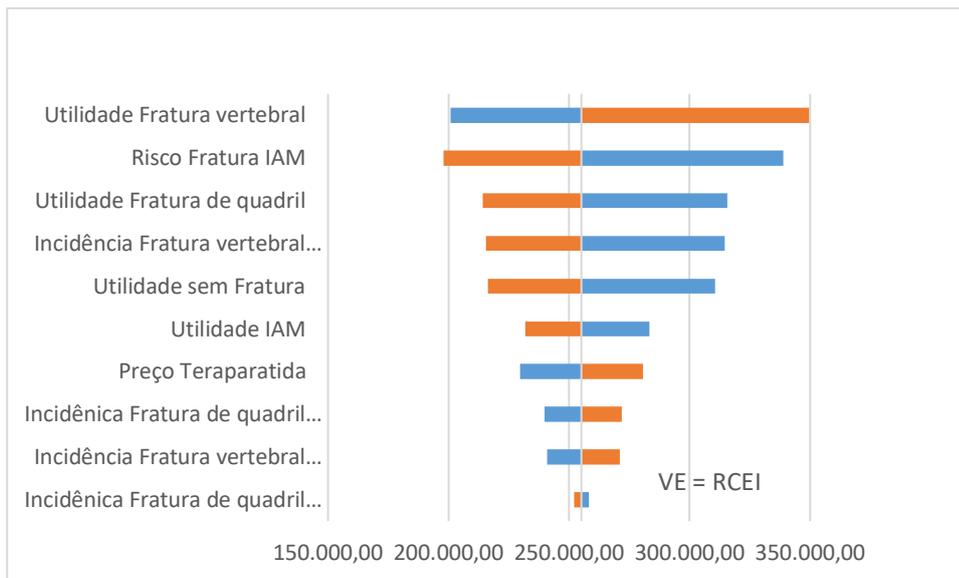


Diagrama de tornado – Mulheres 60 anos



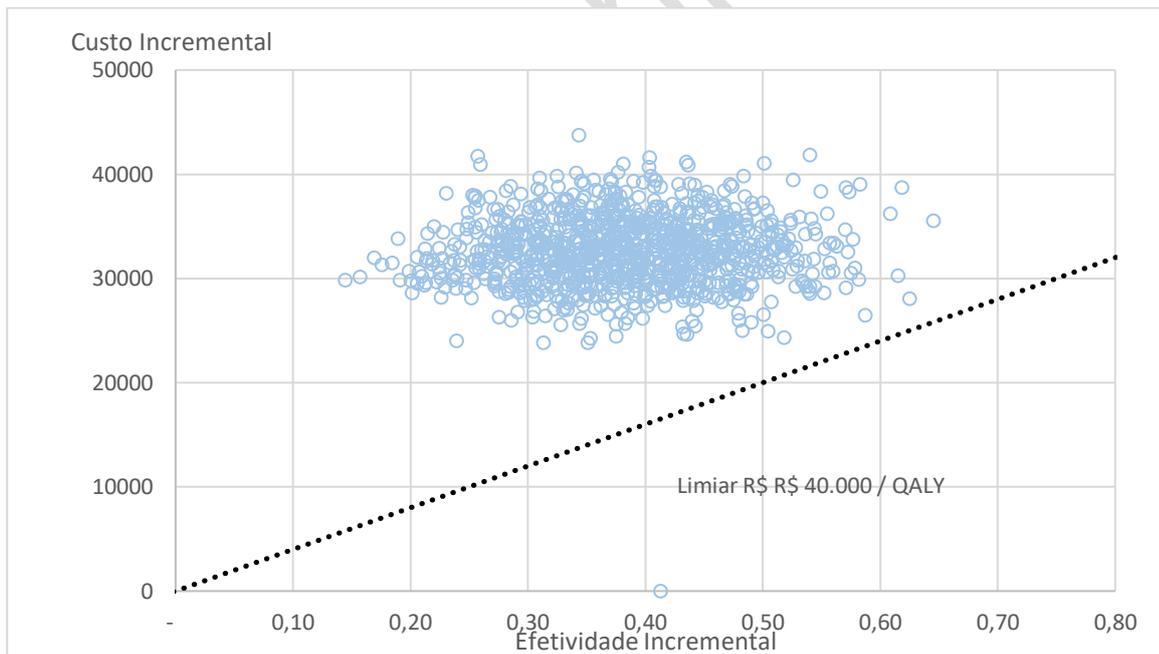
Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Diagrama de tornado – Mulheres 70 anos



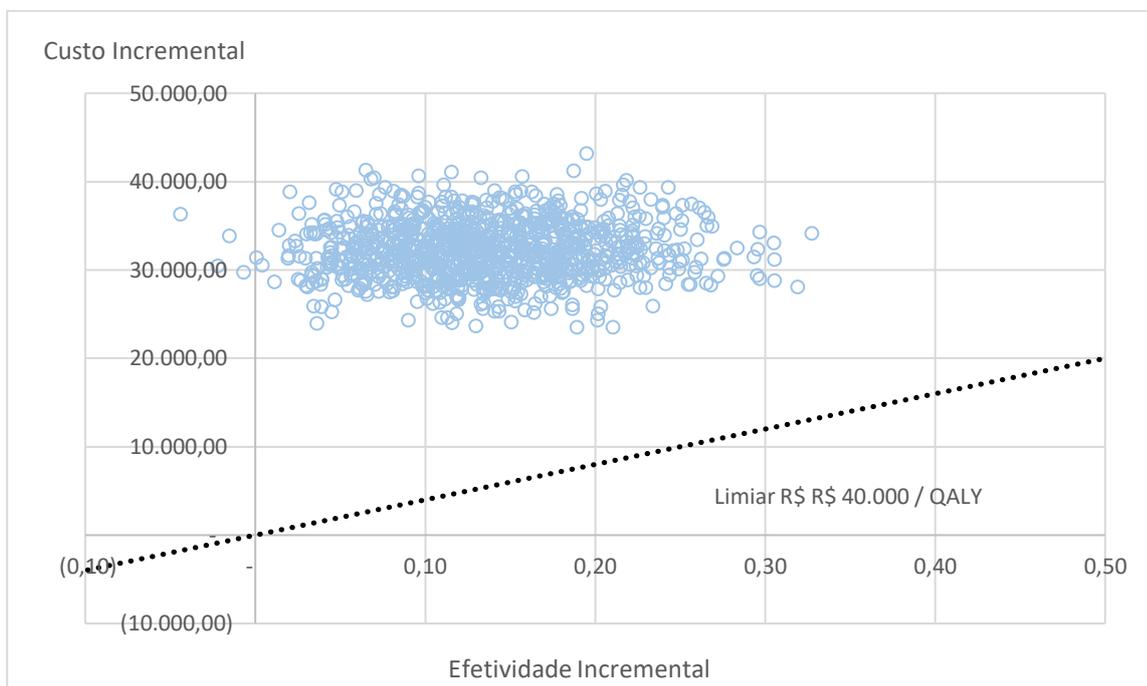
Análise Probabilística

Mulheres 50 anos

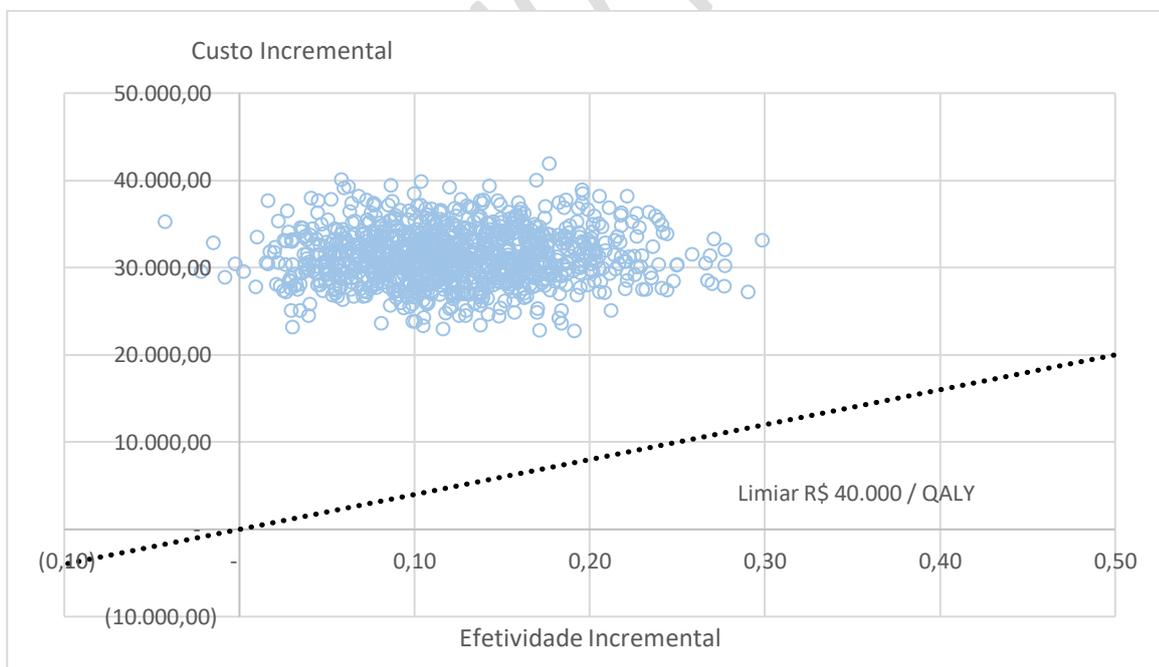


Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Mulheres 60 anos



Mulheres 70 anos



Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública



**MINISTÉRIO DA
SAÚDE**



DISQUE SAÚDE 136