



APRIMORAMENTO
DA GESTÃO DE
TECNOLOGIAS NO SUS

PLATAFORMA DE
TRADUÇÃO,
INTERCÂMBIO E
APROPRIAÇÃO SOCIAL
DO CONHECIMENTO

REVISÃO RÁPIDA



Teriparatida para osteoporose

Sumário

Resumo Executivo -----	3
Contexto -----	3
Registro da tecnologia na Anvisa -----	4
Estágio de incorporação ao SUS -----	4
Inserção da tecnologia em protocolos clínicos nacionais --	4
Pergunta -----	4
Métodos -----	5
Critérios de inclusão e de seleção -----	5
Definição das estratégias e realização das buscas -----	5
Seleção das evidências -----	5
Avaliação da qualidade das evidências -----	5
Evidências -----	6
Síntese dos resultados -----	7
Conclusão -----	7
Referências -----	7
Identificação dos responsáveis pela elaboração -----	8
Declaração de potenciais conflitos de interesse dos responsáveis pela elaboração -----	8
Link de acesso ao protocolo de Revisão Rápida utilizado -----	8

Resumo Executivo

Tecnologia

Teriparatida é um hormônio da paratireoide (PTH), aprovado para uso tanto em mulheres na pós-menopausa como em homens com osteoporose que apresentam alto risco para fraturas.

Indicação

Tratamento da osteoporose, devido a induzir a produção de osteoblastos e inibir a apoptose destes, resultando no rápido aumento das microestruturas e da força óssea.

Pergunta

A teriparatida é eficaz na prevenção de fraturas em mulheres na pós-menopausa com osteoporose?

Métodos

Foram realizadas buscas nas seguintes bases de dados eletrônicas: Pubmed, The Cochrane Library e NICE Evidence Search.

Resultados

A partir de um total de 22 referências, foi realizada a leitura completa de quatro artigos e, então, selecionada uma revisão sistemática com metanálise Bayesiana como fonte de informação sobre a eficácia clínica da teriparatida na prevenção de fraturas osteoporóticas em mulheres na pós-menopausa. A teriparatida foi estatisticamente mais efetiva que alendronato e risedronato na redução do risco de fraturas vertebrais. Já no resultado sobre risco de fraturas não vertebrais, a teriparatida não apresentou diferença estatística quando comparada ao denosumabe, alendronato e risedronato.

Conclusão

Apesar de os resultados sugerirem que a teriparatida é mais efetiva que placebo na redução do risco de fraturas vertebrais e não vertebrais em mulheres na pós-menopausa com osteoporose, sua incorporação não é recomendada devido a não apresentar diferença estatisticamente significativa na redução de fraturas não vertebrais, quando comparada diretamente com outros marcadores de *turnover*.

Contexto

A osteoporose é uma doença sistêmica esquelética progressiva, caracterizada pela baixa massa óssea e deterioração da microestrutura do tecido ósseo, com o conseqüente aumento da fragilidade óssea e susceptibilidade para fratura^(1,2). A redução da densidade mineral óssea resulta no desbaste das trabéculas e no aumento da fragilidade óssea. Assim, pessoas com diagnóstico de osteoporose apresentam um risco aumentado de sofrer fraturas de baixo trauma (fragilidade). Quando observada uma redução de um desvio padrão na densidade mineral óssea medida pela absorciometria de raio-X de energia dupla, tal fato é associado com um aumento no risco de fraturas osteoporóticas de 50-150%⁽³⁾. O aumento da idade é um dos principais fatores de risco para osteoporose; após os 35 anos de idade a perda óssea aumenta gradativamente como parte natural do processo da idade. Aos 75 anos de idade, aproximadamente 50% da população terá osteoporose. Adicionalmente, há um aumento no risco de quedas o qual aumenta o risco de fraturas. Uma a cada duas mulheres com idade acima de 50 anos no Reino Unido terá fratura óssea, provavelmente resultante da fragilidade esquelética^(1,4).

Entre as alternativas de tratamento não farmacológicas, a dieta associada com a prática de exercícios pode auxiliar na redução do risco de fraturas. Já a terapia medicamentosa mais comum utilizada no tratamento da osteoporose é com bisfosfonatos, responsáveis por inibir a atividade dos osteoclastos e reduzir a taxa de reabsorção⁽⁵⁾. Entre outras alternativas terapêuticas disponíveis, destaca-se a teriparatida, uma forma recombinante do hormônio da paratireoide (PTH 1-34), que ajuda regular os níveis de cálcio e a atividade celular envolvida na formação óssea.

O objetivo principal desta revisão rápida foi analisar a eficácia clínica da teriparatida na prevenção de fraturas osteoporóticas em mulheres na pós-menopausa.

Registro da tecnologia na Anvisa

O hormônio da paratireoide (PTH) é um agente anabólico que possui uma ampla aplicação clínica. Teriparatida é um PTH aprovado para uso tanto em mulheres na pós-menopausa como em homens com osteoporose que apresentam alto risco para fraturas⁽⁶⁾. A teriparatida, além de induzir a produção de osteoblastos, inibe a apoptose destes, resultando no rápido aumento das microestruturas e da força óssea⁽⁷⁾. Esse produto está registrado na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) para a seguinte indicação de uso⁽⁸⁾:

- Tratamento da osteoporose com alto risco para fraturas.

Atualmente a teriparatida possui apenas um registro na Anvisa.

Nome da Empresa: ELI LILLY DO BRASIL LTDA.

Nome comercial: Forteo

Princípio ativo: Teriparatida

Registro: 112600079

Apresentação: 250 mcg/mL, solução injetável, carpule, 2,4 mL

Vencimento do registro: 03/2018

De acordo com a tabela de Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) - Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), a teriparatida é comercializada por R\$ 1.629,70 - ICMS (0%).

Estágio de incorporação ao SUS

Esse medicamento ainda não foi avaliado para incorporação no elenco da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename)⁽⁹⁾.

Inserção da tecnologia em protocolos clínicos nacionais

Esse medicamento não está disponível nos protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas do Ministério da Saúde⁽⁹⁾.

Pergunta

A teriparatida é eficaz na prevenção de fraturas em mulheres na pós-menopausa com osteoporose?

P: Mulheres na pós-menopausa com osteoporose

I: Teriparatida

C: Nenhum tratamento

O: Redução do risco de fratura

S: Revisões sistemáticas (RS) ou ensaios clínicos randomizados (ECR)

Métodos

Critérios de inclusão e de seleção

Foram considerados elegíveis para inclusão revisões sistemáticas com metanálise e ensaios clínicos randomizados não contemplados nas revisões sistemáticas, cujo delineamento da avaliação incluiu um grupo de mulheres pós-menopausa com osteoporose tratadas com teriparatida *versus* placebo. Foram considerados estudos realizados nos idiomas inglês, espanhol e português e nenhuma restrição em relação ao país ou data de publicação foi imposta. A seleção da evidência priorizou os estudos mais recentes, com maior número de detalhes e com qualidade metodológica de maior escore.

Definição da estratégia e realização das buscas

As buscas na literatura foram realizadas nas bases de dados MEDLINE (via Pubmed), The Cochrane Library e NICE Evidence Search, em 1º de junho 2017, conforme estratégias baseadas nos termos do acrônimo PICOS e apresentadas na Tabela 1.

Tabela 1. Estratégias de busca e resultados obtidos segundo as bases de dados utilizadas

Base	Estratégias	Identificados	Resultados
Pubmed	((("Osteoporosis"[Mesh]) AND "Teriparatide"[Mesh]) AND ((meta analysis[ptyp] OR meta-analysis[tiab] OR meta-analysis[mh] OR (systematic[tiab] AND review[tiab]) NOT ((case[ti] AND report[ti]) OR editorial[ptyp] OR comment[ptyp] OR letter[ptyp] OR newspaper article [ptyp])))	18	1
The Cochrane Library	"Osteoporosis" AND "Teriparatide"	0	0
NHS Evidence*	"Osteoporosis" AND "Teriparatide"	4	0
TOTAL		22	1

* Aplicado filtro para *Health Technology Assessment* - HTA (Avaliação de Tecnologias em Saúde)

Seleção das evidências

Foram identificados 22 artigos. Após seleção com base na leitura dos títulos e resumos, 21 artigos foram excluídos por não serem relevantes ou não se adequarem ao objetivo proposto. Uma revisão sistemática com metanálise foi selecionada para compor esta revisão rápida, cujo objetivo foi avaliar a eficácia e segurança da teriparatida na prevenção de fraturas osteoporóticas em mulheres na pós- menopausa.

Avaliação da qualidade das evidências

A qualidade metodológica da revisão sistemática foi avaliada utilizando o escore proposto pela ferramenta *Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews* (AMSTAR) e está apresentada na Tabela 3.

Evidências

As características e o sumário da evidência selecionada estão apresentados na Tabela 2.

Tabela 2. Características e sumário das evidências selecionadas

Estudo	Objetivo	Métodos	Conclusões	Limitações	Evidência
Zhang <i>et al.</i> , (2015) ⁽¹⁰⁾	Comparar a eficácia da teriparatida, denosumabe e bisfosfonatos orais para redução do risco de fratura em mulheres na pós-menopausa com osteoporose.	Revisão sistemática com metanálise Bayesiana.	<p>Fraturas vertebrais</p> <p>Quando comparados com placebo, todos os medicamentos reduziram o risco de fratura vertebral. A eficácia das intervenções quando comparada com placebo foi:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Teriparatida Risco Relativo – RR: 0,36 (Intervalo de Confiança – IC 95%: 0,25-0,50); • Denosumabe RR: 0,34 (IC 95%: 0,27-0,42); • Alendronato RR: 0,53 (IC 95%: 0,41-0,69); • Etidronato RR: 0,46 (IC 95%: 0,20-1,05); • Ibandronato RR: 0,55 (IC 95%: 0,33-0,91); • Risedronato RR: 0,48 (IC 95%: 0,40-0,57). <p>Utilizando uma estrutura Bayesiana para comparar os tratamentos, a teriparatida foi mais efetiva que alendronato e risedronato na redução de fraturas vertebrais, com uma diferença estatisticamente significativa. Teriparatida vs. Alendronato – Odds Ratio - OR: 1,76, IC 95%: 1,03-2,98; Teriparatida vs. Risedronato - OR: 1,92, IC 95%: 1,13-3,19.</p> <p>Fraturas não vertebrais</p> <p>Teriparatida, denosumabe, alendronato e risedronato também reduziram o risco de fraturas não vertebrais quando comparados a placebo.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Teriparatida RR: 0,64 (IC 95%: 0,48-0,86); • Denosumabe RR: 0,82 (IC 95%: 0,70-0,97); • Alendronato RR: 0,84 (IC 95%: 0,74-0,95); • Risedronato RR: 0,82 (IC 95%: 0,73-0,92). <p>A metanálise de comparação dos tratamentos utilizando uma estrutura Bayesiana não demonstrou um resultado estatisticamente significativo a favor da teriparatida quando comparada ao denosumabe, alendronato e risedronato.</p>	<p>(1) Os ensaios clínicos incluídos provavelmente apresentavam diferentes delineamentos no formato do estudo, o tempo de seguimento de cada estudo variou.</p> <p>(2) Tamanho da amostra pequeno e a falta de estudos que comparam as alternativas terapêuticas head-to-head podem aumentar as incertezas dos resultados.</p> <p>(3) Os autores não puderam avaliar o viés de publicação. Os autores informaram que a qualidade dos estudos incluídos foi avaliada utilizando a escala de Jadad, no entanto não apresentaram os resultados.</p>	Score AMSTAR: 6/11

Tabela 3. Avaliação da qualidade da evidência da revisão sistemática incluída

Estudos	AMSTAR item											# Sim
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	
Zhang <i>et al.</i> , (2015) ⁽¹⁰⁾	S	S	N	N	N	S	N	N	S	S	S	6

Legenda: N: não; NM: não menciona; S: sim. # Sim: número de sim; AMSTAR item: 1. A pergunta da revisão está bem estruturada? 2. A seleção de estudos e a extração de dados foram pareadas? 3. Foi realizada uma pesquisa/busca bibliográfica abrangente? 4. Houve busca na literatura cinzenta? 5. Os estudos incluídos e excluídos estão relacionados? 6. Os estudos incluídos estão descritos? 7. A qualidade metodológica dos estudos incluídos foi avaliada? 8. A qualidade metodológica dos estudos incluídos foi utilizada de forma adequada na formulação das conclusões? 9. Os métodos usados para agrupar os resultados foram adequados? 10. A probabilidade de viés de publicação foi estimada? 11. Os potenciais conflitos de interesse foram informados?

Síntese dos resultados

De acordo com os resultados apresentados, teriparatida, denosumabe, alendronato e risedronato são eficazes na redução do risco de fraturas vertebrais e não vertebrais em mulheres na pós-menopausa com osteoporose quando comparados com placebo. Realizando uma análise Bayesiana para comparar as alternativas terapêuticas, a teriparatida foi estatisticamente mais efetiva que alendronato e risedronato na redução do risco de fraturas vertebrais. Já no resultado sobre risco de fraturas não vertebrais, a teriparatida não apresentou diferença estatística quando comparada ao denosumabe, alendronato e risedronato.

Conclusão

Apesar de os resultados sugerirem que a teriparatida é mais efetiva que placebo na redução do risco de fraturas vertebrais e não vertebrais em mulheres na pós-menopausa com osteoporose, sua incorporação não é recomendada devido a não apresentar diferença estatisticamente significativa na redução de fraturas não vertebrais, quando comparada diretamente com outros marcadores de *turnover*. São necessários estudos de comparação direta adicionais para comprovar a superioridade da teriparatida. Assim, devem ser priorizadas para o tratamento da osteoporose as atuais alternativas terapêuticas disponibilizadas no específico Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT)⁽¹¹⁾.

Referências

1. National Osteoporosis Society. National Osteoporosis Society. [Internet]. Available from: www.nos.org.uk
2. Kanis JA, Kanis JA. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: Synopsis of a WHO report. *Osteoporos Int*. 1994;4(6):368–81.
3. Iwamoto J, Makita K, Sato Y, Takeda T MH. Alendronate is more effective than elcatonin in improving pain and quality of life in postmenopausal women with osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2011;22:2735–42.
4. Loddenkemper K, Bohl N, Perka C, Burmester G-R, Buttgereit F, K. L, et al. Correlation of different bone markers with bone density in patients with rheumatic diseases on glucocorticoid therapy. *Rheumatol Int* [Internet]. 2006;26(4):331–6. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L43097528%5Cnhttp://dx.doi.org/10.1007/s00296-005-0608-8%5Cnhttp://elvis.ubvu.vu.nl:9003/vulink?sid=EMBASE&issn=01728172&id=doi:10.1007/s00296-005-0608-8&atitle=Correlation+of+different+>
5. Kunchur R, Need A, Hughes T GA. Clinical investigation of C-terminal cross-linking telopeptide test in prevention and management of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg*. 2009;67(1167–1173).

6. Adami S, Brandi ML, Canonico PL, Minisola G, Minisola S, Tarantino U. Appropriate use of anabolic treatment for severe osteoporosis. Vol. 7, Clinical Cases in Mineral and Bone Metabolism. 2010. p. 114–22.
7. Lyritis GP, Georgoulas T, Zafeiris CP. Bone anabolic versus bone anticatabolic treatment of postmenopausal osteoporosis. In: Annals of the New York Academy of Sciences. 2010. p. 277–83.
8. Bula do teriparatida registrada na Anvisa [Internet]. [cited 2017 Jul 2]. Available from: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=11083932015&pIdAnexo=3011662
9. Ficha técnica sobre medicamentos da CONITEC [Internet]. [cited 2017 Jun 2]. Available from: http://conitec.gov.br/images/FichasTecnicas/teriparatida_Osteoporose_FT.pdf
10. Zhang L, Pang Y, Shi Y, Xu M, Xu X, Zhang J, Ji L ZD. Indirect comparison of teriparatide, denosumab, and oral bisphosphonates for the prevention of vertebral and nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis. Menopause. 2015;22(9):1021–5.
11. Protocolo de Osteoporose da CONITEC [internet]. Available from: <http://conitec.gov.br/images/Protocolos/Osteoporose.pdf>

■ Identificação dos responsáveis pela elaboração

Fernando Zanghelini

Doutor em Inovação Terapêutica

Universidade Federal de Pernambuco

Telefone: (061) 99655-5723 – fernandozanghelini@gmail.com

■ Declaração de potenciais conflitos de interesse dos responsáveis pela elaboração

O autor afirma não haver conflitos de interesse a serem declarados.

► **Link de acesso ao protocolo de Revisão Rápida utilizado**