

**C**AATES

**CENTRO COLABORADOR DO SUS  
AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS  
& EXCELÊNCIA EM SAÚDE**

**PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO**

**PTC 09/2015**

**Eficácia, segurança e custo-efetividade de  
teriparatida para o tratamento de osteoporose**

**Efficacy, safety and cost-effectiveness of teriparatide  
for the treatment of osteoporosis**

**Eficacia, seguridad y coste-efectividad de la teriparatida  
para el tratamiento de la osteoporosis**

**Belo Horizonte  
Setembro - 2015**

**Faculdade de Farmácia - UFMG  
Dep. de Farmácia Social  
[www.ccates.org.br](http://www.ccates.org.br)**

**UNIVERSIDADE FEDERAL  
DE MINAS GERAIS**



2015. CCATES.

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 área técnica. Este estudo é parte integrante do Projeto “Centro Colaborador do SUS/MG para Estudos Farmacoeconômicos e Epidemiológicos” que tem o apoio da Secretaria de Estado de Minas Gerais e tem por objetivo subsidiar a tomada de decisão, mas não expressa decisão formal para fins de incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

*Informações:*

CENTRO COLABORADOR DO SUS: AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS E EXCELÊNCIA EM  
SAÚDE - CCATES

Faculdade de Farmácia UFMG

Av. Presidente Antônio Carlos 6627 Campus Pampulha

CEP: 31270-901, Belo Horizonte – MG

Tel.: (31) 3409-6394

*Home Page:* <http://www.ccates.org.br>

*Elaboração:*

Celline Cardoso Almeida-Brasil  
Mestre em Saúde Pública  
Programa de Pós-Graduação em  
Medicamentos e Assistência Farmacêutica  
UFMG

Lays Pires Marra  
Programa de Pós-Graduação em  
Medicamentos e Assistência Farmacêutica  
UFMG

*Revisão Técnica:*

Profa. Dra. Alessandra Maciel Almeida  
Faculdade de Ciências Médicas de Minas  
Gerais  
CCATES/UFMG

Prof. Dr. Augusto Afonso Guerra Júnior  
Faculdade de Farmácia da UFMG  
CCATES/UFMG

## **DECLARAÇÃO DE POTENCIAIS CONFLITOS DE INTERESSE**

Nenhum dos autores recebe qualquer patrocínio da indústria ou participa de qualquer entidade de especialidade ou de pacientes que possa representar conflitos de interesse.

## RESUMO EXECUTIVO

**Tecnologia:** Teriparatida

**Indicação:** Tratamento da osteoporose

**Caracterização da tecnologia:** A teriparatida (PTH) é um polipeptídeo sintético, que contém os aminoácidos da região ativa do hormônio das paratiróides humano. É um agente anabólico ósseo que estimula a formação de tecido ósseo, aumentando a força óssea e levando a uma redução do risco de fraturas.

**Pergunta:** A teriparatida é segura, eficaz e custo-efetiva no tratamento da osteoporose, em relação aos medicamentos fornecidos pelo SUS?

**Busca e análise de evidências científicas:** Foram pesquisadas as bases de dados The Cochrane Library (via Bireme), Medline (via Pubmed), Lilacs e Centre for Reviews and Dissemination (CRD). Foi realizada também busca manual nas referências dos estudos encontrados. Uma busca de Avaliações de Tecnologias de Saúde (ATS) foi realizada em sites da Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias e Saúde (REBRATS) e de agências internacionais. Foram consideradas elegíveis revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados (ECR) com metanálise e estudos de custo-efetividade, que avaliaram o uso de teriparatida comparado ao placebo ou às alternativas disponíveis pelo SUS. Como desfechos foram considerados o aumento na densidade óssea, redução do risco de fraturas, ocorrência de eventos adversos e razão de custo-efetividade incremental (RCEI).

**Resumo dos resultados dos estudos selecionados:** Foram selecionadas seis revisões sistemáticas de eficácia e segurança e dois estudos econômicos, sendo um deles uma revisão sistemática. Todas as revisões sistemáticas de eficácia e segurança apresentaram qualidade de moderada a fraca e favoreceram o uso de teriparatida. Em relação ao aumento na densidade mineral óssea (DMO) a teriparatida foi mais eficaz que placebo, alendronato e estrógenos conjugados em todos os estudos que avaliaram esse desfecho. Na redução de fraturas, desfecho considerado clinicamente relevante, a teriparatida foi eficaz em comparação com placebo, alendronato, raloxifeno e estrógenos conjugados. As informações sobre a segurança da tecnologia foram insuficientes. Foram encontradas evidências de que o tratamento com altas doses de PTH estaria associado ao desenvolvimento de osteosarcoma. Em relação à avaliação econômica, a teriparatida mostrou-se custo-efetiva apenas em relação aos bisfosfonados e somente para pacientes com osteoporose pós-menopáusia grave (i.e., DMO abaixo de 2,5 desvios padrão acompanhada de pelo menos uma fratura por fragilidade óssea). Os estudos de avaliação econômica e as agências internacionais de ATS/guias terapêuticos apontam que a terapia com bisfosfonatos é a opção mais custo-efetiva.

**Recomendações:** Recomenda-se fracamente a alternativa teriparatida apenas para mulheres que apresentem osteoporose pós-menopáusia grave com falha terapêutica ao alendronato, disponibilizado pelo SUS de acordo com o PCDT. Ressalta-se que a teriparatida apresenta alto custo em relação às alternativas já incorporadas e que outros países desenvolvidos recomendam o uso restrito desta tecnologia.

## ABSTRACT

**Technology:** Teriparatide.

**Indication:** Osteoporosis treatment.

**Characterization of the technology:** Teriparatide (PTH) is a synthetic polypeptide which contains the amino acids of the active region of human parathyroid hormone. It is a bone anabolic agent that stimulates bone formation and increases bone strength, reducing the risk of fractures.

**Question:** Is teriparatide effective, safe and cost-effective for osteoporosis treatment, regarding the alternatives available at SUS?

**Search and analysis of scientific evidence:** We conducted a search at the databases The Cochrane Library (via Bireme), Medline (via Pubmed), Lilacs and Centre for Reviews and Dissemination (CRD). Manual search was also conducted on the internet and in the references of the studies found. Health Technology Assessments (HTA) have been selected in international agencies and in Brazilian Network for Health Technology Assessment (REBRATS). Systematic reviews of randomized controlled trials (RCTs) and cost-effectiveness studies that evaluated the use of teriparatide compared to placebo or to alternatives available at SUS were eligible. The outcomes considered were bone density, risk of fractures, adverse events and incremental cost-effectiveness ratio (ICER).

**Summary of results of selected studies:** Six systematic reviews of efficacy and safety and two cost-effectiveness studies, one of them is a systematic review, were included. All systematic reviews of efficacy and safety had reasonable quality and favored the use of teriparatide. Regarding the increase in bone mineral density (BMD), teriparatide was more effective than placebo, alendronate and conjugated estrogens in all studies that evaluated this outcome. In the reduction of fractures, considered as the clinically relevant endpoint, teriparatide was effective compared to placebo, alendronate, raloxifene and conjugated estrogens. Information on the safety of the technology was insufficient and there is evidence that treatment with high doses of PTH was associated with developing osteosarcoma. Regarding the cost-effectiveness, the included studies did not demonstrate clinical relevance in the outcomes assessed and teriparatide proved to be cost-effective only in comparison with bisphosphonates and only for patients with severe postmenopausal osteoporosis (BMD below than 2.5 standard deviations with at least one bone fracture).

**Recommendations:** We weakly recommend teriparatide use only for women with severe postmenopausal osteoporosis and therapeutic failure to alendronate, which is provided by SUS. It is important to highlight that teriparatide has a high cost compared to alternatives already incorporated and that other developed countries recommend the limited use of this technology.

## RESUMEN

**Tecnología:** Teriparatida.

**Indicación:** Tratamiento de la osteoporosis.

**Caracterización de la tecnología:** La teriparatida (PTH) es un polipéptido sintético que contiene los aminoácidos de la región activa de la hormona paratiroidea humana. Es un agente anabólico óseo que estimula la formación ósea, aumenta la fuerza del hueso y conduce a una reducción en el riesgo de fractura.

**Pregunta:** ¿La teriparatida es eficaz, segura y coste-efectiva para el tratamiento de la osteoporosis en relación con las alternativas disponibles en el SUS?

**Búsqueda y análisis de la evidencia científica:** Una búsqueda se realizó en las bases de datos de la Cochrane Library (vía Bireme), MEDLINE (vía PubMed), LILACS y Centre for Reviews and Dissemination (CRD). Búsqueda manual también se llevó a cabo. Comentarios de las agencias de tecnologías de la salud (ATS) fueron seleccionados en las agencias internacionales y en la Red Brasileña de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (REBRATS). Las revisiones sistemáticas de ensayos controlados aleatorios (ECA) y los estudios de costo-efectividad que evaluaron el uso de teriparatida en comparación con placebo o con las alternativas disponibles en el SUS fueron elegibles. Los resultados considerados fueron la densidad ósea, el riesgo de fracturas, eventos adversos y la razón coste-efectividad incremental (RCEI).

**Resumen de los resultados de los estudios seleccionados:** Seis revisiones sistemáticas de la eficacia y seguridad y dos estudios de costo-efectividad, uno de estos una revisión sistemática, fueron incluidos. Todas las revisiones sistemáticas de la eficacia y seguridad tenían una calidad razonable y favorecieron el uso de teriparatida. En relación con el aumento de la densidad mineral ósea (DMO), la teriparatida fue más eficaz que el placebo, el alendronato y los estrógenos conjugados en todos los estudios que evaluaron este resultado. En la reducción de fracturas, considerado como el resultado clínicamente relevante, PTH fue eficaz en comparación con el placebo, el alendronato, el raloxifeno y los estrógenos conjugados. La información sobre la seguridad de la tecnología era insuficiente y hay evidencias de que el tratamiento con altas dosis de PTH se asocia con el desarrollo de osteosarcoma. En relación con el coste-efectividad, los estudios incluidos no demuestran relevancia clínica de los resultados evaluados y teriparatida demostró ser rentable solamente en comparación a los bifosfonatos y

solamente para los pacientes con severa osteoporosis posmenopáusica (DMO abajo de 2,5 desviaciones estándar con al menos una fractura ósea).

**Recomendaciones:** Se recomienda débilmente el uso de teriparatida solamente para las pacientes con osteoporosis posmenopáusica grave y con fracaso terapéutico del tratamiento con alendronato, proporcionado por el SUS de acuerdo con el PCDT. Destaca-se que la teriparatida tiene un alto costo en comparación con las alternativas ya incorporadas y que otros países desarrollados recomiendan el uso limitado de esta tecnología.

## SUMÁRIO

1.	CONTEXTO .....	7
2.	PERGUNTA .....	8
3.	INTRODUÇÃO .....	9
3.1.	Etiologia e epidemiologia da doença.....	9
3.2.	Diagnóstico .....	10
3.3.	Opções de tratamento.....	12
3.3.1.	Medidas não-farmacológicas .....	12
3.3.2.	Medidas farmacológicas .....	12
3.4.	Descrição da tecnologia avaliada .....	15
3.5.	Análise de custos.....	16
4.	BASES DE DADOS E ESTRATÉGIA DE BUSCA .....	18
5.	CRITÉRIOS DE SELEÇÃO E EXCLUSÃO DE ARTIGOS.....	19
6.	AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA .....	21
7.	RESULTADOS DOS ESTUDOS SELECIONADOS.....	23
7.1.	Descrição dos estudos .....	23
7.2.	Resultados de eficácia e segurança .....	26
7.2.1.	Densidade óssea.....	26
7.2.2.	Fraturas vertebrais e não vertebrais .....	27
7.2.3.	Eventos Adversos .....	29
7.3.	Resultados de análises econômicas.....	33
8.	AVALIAÇÕES DE TECNOLOGIAS DE SAÚDE E GUIAS TERAPÊUTICOS .....	37
9.	RECOMENDAÇÕES.....	39
	REFERÊNCIAS.....	41
	ADENDO 1 – CRITÉRIOS PARA A AVALIAÇÃO DA QUALIDADE .....	46

## **1. CONTEXTO**

Em 2014, a Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais (SES/MG) solicitou ao Centro Colaborador do SUS (CCATES/UFMG) a elaboração de uma parecer técnico-científico sobre eficácia e segurança da teriparatida para o tratamento de pacientes com osteoporose.

O Centro Colaborador do SUS é um núcleo de cooperação técnico-científica que integra a Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias de Saúde (REBRATS), e tem, dentre outras atribuições, a função de elaborar pareceres independentes a fim de subsidiar a defesa técnica junto ao Poder Judiciário.

Este parecer possui caráter informativo, portanto as recomendações e conclusões apresentadas não refletem, necessariamente, a opinião dos gestores do Sistema Único de Saúde. No processo de elaboração, buscou-se atender às Diretrizes Metodológicas propostas pelo Ministério da Saúde para a elaboração de pareceres técnico-científicos (PTC). Objetiva-se com a elaboração deste PTC embasar a tomada de decisão de juízes, defensores públicos e promotores, bem como dos gestores em saúde, visando ao bem comum, à efetividade e à eficiência do Sistema Único de Saúde.

## 2. PERGUNTA

O objetivo desse Parecer Técnico Científico (PTC) é analisar as evidências científicas disponíveis sobre a eficácia, segurança e custo-efetividade da teriparatida para o tratamento de osteoporose.

Para sua elaboração, estabeleceu-se a seguinte pergunta, cuja estrutura encontra-se no **Quadro 1**.

**Quadro 1.** Pergunta estruturada para elaboração do Parecer Técnico Científico.

<b>População</b>	Adultos diagnosticados com osteoporose
<b>Intervenção</b>	Teriparatida
<b>Comparação</b>	Placebo Alendronato; Risedronato; Raloxifeno; Estrógenos conjugados; Calcitonina sintética de salmão
<b>Parâmetros</b>	Eficácia Segurança Custo-efetividade
<b>Desfechos</b>	Densidade Óssea Fratura Vertebra ou Não Vertebral Eventos Adversos Razão de custo-efetividade incremental (RCEI)

Pergunta: A teriparatida é segura, eficaz e custo-efetiva no tratamento da osteoporose em relação aos medicamentos fornecidos pelo SUS?

### 3. INTRODUÇÃO

#### 3.1. Etiologia e epidemiologia da doença

A osteoporose é definida como uma doença caracterizada por baixa massa óssea e deterioração da microarquitetura do tecido ósseo, causando fragilidade óssea e aumento no risco de fraturas (KANIS, 1994). A perda óssea é gradual e indolor, sendo que, geralmente, não existem sintomas até que a primeira fratura ocorra (MCCLOSKEY, 2009). A maioria das fraturas resultantes da osteoporose produz mudanças esqueléticas, como deformações e diminuição da estatura, causando dor e podendo levar à invalidez ou até a morte (RIGGS, 1987).

Um estudo realizado em 2000, observou que as fraturas decorrentes de osteoporose ocorrem a um ritmo alarmante, com cerca de 9 milhões fraturas em todo o mundo (JOHNELL; KANIS, 2006). Esse mesmo estudo estimou que os anos de vida perdidos ajustados por incapacidade devido às fraturas osteoporóticas foram de 5,8 milhões e que essas fraturas contribuíram para 0,83% da carga global de doenças não-transmissíveis em todo o mundo (JOHNELL; KANIS, 2006). O custo associado com o tratamento de fraturas nos Estados Unidos foi estimado em 22,5 milhões de dólares americanos em 2004 e estima-se que esse custo será de 32,2 milhões dólares em 2025 (VANNESS; TOSTESON, 2005). No Brasil, a incidência anual de fraturas de quadril é menor que 150/100.000, sendo que a incidência observada foi maior em países da Europa, como Dinamarca, Noruega, Suécia e Áustria (>500/100.000) (KANIS et al., 2012).

A ocorrência de fraturas aumenta exponencialmente com a idade. A diminuição da densidade óssea com a idade reflete o efeito somatório de vários processos (MARQUES NETO; LEDERMAN, 1995). O risco de osteoporose depende tanto da massa óssea máxima alcançada nos anos da idade adulta jovem quanto do índice de perda da massa nas épocas posteriores. A densidade óssea aumenta até os 30 anos de idade e declina conforme uma rede complexa de fatores (HALLBERG et al., 1992). Os fatores de risco são divididos entre modificáveis e fixos. Dentre os fatores modificáveis destaca-se

a ingestão de álcool, uso de cigarro, dieta insuficiente de cálcio, baixa atividade física e quedas frequentes. Os riscos fixos incluem idade avançada, sexo feminino, história familiar de osteoporose, fratura prévia e etnias amarela e branca (COOPER, 2007).

A ocorrência de fraturas de quadril em mulheres é o dobro da observada em homens (KANIS et al., 2012). A osteoporose se desenvolve como decorrência de uma desordem do processo de remodelação óssea e, na menopausa, devido à redução na produção de estrogênio, a renovação está aumentada e a formação óssea está diminuída em cada unidade de remodelação, o que conduz a uma perda de massa óssea (COOPER, 2007). Acredita-se que entre os 40 anos e a menopausa, as mulheres perdem aproximadamente 0,3% a 0,5% de sua massa de osso cortical por ano e, após a menopausa, este ritmo acelera para 2% a 3% ao ano (LUCASIN JUNIOR; LIMA, 1994).

### **3.2. Diagnóstico**

O diagnóstico da osteoporose pode ser estabelecido com base na medida de baixa densidade mineral óssea (DMO), utilizando-se a técnica de absorciometria por raios-X com dupla energia (DXA - Dual X-Ray Absorptiometry) (BRASIL, 2014). O exame é considerado mais adequado e preciso, e sua medida é considerada o melhor método disponível para determinar a existência do risco e assim iniciar um tratamento preventivo (NIH, 2001). É um método não-invasivo, mais preciso na avaliação de risco de fratura, com radiação extremamente baixa e recomendado como o meio disponível mais adequado até o momento para avaliação de indivíduos com risco de desenvolver osteoporose (SEELEY; BROWNER; NEVITT, 1991). Os critérios definidos pela Organização Mundial da Saúde (OMS) para diagnosticar a osteoporose consideram a quantos desvios padrões da média de valor de pico em adultos jovens (escore T) a DMO do indivíduo está. Se o valor é inferior a 2,5 desvios padrão da média (escore T < -2,5), o indivíduo é diagnosticado com osteoporose. Os valores de escore T entre -1 e -2,5 são indicativos de osteopenia e valores até -1 são considerados normais (WHO, 1994). Esses critérios, originalmente definidos para mensuração em mulheres, têm sido empregados para estimar a prevalência de osteopenia e osteoporose em indivíduos acima de 50 anos de idade (O'NEILL, 1993). Embora esta definição

operacional possa ser criticada por alguns pesquisadores, a necessidade social de haver um padrão consistente a fim de documentar sua frequência, e sua utilidade para subsidiar administradores de sistemas e serviços de saúde, têm justificado o seu emprego (MELTON, 1997).

O risco de fratura, entretanto, é multifatorial e muitos outros fatores contribuem para o risco além daquele refletido somente pela DMO, indicando que deveria haver o uso integrado do DMO aos fatores de risco clínicos para contribuir na previsão do risco de fratura (KANIS et al., 2007). Com base nisso, a OMS desenvolveu o índice FRAX® (Fracture Assessment Tool), que avalia os fatores de risco de uma pessoa, fornecendo a chance em porcentagem da pessoa ter uma fratura osteoporótica em 10 anos (MCCLOSKEY, 2009). O índice está disponível online para todos os profissionais de saúde<sup>1</sup>. O índice FRAX incorpora a avaliação da DMO aos fatores de risco para avaliar o risco de fratura do paciente, e, portanto, o risco pode ser calculado com ou sem conhecimento do DMO. Quando se tem a avaliação da DMO, o FRAX utiliza a DMO do colo do fêmur, além de considerar outros fatores de risco clínicos, para estimar o risco e probabilidade de fratura nos próximos 10 anos em pacientes não tratados com idades de 40 a 90 anos de idade. Vale ressaltar que este instrumento foi validado utilizando DMO apenas do quadril e não é validado usando outras áreas, como a coluna vertebral. Limiares de custo-efetividade para o tratamento farmacológico, disponibilidade a pagar, e os custos relacionados com fratura irá variar de país para país.

Exames laboratoriais têm por objetivo a exclusão de doenças que possam mimetizar a osteoporose, como osteomalacia e mieloma múltiplo, a elucidação das causas da osteoporose, a avaliação da gravidade da doença e a monitorização do tratamento. Assim, na rotina de investigação, além da história e do exame físico, podem ser incluídos hemograma, dosagens séricas de cálcio, albumina, creatinina, dosagem de cálcio na urina de 24 horas, entre outros (BRASIL, 2014).

---

<sup>1</sup> Link para acesso ao índice FRAX®: <https://www.shef.ac.uk/FRAX/?lang=pt>

### **3.3. Opções de tratamento**

#### **3.3.1. Medidas não-farmacológicas**

As medidas não farmacológicas que se aplicam à prevenção e ao tratamento da osteoporose levam em consideração os fatores de risco modificáveis: assegurar um aporte alimentar de cálcio e vitamina D; redução no consumo de cafeína e álcool, evitar o tabaco; fomentar a prática de atividade física e estratégias de prevenção de quedas. A atividade física regular contribui para a redução do risco de fratura, uma vez que desempenha importante papel no aumento e na preservação da massa óssea, contribui também para a melhora do equilíbrio. Antes da prática de exercícios mais intensos, é recomendável uma avaliação profissional para estabelecer os limites do paciente. Além da atividade física regular, as estratégias de prevenção de quedas devem incluir a revisão de medicamentos psicoativos e outros associados ao risco de quedas, avaliação de problemas neurológicos, correção de distúrbios visuais e auditivos e medidas de segurança ambiental (DAY et al., 2002; ZEHNACKER et al., 2007).

#### **3.3.2. Medidas farmacológicas**

Na terapia medicamentosa da osteoporose, os agentes farmacológicos podem ser divididos em duas categorias principais: os fármacos que inibem a reabsorção óssea e os que estimulam a formação óssea. Os agentes antirreabsortivos consistem em terapia de reposição hormonal (TRH), moduladores seletivos dos receptores de estrógeno, bisfosfonatos e calcitonina, enquanto os agentes anabólicos ósseos incluem o fluoreto e a teriparatida (FRIEDMAN et al., 2012).

Para o tratamento da osteoporose estão disponíveis no SUS os medicamentos: alendronato, risedronato, pamidronato, calcitriol, carbonato de cálcio, calcitonina sintética de salmão e raloxifeno. Os medicamentos alendronato, calcitriol e carbonato de cálcio são disponibilizados pelo Componente Básico da Assistência Farmacêutica (BRASIL, 2013). Os demais medicamentos são disponibilizados por meio do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica para pacientes que atendam

aos critérios de inclusão estabelecidos no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para tratamento da osteoporose, que inclui mulheres na pós-menopausa e homens com idade igual ou superior a 50 anos que apresentarem pelo menos uma das condições abaixo (BRASIL, 2014): fratura de baixo impacto de fêmur, quadril ou vértebra (clínica ou morfométrica), comprovada radiologicamente; exame densitométrico com escore T igual ou inferior a - 2,5 no fêmur proximal ou coluna; baixa massa óssea (escore T entre -1,5 e -2,5 no fêmur proximal ou coluna) em paciente com idade igual ou superior a 70 anos e “caidor” (2 ou mais quedas nos últimos 6 meses).

De acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Osteoporose, os bisfosfonatos orais são os medicamentos de primeira escolha no tratamento da osteoporose. E para pacientes com distúrbio da deglutição, com intolerância ou falha terapêutica dos tratamentos de primeira linha deve-se considerar a utilização de raloxifeno, estrógenos conjugados ou calcitonina (BRASIL, 2014). Segundo o PCDT, entre os bisfosfonatos, alendronato e risendronato são preferíveis, devido à maior evidência de benefício com o uso desses fármacos na prevenção de fraturas e à maior comodidade posológica (BRASIL, 2014).

Os bisfosfonatos são análogos sintéticos do pirofosfato inorgânico, um regulador endógeno da mineralização óssea, os quais têm a propriedade quelante sobre os íons cálcio, unindo-os à hidroxiapatita das superfícies de ossos em remodelamento. Os bisfosfonatos diminuem potencialmente a reabsorção óssea porque inibem os osteoclastos maduros bem como o recrutamento de seus precursores (SANTOS et al., 2011). Os bisfosfonatos atualmente registrados no Brasil são: alendronato, ibandronato, risedronato, pamidronato, clodronato e ácido zoledrônico (BRASIL, 2014). O etidronato não possui registro vigente no Brasil.

O alendronato, risedronato e pamidronato são denominados aminobisfosfonatos, por possuírem em sua estrutura química um componente amino, fazendo com que aumente acentuadamente sua atividade (FRIEDMAN et al., 2012). O alendronato e o risedronato de sódio são bisfosfonatos de terceira geração. Devem ser administrados

via oral de 30 a 60 minutos antes do jejum, o paciente deve permanecer sentado por tempo, uma vez que o alimento atrapalha sua absorção e pode apresentar refluxo gastroesofágico e esofagite como um dos principais efeitos colaterais (ARANTES, 2010).

O pamidronato dissódico é um bisfosfonato de segunda geração, apresenta estrutura química básica dos pirofosfatos. Apesar de ser eficaz no tratamento da osteoporose em crianças, têm seu uso restringido devido a sua apresentação endovenosa (CAMPOS, 2003). Constitui alternativa de tratamento para pacientes com intolerância ao bifosfonato de administração oral. O pamidronato associado a cálcio e vitamina D aumenta a densidade óssea e é bem tolerado no tratamento da osteoporose na pós-menopausa (EEKMAN, 2009). As preparações orais de carbonato de cálcio são freqüentemente utilizadas para reduzir os níveis plasmáticos de fosfato. Esses agentes, quando administrados nas refeições, ligam-se ao fosfato da dieta, inibindo a sua absorção. Entretanto, nas doses necessárias para a ligação do fosfato, esses fármacos também podem causar hipercalcemia iatrogênica e podem aumentar o risco de calcificações vasculares. O carbonato de cálcio possui utilidade terapêutica e profilática; é amplamente utilizado em virtude de seu baixo custo e ampla disponibilidade. Os efeitos adversos mais comuns do carbonato de cálcio são cefaléia, distúrbio gastrointestinal e cálculos renais (FRIEDMAN et al., 2012).

O calcitriol é a forma ativa da vitamina D3, está disponível nas formas oral e intravenosa, é capaz de produzir elevações das concentrações plasmáticas de cálcio dentro de 24 a 48 horas. Pacientes com doença renal crônica não devem utilizá-lo até que a hiperfosfatemia tenha sido controlada com dieta e/ou agentes farmacológicos, visto que a adição de calcitriol pode resultar em aumento dos níveis plasmáticos de cálcio e de fosfato (FRIEDMAN et al., 2012). Os efeitos adversos mais comuns do calcitriol são náuseas, vômitos, sede aumentada e urina aumentada (hipercalcemia) (AVENELL et al., 2009).

A calcitonina sintética de salmão atua diminuindo os níveis plasmáticos de cálcio através da inibição da atividade osteoclástica, ao ligar-se a um receptor acoplado à

proteína G nos osteoclastos ativando-o, com conseqüente diminuição da atividade reabsortiva dessas células. Por ser um peptídio, calcitonina não deve ser administrada via oral; com isso, é administrada por via subcutânea ou na forma de spray nasal. Os efeitos da calcitonina são rápidos, porém de duração limitada, devido ao desenvolvimento de taquifilaxia dentro de vários dias (FRIEDMAN et al., 2012).

O raloxifeno é o primeiro modulador seletivo do receptor de estrógeno aprovado para a prevenção e tratamento de osteoporose em mulheres na pós-menopausa. Atuando como um agonista de estrogênio no esqueleto e no metabolismo lipídico, o raloxifeno mantém a densidade mineral óssea (DMO) e impede novas fraturas vertebrais, melhorando simultaneamente o perfil de lipídeos em mulheres pós-menopáusicas (AGNUSDEIL; IORI, 2000). Foi demonstrado que o raloxifeno aumenta a densidade mineral óssea tanto vertebral quando não-vertebral, diminuindo o risco de fraturas vertebrais. Assim como os estrógenos, o raloxifeno aumenta o risco de tromboembolia venosa (FRIEDMAN et al., 2012).

#### **3.4. Descrição da tecnologia avaliada**

A teriparatida (PTH) é um polipeptídeo sintético, obtido por técnica de DNA recombinante, que contém os aminoácidos 1 a 34 da região amino-terminal do hormônio das paratiróides humano. Os primeiros 34 aminoácidos da molécula completa de 84 aminoácidos do hormônio endógeno (PTH 1-84) são responsáveis pela sua ação biológica. Portanto, a teriparatida é idêntica à fração biologicamente ativa do PTH (1-84) endógeno e, administrada de forma intermitente, estimula a formação de tecido ósseo e melhora a microarquitetura óssea, aumentando a força óssea e levando a uma redução do risco de fraturas (ROSEN et al., 2001).

A teriparatida estimula a ação dos osteoblastos, que são as células responsáveis pela formação óssea, aumentando assim a formação de osso novo (JILKA et al., 1999). Existem evidências de que este estímulo ocorra através da inibição da apoptose destas células e pelo estímulo à passagem de pré-osteoblastos a osteoblastos, aumentando o número de osteoblastos (JILKA et al., 1999).

O medicamento referência da teriparatida é o Forteo<sup>®</sup>, fabricado pela empresa farmacêutica Lilly. No Brasil não há registro de medicamentos genéricos ou similares da teriparatida (ANVISA, 2015).

A Teriparatida é uma nova terapia no tratamento da osteoporose severa, pois apresenta um mecanismo de ação distinto das medicações atualmente disponíveis. A teriparatida está indicada no tratamento da osteoporose em mulheres pós-menopáusicas e em homens. Por segurança é recomendado o seu uso durante o máximo de 18 meses, devido ao desenvolvimento de osteosarcoma, observado em estudo em ratos. Os efeitos adversos da teriparatida incluem: tonturas, câibras, náuseas, artralgias e, ocasionalmente, hipercalcemia. A teriparatida está contraindicada em pacientes com história de tumor ósseo, doença de Paget, hipercalcemia sem causa definida, com exposição a radioterapia do esqueleto e doentes menores de 18 anos (VIVEIRO, 2008).

A teriparatida aumenta a densidade mineral óssea de forma significativa, melhora a microarquitetura óssea, reduz o risco de fraturas vertebrais e não-vertebrais em mulheres com alto risco para fraturas. Mostrou-se também eficaz no tratamento da osteoporose em homens, com ou sem hipogonadismo.

### **3.5. Análise de custos**

Para estimar o custo do tratamento com teriparatida, Forteo<sup>®</sup> e demais opções terapêuticas disponíveis no SUS para o tratamento da osteoporose, foi utilizada a média ponderada dos preços por unidade de fornecimento (comprimido ou cápsula) registrada no Banco de Preços em Saúde e, para o cálculo do custo mensal, considerou-se o esquema terapêutico e o modo de utilização para cada indicação

conforme preconizado na bula do medicamento, bem como a apresentação farmacêutica (Quadro 2).

Para estimar o custo do tratamento com teriparatida, Forteo® e demais opções terapêuticas disponíveis no SUS para o tratamento da osteoporose, foi utilizada a média ponderada dos preços por unidade adquirida (comprimido ou cápsula) registrada no Banco de Preços em Saúde (BPS) nos últimos doze meses. O BPS é um sistema de informação do Ministério da Saúde que possibilita a consulta aos preços referentes a aquisições de medicamentos por municípios, estados e União. Para o cálculo do custo mensal, considerou-se o esquema terapêutico, a apresentação farmacêutica e a Dose Diária Definida (DDD), conforme estabelecido pela Organização Mundial de Saúde (OMS, 2013). A DDD coincide com a dose dos medicamentos em bula (Quadro 2).

**Quadro 2.** Custo do tratamento inicial mensal

Medicamento	Apresentação	Dose Diária Definida*	Custo do tratamento inicial (R\$/mensal)**
<b>Avaliados</b>			
Teriparatida	250 MCG/ML SOL INJ CT CARP VD INC X 3 ML X SIST APLIC PLAS	20 µg	1.175,60
<b>Disponíveis pelo SUS</b>			
Alendronato de Sódio	10 MG COM CT BL AL PLAS INC X 30	10 mg	5,00
Risedronato Sódico	5 MG COM REV CT BL AL PVC OPC X 28	5 mg	159,40
Cloridrato de Raloxifeno	60 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 30	60 mg	102,05
Calcitonina sintética de salmão	200 UI/DOSE SOL NAS CT FR VD INC NEB X 2 ML 100 UI SOL INJ CT 5 AMP VD INC X 1 ML	200 UI Nasal	135,43
		100 UI Parenteral	692,55
Estrógenos conjugados	0,625 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 28	0,625 mg Oral	669,9

\*Dose diária definida segundo a Organização Mundial da Saúde (WHO, 2015).Disponível em: [http://www.whooc.no/atc\\_ddd\\_index/](http://www.whooc.no/atc_ddd_index/)

\*\* Preços obtidos em consulta realizada ao Banco de Preços em Saúde, considerou-se a média ponderada dos preços dos diversos fornecedores. Disponível em: <http://aplicacao.saude.gov.br/bps/login.jsf> (Acesso publico)

#### 4. BASES DE DADOS E ESTRATÉGIA DE BUSCA

A busca por revisões sistemáticas (RS) foi conduzida nas bases Medline (via Pubmed), The Cochrane Library, LILACS e CRD (Centre for Reviews and Dissemination) utilizando as estratégias de busca descritas na Tabela 1.

**Tabela 1.** Busca bibliográfica realizada em 22/05/15

Base eletrônica	Estratégia de busca	Estudos																																																				
Medline (via Pubmed)	(((((((osteoporosis[MeSH Terms]) OR osteoporosis) OR Age-Related Osteoporosis) OR Age-Related Bone Loss) OR Senile Osteoporosis) OR Post-Traumatic Osteoporosis)) AND (((teriparatide[MeSH Terms]) OR teriparatide) OR forteo) OR Human Parathyroid Hormone) Filters: Systematic Reviews; Humans	99																																																				
The Cochrane Library	<table border="0"> <tr> <td>ID</td> <td>Search</td> <td>Hits</td> <td></td> </tr> <tr> <td>#1</td> <td>MeSH descriptor: [Osteoporosis] explode all trees</td> <td>3230</td> <td></td> </tr> <tr> <td>#2</td> <td>Osteoporosis</td> <td>6239</td> <td></td> </tr> <tr> <td>#3</td> <td>Post-Traumatic Osteoporosis</td> <td>30</td> <td></td> </tr> <tr> <td>#4</td> <td>Age-Related Bone Loss</td> <td>98</td> <td></td> </tr> <tr> <td>#5</td> <td>Senile Osteoporosis</td> <td>79</td> <td></td> </tr> <tr> <td>#6</td> <td>Age-Related Osteoporosis</td> <td>97</td> <td></td> </tr> <tr> <td>#7</td> <td>#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6</td> <td>6287</td> <td></td> </tr> <tr> <td>#8</td> <td>MeSH descriptor: [Teriparatide] explode all trees</td> <td>162</td> <td></td> </tr> <tr> <td>#9</td> <td>teriparatide</td> <td>262</td> <td></td> </tr> <tr> <td>#10</td> <td>Forteo</td> <td>8</td> <td></td> </tr> <tr> <td>#11</td> <td>#8 or #9 or #10</td> <td>263</td> <td></td> </tr> <tr> <td>#12</td> <td>#7 and #11</td> <td>233</td> <td></td> </tr> </table> Filters: Cochrane Reviews, Other reviews and Economic Evaluations	ID	Search	Hits		#1	MeSH descriptor: [Osteoporosis] explode all trees	3230		#2	Osteoporosis	6239		#3	Post-Traumatic Osteoporosis	30		#4	Age-Related Bone Loss	98		#5	Senile Osteoporosis	79		#6	Age-Related Osteoporosis	97		#7	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6	6287		#8	MeSH descriptor: [Teriparatide] explode all trees	162		#9	teriparatide	262		#10	Forteo	8		#11	#8 or #9 or #10	263		#12	#7 and #11	233		42
ID	Search	Hits																																																				
#1	MeSH descriptor: [Osteoporosis] explode all trees	3230																																																				
#2	Osteoporosis	6239																																																				
#3	Post-Traumatic Osteoporosis	30																																																				
#4	Age-Related Bone Loss	98																																																				
#5	Senile Osteoporosis	79																																																				
#6	Age-Related Osteoporosis	97																																																				
#7	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6	6287																																																				
#8	MeSH descriptor: [Teriparatide] explode all trees	162																																																				
#9	teriparatide	262																																																				
#10	Forteo	8																																																				
#11	#8 or #9 or #10	263																																																				
#12	#7 and #11	233																																																				
LILACS	((Osteoporosis OR Age-Related Bone Loss OR Senile Osteoporosis OR Age-Related Osteoporosis)) [Palavras] and teriparatide	21																																																				
CRD (Centre for Reviews and Dissemination)	(Osteoporosis) AND (teriparatide) Filter: Reviews (DARE)	9																																																				

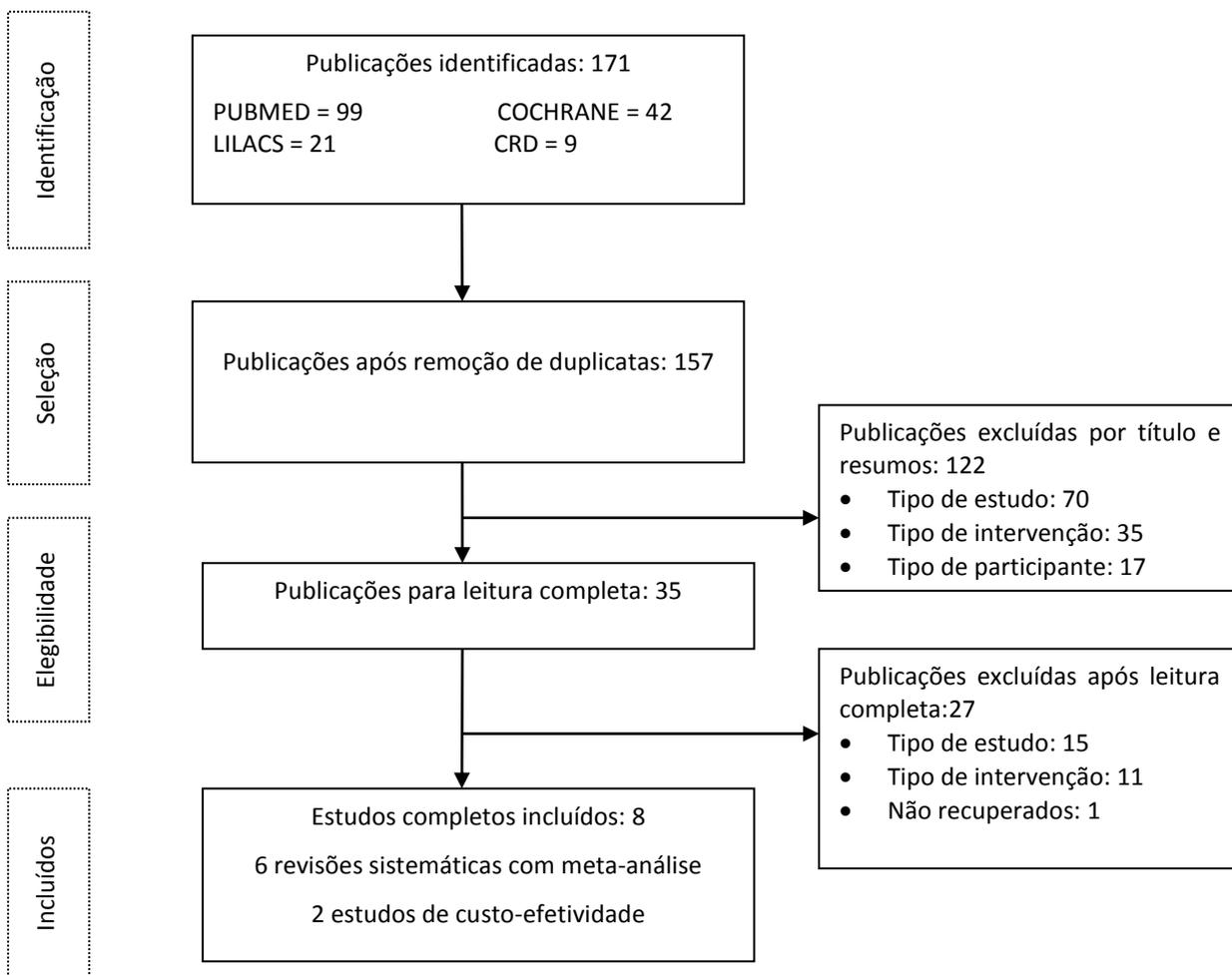
Uma busca de Avaliações de Tecnologias de Saúde (ATS) foi realizada no site da Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias e Saúde (REBRATS), da Comissão (CONITEC) e nos sites de agências internacionais como Agencias y Unidades de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AUnETS/Espanha), Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH/Canadá), National Institute for Clinical Excellence and Health (NICE/Reino Unido), Health Technology Assessment Programme (NIHR/ Reino Unido) e Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC/Austrália) e Scottish Medicines Consortium (SMC/Escócia).

## **5. CRITÉRIOS DE SELEÇÃO E EXCLUSÃO DE ARTIGOS**

Foram consideradas elegíveis revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados (ECR) com metanálise e estudos de custo-efetividade, que avaliaram o uso de teriparatida comparado ao placebo ou às alternativas disponíveis pelo SUS para o tratamento da osteoporose considerando os seguintes desfechos: Índice de densidade óssea, fraturas, eventos adversos.

Os critérios de exclusão foram aplicados de acordo com o tipo de estudo (ensaios clínicos de fase 1 e 2, estudo de casos, revisões não sistemáticas), tipo de intervenção (avaliação de outras opções de tratamento que não a teriparatida) e tipo de pacientes (estudos que incluíram somente pacientes com osteoporose secundária).

Os resultados das bases de dados foram agrupados em um gerenciador de referências (EndNote™). Foram eliminados estudos em duplicatas, e em seguida aplicados os critérios de elegibilidade para os títulos e resumos, restando 35 estudos para a leitura completa. Revisões sistemáticas mais antigas que incluíram artigos também incluídos por revisões mais recentes foram excluídas. Após leitura completa foram selecionadas 6 revisões sistemáticas com metanálise e 2 estudos de custo-efetividade.



**Figura 1** - Fluxograma da seleção de estudos para a elaboração do PTC.

## 6. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA

Para a avaliação da qualidade da evidência utilizou-se o sistema GRADE proposto pelo grupo de trabalho do Grades of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation (GUYATT et al., 2008), conforme critérios para avaliação da qualidade (Adendo 1). Uma sistematização da avaliação da qualidade das revisões sistemáticas de eficácia e segurança pode ser visualizada na **Tabela 2**. Os desfechos considerados como críticos para o julgamento foram densidade óssea e fratura. A qualidade das revisões variou de moderada a baixa.

Todas as revisões sistemáticas incluídas apresentaram pergunta estruturada, busca adequada em bases de dados, metodologia reprodutível e análise de evidência direta. Para avaliar a qualidade dos estudos os autores utilizaram diferentes métodos, como a escala de Jadad (CRANDALL et al., 2014; FREEMANTLE et al.; 2013; VESTERGAARD et al., 2007; SHEN et al., 2011), o sistema GRADE (MURAD et al., 2012) e a ferramenta da Colaboração Cochrane (MURAD et al., 2012; HAN et al., 2012).

Murad et al. (2012), Han et al. (2012), Shen et al. (2011) e Vestergaard et al. (2007) verificaram a presença de viés de publicação por meio do gráfico de funil ou pelo teste de Egger, sendo que em Shen et al. (2011) o gráfico foi assimétrico para o desfecho densidade óssea lombar, indicando alta possibilidade de viés.

Os estudos de Han et al. (2012), Shen et al. (2011) e Vestergaard et al. (2007) apresentaram significativa heterogeneidade ( $I^2 > 40\%$  e  $p < 0,10$ ) em algumas metanálises. Entretanto, a heterogeneidade foi justificada e os autores realizaram análise de sensibilidade, que demonstrou permanência do sentido do desfecho e sua significância estatística.

Com exceção de Crandall et al. (2014), que avaliou de forma agrupada (metanálise) apenas os eventos adversos, todas as revisões geraram uma recomendação fraca a favor da teriparatida.

**Tabela 2.** Parâmetros para avaliação da qualidade das revisões sistemáticas incluídas.

ITENS*/ Estudo	Crandall et at. (2014)	Freemantle et at. (2013)	Han et al. (2012)	Murad et at. (2012)	Shen et at. (2011)	Vestergaard et at. (2007)
Evidência direta?	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim
Limitações importantes nos estudos incluídos?	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Sim
Consistência dos resultados entre os estudos?	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Sim
Precisão dos resultados adequada?	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim
Livre de viés de publicação?	Não	Não	Não	Sim	Não	Sim
Qualidade da evidência	B	C	C	B	B	B
Nível de recomendação	NA	↑?	↑?	↑?	↑?	↑?

\*Itens considerados para a avaliação GRADE; NR: Não relata; A: Qualidade alta; B: Qualidade moderada; C: Qualidade baixa; D: Qualidade muito baixa. ↑?:

Recomendação fraca a favor da tecnologia. NA: Não se Aplica (Resultados não significativos para o desfecho crítico).

## 7. RESULTADOS DOS ESTUDOS SELECIONADOS

Para a avaliação da eficácia e segurança da teriparatida foram consideradas elegíveis seis revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados (ECR), que analisaram o uso da teriparatida comparado ao placebo ou às alternativas disponíveis pelo SUS para o tratamento da osteoporose para pelo menos um dos seguintes desfechos: densidade óssea, fratura vertebral, fratura não vertebral e eventos adversos. Para a avaliação econômica da teriparatida foram incluídos dois estudos de custo-efetividade, sendo que um deles baseou-se nos resultados de uma revisão sistemática de 2012 para compor as medidas de efetividade, e o outro que utilizou um estudo clínico publicado recentemente, que não foi incluído em nenhuma das revisões avaliadas nesse estudo. Nenhum estudo comparou a teriparatida com a calcitonina. Os estudos incluídos são descritos a seguir e seus resultados foram esquematizados na **Tabela 3**.

### 7.1. Descrição dos estudos

Crandall et al. (2014) realizaram uma revisão sistemática de estudos publicados no período de 2005 a 2014, conduzida para a Agency for Health Care Research and Quality (AHRQ). A revisão sistemática teve o objetivo de avaliar os benefícios e riscos em curto e longo prazo dos tratamentos farmacológicos para a baixa densidade óssea utilizando bisfosfonatos (alendronato, ibandronato, risedronato, e ácido zoledrónico), denosumabe, e teriparatida comparados ao placebo em pacientes com osteoporose. Os autores incluíram 315 artigos, dentre ECR e revisões sistemáticas. Foi também avaliada a presença de eventos adversos raros por meio de estudos observacionais com mais de 1.000 participantes. A maioria dos participantes era do gênero feminino devido à alta incidência de osteoporose neste grupo.

Freemantle et al. (2013) realizaram uma revisão sistemática com metanálise, através de busca nas bases de dados MEDLINE, EMBASE, *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL); e *Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature* (CINAHL). Foram incluídos 33 ECR que comparam resultados de fratura por

osteoporose das terapias farmacológicas (alendronato, risedronato, ibandronato, o ácido zoledrônico, etidronato, o ranelato de estrôncio, teriparatida, raloxifeno e denosumab) comparado ao placebo em mulheres na pós-menopausa diagnosticadas segundo os critérios da Organização Mundial de Saúde para a osteoporose.

Han et al. (2012) conduziram uma revisão sistemática com metanálise de estudos publicados de 1966 a abril de 2011 sobre o uso de teriparatida para redução do risco fraturas e DMO em mulheres com osteoporose pós-menopausa. Foram incluídos oito ECR na metanálise comparando teriparatida com placebo, terapia de reposição hormonal e alendronato. A duração dos estudos incluídos variou seis a 36 meses e as doses utilizadas de 10 a 40 µg/dia. As metanálises apresentaram alta heterogeneidade. A análise do gráfico de funil demonstrou leve assimetria, indicando um potencial viés de publicação. Para avaliar a eficácia do tratamento da teriparatida foi utilizada a porcentagem de alteração da DMO, analisada nos subgrupos: terapêutica concomitante, ingestão total de cálcio e duração do tratamento.

A revisão sistemática com metanálise realizada por Murad et al. (2011) incluiu 116 ensaios clínicos, sendo que sete utilizaram teriparatida. O tempo médio de seguimento foi de 24 meses e as doses utilizadas foram 20, 40 e 100 µg/dia. O estudo comparou a PTH com bisfosfonatos, receptores seletivos de estrógenos, denosumabe, cálcio e vitamina D, por meio de comparações diretas e indiretas.

Shen et al. (2011) conduziram uma revisão sistemática com metanálise nas bases de dados MEDLINE, EMBASE, *Web of Knowledge* e *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL) de artigos publicados desde 1990 até em agosto de 2010, sendo atualizada em abril de 2011. Os autores incluíram 7 ECR com 12 a 30 meses de acompanhamento e que avaliaram o uso de teriparatida (20 µg, 40 µg e 100 µg) e bisfosfonatos em pacientes com osteoporose pós-menopáusia ou gonadal.

Vestergaard et al. (2007) realizaram uma revisão sistemática com metanálise em 2005 de ensaios clínicos randomizados e controlados, publicados desde 1990, com duração de 11 a 36 meses e que avaliaram a teriparatida para o tratamento de osteoporose em

homens e mulheres, nas doses de 20µg, 25µg, 40µg, 50µg ou 100µg. Os grupos comparadores foram placebo (cálcio e vitamina D), agentes anti-reabsortivos (TRH) e bisfosfonatos (alendronato). Foram incluídos 13 ECR, sendo que em apenas três a população era do sexo masculino.

Brandão et al. (2012) conduziram uma revisão sistemática de avaliações econômicas, de estudos de custo-efetividade e custo-utilidade enfocando o tratamento da osteoporose na pós-menopausa. Foram incluídos 30 estudos de avaliação econômica, dos quais cinco avaliaram a medicamento teriparatida. A teriparatida foi comparada com os diferentes bisfosfonatos (alendronato, risedronato, etidronato, raloxifeno) teriparatida, paratormônio 1–84, estrogênios, placebo, suplementação de cálcio e vitamina D, denosumabe e o não tratamento farmacológico. Os estudos encontrados eram de custo-efetividade e custo-utilidade, seus resultados foram apresentados em RCEI (Razão de custo-efetividade incremental) com exceção de um estudo que apresentou os resultados somente em custos/QALY. Apenas um estudo que avaliou a TPH declarou não haver conflito de interesse. Os estudos foram realizados no Reino Unido, Estados Unidos e Suécia, a perspectiva do estudo (sistema de saúde inglês, sociedade e sistema de saúde americano), taxa de desconto, população-alvo, intervenção analisada, horizonte temporal (entre seis meses e a vida toda), desfecho, RCEI, e informações a respeito dos conflitos de interesse com a indústria farmacêutica.

Murphy et al. (2012) conduziram um estudo econômico na Suécia, que avaliou o uso de teriparatida como primeira linha para o tratamento de osteoporose pós-menopáusia, comparando com bisfosfonatos orais. Utilizou-se um modelo de árvore de decisão e os custos estimados foram os associados ao tratamento e ocorrência de fraturas. Foram simuladas duas coortes, uma considerando osteoporose mais grave, com histórico de fraturas há cinco anos, e outra considerando osteoporose com fratura recente. O tempo considerado na simulação foi de 6 meses. As estimativas dos parâmetros do modelo foram identificadas por meio de busca na literatura. Os resultados foram analisados através da comparação do custo médio e a utilidade determinada pelos anos de vida ajustados por qualidade (AVAQ). O estudo realizou

análise de sensibilidade probabilística com 1000 simulações de 1000 pacientes para cada coorte. O estudo foi financiado pela empresa farmacêutica Lilly, produtora do medicamento Forteo®.

## 7.2. Resultados de eficácia e segurança

Os resultados de eficácia e segurança das revisões sistemáticas com metanálise incluídas estão detalhados na **Tabela 4**. A seguir, os resultados foram descritos segundo o desfecho avaliado.

### 7.2.1. Densidade óssea

Das revisões incluídas, três (HAN et al., 2012; SHEN et al., 2011 e VESTERGAAD et al., 2007) avaliaram a densidade óssea como desfecho e os tipos considerados foram a DMO da coluna lombar, de quadril e do rádio distal. O efeito da teriparatida na densidade óssea foi comparado aos grupos: (i) placebo; (ii) terapia de reposição hormonal; ou (iii) alendronato; por meio da diferença média (escore Z ou na porcentagem) com relação a DMO. Valores positivos favorecem a teriparatida. Alguns estudos realizaram análise de subgrupo para o tempo de tratamento, dividindo em <18 meses e >18meses.

No estudo de Han et al. (2012), a revisão sistemática com metanálise demonstrou que a teriparatida aumenta a DMO da região lombar e do quadril, quando comparada ao placebo. O resultado foi o mesmo ao avaliar o subgrupo que ingeriu cálcio diariamente. Ao avaliar a DMO em relação à duração do tratamento nos intervalos de 18 e 24 meses como limiar para análises de subgrupo, não foi observada diferença tanto no período inferior ou superior a este intervalo.

Shen et al. (2011) avaliou a DMO da região lombar, do quadril e do rádio distal. A teriparatida, comparada ao alendronato, aumentou a DMO da lombar e quadril. A DMO do rádio distal, por outro lado, foi maior no grupo em tratamento com alendronato. Os autores observaram, ainda, que mulheres tratadas com alendronato

levaram 12 meses para alcançar a DMO da lombar obtida pelas mulheres tratadas com PTH em apenas 3 meses.

No estudo de Vestergaad et al. (2007) a teriparatida foi mais eficaz no aumento da densidade óssea lombar, independente do grupo comparador. Quando comparada com placebo, a teriparatida também foi mais eficaz no aumento da densidade óssea de quadril. Os efeitos da teriparatida na DMO foram intensificados em tratamentos com mais de 18 meses.

### **7.2.2. Fraturas vertebrais e não vertebrais**

O risco de fraturas foi avaliado por quatro revisões sistemáticas (FREEMANTLE et al., 2013; HAN et al., 2012; MURAD et al., 2012 e VESTERGAAD et al., 2007).

No estudo de Freemantle et al. (2013) teriparatida demonstrou menos fraturas vertebral e não-vertebral em comparação ao placebo ( $p < 0,05$ ), diminuindo o risco em 65% de fratura vertebral e 53% em fratura não-vertebral, dêem estudos com pelo menos 12 meses de seguimento.

Han et al. (2012) incluiu três ECR para avaliar o risco de fraturas vertebrais e não vertebrais, cada ECR realizou uma das comparações: PTH versus placebo, PTH versus Terapia de Reposição Hormonal e PTH versus alendronato. Dos 1.842 participantes avaliados (1.233 no grupo PTH e 609 no controle grupo) a terapia de teriparatida foi associada com redução de risco de 38% em relação à fratura não vertebral (IC 95%: 0.44 – 0.87). O teste de heterogeneidade foi não significativo ( $p = 0.90$ ). Dos 1.452 participantes avaliados (941 em PTH grupo e 511 no grupo de controle) a terapia de teriparatida foi associada a redução de risco em fratura vertebral em 70% dos participantes (IC 95%: 0.21 – 0.44). O teste de heterogeneidade foi não significativo ( $p = 0.55$ ).

**Tabela 3.** Tabela resumo dos principais desfechos avaliados e seus resultados

ESTUDO	COMPARADOR	PRINCIPAIS DESFECHOS				CUSTO-EFETIVIDADE
		EFICÁCIA			SEGURANÇA (Eventos Adversos)	
		Densidade óssea	Fratura vertebral	Fratura não vertebral		
Crandall et al. (2014)	PTH vs. Placebo	-	-	-	Favorece placebo	-
Freemantle et al. (2013)	PTH vs. Placebo	-	Favorece PTH	Favorece PTH	-	-
Murphy et al. (2012)	-	-	-	-	-	Favorece PTH
Brandão et al. (2012)	-	-	-	-	-	Desfavorece PTH
Han et al. (2012)	PTH vs. Placebo	Favorece PTH	Favorece PTH	Favorece PTH	-	-
	PTH vs. ALN	Favorece PTH	Favorece PTH	Favorece PTH		
	PTH vs. TRH	Favorece PTH	Favorece PTH	Favorece PTH		
Murad et al. (2012)	PTH vs. Placebo	-	Favorece PTH	Favorece PTH	-	-
	PTH vs. RLX	-	NS	Favorece PTH		
	PTH vs. RSD	-	NS	NS		
	PTH vs. ALN	-	NS	Favorece PTH		
Shen et al. (2011)	PTH vs. ALN	Favorece PTH (para DMO de lombar e quadril) Favorece ALN (para DMO do rádio distal)	-	-	-	-
Vestergaard et al. (2007)	PTH vs. Placebo	Favorece PTH	Favorece PTH	Favorece PTH	Desfavorece PTH	-
	PTH vs. ALN	Favorece PTH	-	-		
	PTH vs. TRH	Favorece PTH	NS	-		

NS: estatisticamente não significante; PTH: Teriparatida; TRH: Terapia de Reposição Hormonal; ALN: Alendronato; RLX: Raloxifeno; RSD: Risedronato.

Murad et al. (2012) avaliaram a redução de risco de fraturas vertebrais, não vertebrais e de quadril. Para as fraturas vertebrais o PTH só foi superior quando comparado ao placebo (OR=0,30; IC 95%: 0,17 - 0,52). Para fraturas de quadril não foi observada diferenças estatisticamente significantes nas comparações de teriparatida com outros medicamentos. Para as fraturas não vertebrais a teriparatida foi mais eficaz em reduzir o risco em comparação com placebo (OR=0,54; IC 95%:0,34 - 0,83), raloxifeno (OR=0,56; IC 95%: 0,35 - 0,89) e alendronato (OR=0,64; IC 95%: 0,41 - 0,99). Comparando-se PTH e risedronato a redução de risco não foi significativa para qualquer tipo de fratura avaliado.

Vestergaad et al. (2007) avaliaram fraturas vertebrais e não vertebrais e observaram que a teriparatida foi mais eficaz na redução do risco de ambas (redução de 64% das fraturas vertebrais e 38% das não vertebrais), quando comparada com placebo. A redução no risco ocorreu independentemente do tempo de tratamento (se menos ou mais de 18 meses).

### **7.2.3.Eventos Adversos**

A incidência de eventos adversos associados ao uso da teriparatida foi relatada somente em duas revisões (Crandall et al. (2014) e Vestergaad et al. (2007)).

O estudo de Crandall et al. (2014) comparou a incidência de eventos adversos em paciente em uso de teriparatida e placebo. Maiores incidências de hipercalcemia, sintomas gastrointestinais, hipercalciúria, sintomas renais e dores de cabeça foram observadas em pacientes em uso de teriparatida (Tabela 4).

Na revisão de Vestergaad et al. (2007) . A teriparatida foi associada à ocorrência de náuseas e hipercalemia, quando comparada aos outros tratamentos (i.e., placebo, TRH ou alendronato). Outros eventos adversos relacionados com o uso de teriparatida foram dor de cabeça e vertigem.

**Tabela 4.** Resultados das revisões sistemáticas incluídas. *Continua*

Estudo	Tipo de estudo/população	Desfechos	Resultados (IC 95%)
Crandall et al. (2014)	Revisão sistemática com dados agrupados.  315 estudos incluídos (ECR, revisões sistemáticas e estudos observacionais).	<b>SEGURANÇA</b>	OR>1 favorece teriparatida
		<b>Teriparatida vs. Placebo</b>	
		Eventos Adversos:	
		Sintomas gastrointestinais (4 estudos; n= 5184):	OR= 3,26 (2.82-3.78) p<0,05
		Sintomas renais (2 estudos; n=4169):	OR= 2,36 (2.01-2.77) p<0,05
		Dores de cabeça (4 estudos; n=5184):	OR= 1,46 (1,27-1,69) p<0,05
		Hipercalemia (5 estudos; n= 6,374):	OR= 12,90 (10,49-16,00) p<0,05
		Hipercaleciúria (2 estudos; n= 4136):	OR=2,44 (2,08–2,86) p<0,05
<p>Limitações: A escassez de comparações <i>head-to-head</i> dos benefícios e malefícios dos agentes, utilizaram métodos indiretos para estimar a eficácia comparativa. A maioria dos participantes era do sexo feminino, a extrapolação dos dados para homens pode não ser válida. O autor cita a possibilidade de viés de publicação e heterogeneidade na definição dos resultados e eventos adversos. Inclusão de apenas publicações na língua Inglesa. A não avaliação dos custos.</p>			
Estudo	Tipo de estudo/população	Desfechos	Resultados (IC 95%)
Freemantle et al. (2013)	Revisão sistemática com metá-análise.  Em mulheres com osteoporose pós-menopausa.  33 estudos incluídos	<b>EFICÁCIA</b>	RR>1 favorece teriparatida
		<b>Teriparatida vs. Placebo</b>	
		Fratura vertebral:	RR= 0,35 (0,22 - 0,55) p<0,05
		Fratura não vertebral:	RR= 0,47 (0,25- 0,88) p<0,05
		Fratura de quadril:	RR= 0,25 (0,03- 2,24) NS
		Fratura de pulso:	RR= 0,29 (0,06 - 1,38) NS
<p>Limitações: Resultados obtidos a partir da comparação indireta. Alta heterogeneidade e baixo poder estatístico. As informações sobre os tipos de fratura não estavam disponíveis em todos os estudos.</p>			

**Tabela 4.** Resultados das revisões sistemáticas incluídas. *Continua*

Estudo	Tipo de estudo/população	Desfechos	Resultados (IC 95%)
Murad et al. (2012)	Revisão sistemática com metanálise.  Homens e mulheres com osteoporose  7 estudos incluídos que avaliaram a PTH	<b>EFICÁCIA</b>	OR>1 favorece teriparatida
		<b>Comparações diretas</b>	
		<b><u>Teriparatida vs. Placebo</u></b>	
		Fratura vertebral (2 ECR):	OR=0,29 (0,20 - 0,44) p<0,05
		Fratura não vertebral (3 ECR):	OR=0,50 (0,31 – 0,80) p<0,05
		<b><u>Teriparatida vs. Alendronato</u></b>	
		Fratura não vertebral (2 ECR):	OR=1,37 (0,21 – 8,97) NS
		<b>Comparações indiretas</b>	
		<b><u>Teriparatida vs. Placebo</u></b>	
		Fratura vertebral:	OR=0,30 (0,17 - 0,52) p<0,05
		Fratura não vertebral:	OR=0,54 (0,34 - 0,83) p<0,05
		Fratura de quadril:	OR=0,52 (0,12 - 2,22) NS
		<b><u>Teriparatida vs. Raloxifeno</u></b>	
		Fratura vertebral:	OR=0,52 (0,28 - 1,01) NS
		Fratura não vertebral:	OR=0,56 (0,35 - 0,89) p<0,05
Fratura de quadril:	OR=0,49 (0,11 - 2,13) NS		
<b><u>Teriparatida vs. Risedronato</u></b>			
Fratura vertebral:	OR=0,65 (0,35 - 1,22) NS		
Fratura não vertebral:	OR=0,74 (0,47 - 1,18) NS		
Fratura de quadril:	OR=0,90 (0,20 - 4,00) NS		
<b><u>Teriparatida vs. Alendronato</u></b>			
Fratura vertebral:	OR=0,60 (0,32 - 1,10) NS		
Fratura não vertebral:	OR=0,64 (0,41 – 0,99) p<0,05		
Fratura de quadril:	OR=0,98 (0,21 – 4,17) NS		
Não apresenta quais os estudos incluídos em cada metanálise. Apenas 3 estudos incluíram homens.			
Shen et al. (2011)	Revisão sistemática com metanálise.  7 estudos incluídos	<b>EFICÁCIA</b>	θ>0 favorece teriparatida
		<b><u>Teriparatida vs. Alendronato</u></b>	
		DMO da lombar (4 ECR, n=325):	θ=7,42 (4,21; 10,62), p<0,01
		DMO de quadril (3 ECR, n=242):	θ=2,40 (0,49; 4,31), p<0,05
		DMO do rádio distal (4 ECR, n=422)	θ= -3,68 (-5,57; -1,79), p<0,01
Limitações: Não avaliou fraturas. Somente 5% da população total era homem.			

**Tabela 4.** Resultados das revisões sistemáticas incluídas. *Continua*

Estudo	Tipo de estudo/população	Desfechos	Resultados (IC 95%)
Han et al. (2012)	Revisão sistemática com metá-análise.	<b>EFICÁCIA</b>	Θ>0 favorece teriparatida
		<b><u>DMO Análise de subgrupo: Teriparatida vs. Placebo</u></b>	
	Em mulheres com osteoporose pós-menopausa.	DMO lombar: 4 ECR (n= 1801)	Θ= 6,79 (3,56–10,02) p<0,05
		DMO quadril: 3 ECR (n= 904)	Θ= 2,31 (0,14 – 4,48) p<0,05
	Oito estudos incluídos	<b><u>Teriparatida vs. TRH</u></b>	
		DMO lombar: 2 ECR (n= 282)	Θ= 11,25 (10,57–11,93) p<0,05
		DMO quadril: 2 ECR (n= 282)	Θ= 3,65 (3,53 – 3,76) p<0,05
		<b><u>Teriparatida vs. ALN</u></b>	
		DMO lombar: 2 ECR (n= 123)	Θ= 5,22 (2,58–7,87) p<0,05
		DMO quadril: 2 ECR (n= 123)	Θ= -0,08 (-1,77 – 1,61) NS
		<b><u>Teriparatida vs. Placebo - Suplemento Ca qualquer dose</u></b>	
		DMO lombar: 8 ECR (n= 2206) I <sup>2</sup> = 94%	Θ= 8,14 (6,12 – 9,55) p< 0,05
		DMO quadril: 7 ECR (n= 1303) I <sup>2</sup> = 89%	Θ= 2,48 (1,67– 3,29) p< 0,05
		<b>- Suplemento Ca ≤1500 mg</b>	
		DMO lombar: 5 ECR (n= 395)	Θ= 6,69 (3,11- 10,28) p<0,05
		DMO quadril: 5 ECR (n= 395)	Θ= 1,40 (0,16 -2,97) p<0,05
		<b>- Suplemento de Ca &gt; 1500 mg</b>	
	DMO lombar: 3 ECR (n= 1811)	Θ= 9,83 (8,43- 11,23) p<0,05	
	DMO quadril: 2 ECR (n= 908)	Θ= 3,72 (3,42 - 4,03) p<0,05	
	<b>- Duração tto ≤ 18 meses</b>		
	DMO lombar: 5 ECR (n= 589)	Θ= 7,11 (4,22 – 10,01) NS	
	DMO quadril: 4 ECR (n= 501)	Θ= 1,65 (0,25 – 3,55) NS	
	<b>- Duração tto &gt; 18 meses</b>		
	DMO lombar: 3 ECR (n= 1617)	Θ= 8,82 (6,00 – 11,65) NS	
	DMO quadril: 3 ECR (n= 802)	Θ= 2,82 (1,29 – 4,34) NS	
	<b>- Duração tto ≤ 24m meses</b>		
	DMO lombar: 6 ECR (n= 2088)	Θ= 8,17 (6,54 – 9,80) NS	
	DMO quadril: 5 ECR (n= 1185)	Θ= 2,52 (1,43 - 3,61) NS	
	<b>- Duração tto &gt; 24 meses</b>		
	DMO lombar: 2 ECR (n= 118)	Θ= 7,53 (0,78 – 15,84) NS	
	DMO quadril: 2 ECR (n= 118)	Θ= 2,11 (-0,52 – 4,73) NS	
	<b><u>Teriparatide vs. Placebo</u></b>		
	<b><i>Fratura não vertebral:</i></b> 3 ECR (n= 1842)	RR= 0,62 (0,44–0,87) p<0,05	
	<b><i>Fratura vertebral:</i></b> 3 ECR (n= 1452)	RR= 0,30 (0,21–0,44) p<0,05	

Limitações: Estudo restrito a osteoporose pós-menopausa primária, os resultados não podem ser extrapolados para pacientes com outras condições. Embora grande número de pacientes, forneceu poder estatístico adequado para detectar o efeito do tratamento, foram excluídos os ensaios clínicos com a osteoporose idiopática, que incluíram pacientes com complicações médicas ou que utilizassem medicamentos que afetam o metabolismo ósseo. Apenas quatro estudos incluídos avaliaram o desfecho principal de eficácia, redução no risco de fratura vertebral.

**Tabela 4.** Resultados das revisões sistemáticas incluídas. *Continua*

Estudo	Tipo de estudo/população	Desfechos	Resultados (IC 95%)
Vestergaard et al., 2007	Revisão sistemática com metanálise  Homens e mulheres com osteoporose  13 estudos ECR	<b>EFICÁCIA</b>	$\delta > 0$ favorece teriparatida RR > 1 favorece teriparatida
		<b>Teriparatida vs. Placebo</b>	
		DMO lombar (4 ECR, n=2162):	
		DMO de quadril (4 ECR, n=2103):	$\delta = 0,51$ (0,30; 0,72), $p < 0,01$
		Fratura vertebral (4 ECR; n=4155):	$\delta = 0,11$ (0,04; 0,18), $p < 0,01$
		Fratura não vertebral (2 ECR; n=595):	RR=0,37 (0,28–0,48), $p < 0,01$ RR=0,62 (0,46–0,82), $p < 0,01$
		<b>Teriparatida vs. Alendronato</b>	
		DMO lombar (5 ECR, n=783):	
		DMO de quadril (4 ECR, n=640):	$\delta = 0,28$ (0,16; 0,40), $p < 0,01$ $\delta = 0,00$ (0,04; 0,05), NS
		<b>Teriparatida vs. TRH</b>	
		DMO lombar (2 ECR, n=92):	$\delta = 0,80$ (0,50; 1,09), $p < 0,01$
		DMO de quadril (2 ECR, n=100):	$\delta = 0,16$ (0,06; 0,38), NS
		Fratura vertebral (2 ECR; n=96):	RR=0,12 (0,01–0,99), NS
		<b>SEGURANÇA</b>	
<b>Teriparatida vs. Outros tratamentos*</b>			
Eventos adversos:			
Dor dorsal (5 ECR, n=1366):	OR=0,68 (0,53–0,87) $p < 0,05$		
Náusea (4 ECR, n=2199):	OR=1,89 (1,47–2,42) $p < 0,05$		
Hipercalemia (10 ECR, n=4872):	OR=5,82 (4,96–6,84) $p < 0,05$		

Limitações: As metanálises comparando teriparatida com TRH ou com alendronato incluíram estudos que usaram tanto teriparatida sozinha como teriparatida em combinação com agentes anti-reabsorptivos. Incluiu estudo grande financiado por indústria farmacêutica.

\*Placebo, TRH ou Alendronato; DMO: Densidade Mineral Óssea; ECR: Ensaio Clínico Randomizado; NS: Não Significante; RR: Risco Relativo (valores positivos favorecem teriparatida);  $\delta$ : diferença média do percentual da DMO (valores positivos favorecem teriparatida);  $\delta$ : diferença média do escore Z da DMO; TRH: Terapia de reposição hormonal. ALN: Alendronato; tto: tratamento; Ca: cálcio.

### 7.3. Resultados de análises econômicas

Foram selecionados dois estudos econômicos (Tabela 5). Foi considerada como medida de efetividade a redução do risco de fratura. No Brasil, a OMS considera que a alternativa é custo-efetiva até 3 PIB per capita (WHO, 2009). No estudo de Murphy et al. (2012) a teriparatida evitaria de 22 a 221 fraturas por 1.000 pacientes, quando comparada a nenhum tratamento ou com bisfosfonatos, nas duas coortes. A redução de fraturas relacionadas à osteoporose aumentou o tempo de vida útil ao reduzir a mortalidade associada às fraturas. O tempo de vida útil aumentou de 102 a 132 anos por 1.000 pacientes (cerca de 2 meses para cada paciente) para teriparatida comparada a nenhum tratamento e de 77 a 102 anos de vida adicionais por 1.000

pacientes para teriparatida comparada ao tratamento com bisfosfonatos. O limite considerado para que o tratamento fosse custo-efetivo foi €50.000. Na análise de sensibilidade, estimativas de custo-efetividade da teriparatida foram menores que €50,000 por AVAQ ganho em 74,3% das 1000 simulações. Dentre essas 1000 simulações, 165 estimaram um incremento positivo no AVAQ e menos custos para teriparatida versus bisfosfonatos e seis simulações estimaram um incremento negativo no AVAQ e mais custos para teriparatida do que para bisfosfonatos (i.e., produzindo resultados dominantes para o uso de bisfosfonatos). O restante das simulações estimou incremento positivo no AVAQ para teriparatida, mas com custos mais elevados. Os autores concluíram que a teriparatida é considerada custo-efetiva como primeira linha de tratamento para pacientes com osteoporose de alto risco (i.e., DMO abaixo de 2,5 desvios padrão acompanhada de pelo menos uma fratura por fragilidade óssea), quando comparada com nenhum tratamento ou com bisfosfonatos.

Os estudos incluídos na revisão sistemática de Brandão et al. (2012) analisaram pacientes com osteoporose com e sem fratura nas faixas etárias de 50, 60, 70 e 80 anos. A teriparatida não foi considerada custo-efetiva em nenhuma das faixas etárias analisadas em população com e sem fraturas. Um dos estudos incluídos (Liu et al., 2006) relatou que o uso de teriparatida por dois anos não foi considerada uma escolha racional. Neste mesmo estudo, a utilização de teriparatida por dois anos, seguido de alendronato por cinco anos, revelou custos menores e houve maior incremento de AVAQ. Outro estudo incluído (Lundkvist et al., 2006) utilizou a comparação PTH e o não tratamento, seu resultado indicou que a PTH é considerada custo-efetiva em populações com fraturas prévias, de 69 anos e DMO com T-score -3. Dois estudos (Stevenson et al., 2005 e Tosteson et al., 2008) que compararam o uso de teriparatida com os bisfosfonatos encontraram que os bisfosfonatos foram considerados mais custo-efetivos.

**Tabela 5.** Relação de estudos, custos considerados e resultados de efetividade.  
*Continua.*

Estudo de custo-efetividade	Estudos incluídos	Dados de efetividade e Custos considerados	Resultados
Murphy et al. (2012)	Não se aplica	País: Suécia Moeda: Euro População-alvo: Osteoporose com fraturas e 69 anos, estratificado por grupos que tiveram fraturas recentes ou antigas. Desfecho: Fraturas vertebrais, quadris e punhos Custos com fraturas vertebrais, de quadril e de pulso. Custos com o tratamento com Teriparatida ou Bisfosfonatos (alendronato) por 18 meses. Custos com consulta médica e com exame de DMO.	<b><u>PTH vs. nenhum tratamento</u></b> RCEI para coorte de pacientes com histórico de fratura vertebral nos últimos cinco anos e nos últimos seis meses: €5.897/QALY RCEI para coorte de pacientes com histórico de fratura vertebral apenas nos últimos seis meses: €18.701/QALY  <b><u>PTH vs. bisfosfonatos</u></b> RCEI para coorte de pacientes com histórico de fratura vertebral nos últimos cinco anos e nos últimos seis meses: €19.371/QALY RCEI para coorte de pacientes com histórico de fratura vertebral apenas nos últimos seis meses: €36.995/QALY
Brandão et al. (2012)	Stevenson et al., 2005	País: Reino Unido Perspectiva: Sistema de saúde inglês Moeda: Euro (2001/02) População-alvo: Osteoporose com fraturas aos 50, 60, 70 e 80 ou mais e sem fraturas aos 70 e 80 ou mais Desfecho: Fraturas de quadris, vértebras, punho e úmero proximal (ombro)	<b>RCEI/AVAQ osteoporose sem fraturas</b>  70 anos ALN = 40.460 RSN = 98.855 ETN = 45.071 RLX = 18.664 PTH = 247.660 TRH = dominado  80 + ALN = 12.181 RSN = 17.240 ETN = 72.007 RLX = 27.483 PTH = 218.020 TRH = dominado
			<b>RCEI/AVAQ osteoporose estabelecida</b>  50 anos ALN = 33.621 RSN = 42.268 ETN = 78.960 RLX = 31.189 PTH = 227.976 TRH = dominado  60 anos ALN = 39.733 RSN = 46.596 ETN = 89.079 RLX = 20.696 PTH = 268.104 TRH = dominado  70 anos ALN = 16.934 RSN = 22.001 ETN = 29.742 RLX = 29.993 PTH = 234.728 TRH = 69.585  80 + ALN = 697 RSN = 5.022 ETN = 48.521 RLX = 21.183 PTH = 123.205 TRH = dominado

**Tabela 5.** Relação de estudos, custos considerados e resultados de efetividade.  
*Continuação.*

Estudo	Estudos incluídos	Dados de efetividade e Custos considerados	Resultados	
Brandão et al. (2012)	Liu et al., 2006	País: Estados Unidos Perspectiva: Sociedade Moeda: Dólar (2003) População-alvo: Osteoporose com fraturas aos 70 anos Desfecho: Fraturas vertebrais, punhos e quadris	<b>RCEI/AVAQ</b>  Ca+ ou Vit. D = base Teriparatida (2 anos) = 172.300 Teriparatida (2 anos) + alendronato (5 anos) = 156.500	
	Lundkvist et al., 2006	País: Suécia Perspectiva: Sociedade Moeda: Euro (2003) População-alvo: Osteoporose com fraturas e 69 anos, estratificado por grupos que tiveram fraturas recentes ou antigas. Desfecho: Fraturas vertebrais, quadris e punhos	<b>História de fratura</b>  RCEI/AVAQ = 64.432 RCEI/AVG = 82.972	<b>História de fratura recente</b> RCEI/AVAQ = 20.300 RCEI/AVG = 25.624
	Tosteson et al., 2008	País: Estados Unidos Perspectiva: Sistema de saúde Americano Moeda: Dólar (2005) População-alvo: Osteoporose com e sem fraturas aos 65 e 75 anos Desfecho: Fratura vertebral e de quadril	<b>RCEI por AVAQ</b>  65 anos com fraturas Sem terapia = base RSN = 22.068 ALN = 362.845 IBD = dominado PTH = dominado  65 anos sem fraturas Sem terapia = base RSN = 66.722 ALN = dominado IBD = dominado PTH = dominado	<b>RCEI por AVAQ</b>  75 anos com fraturas Sem terapia = base RSN = dominado ALN = dominado IBD = dominado PTH = dominado  75 anos sem fraturas Sem terapia = base RSN = 991 ALN = dominado IBD = dominado PTH = dominado
	Borgström et al., 2010	País: Suécia Perspectiva: Sociedade Moeda: Euro (2007) População-alvo: Osteoporose com fraturas aos 70 anos Desfecho: Fraturas de quadris, vértebras, punhos ou outras	<b>Custo/AVAQ</b>  <b>Teriparatida/S/tto = 43.473</b> PTH (1-84)/S/tto = 104.396	

RSN: Risedronato; ETN: Etidronato; PTH :Teriparatida; TRH: Terapia de Reposição Hormonal; ALN: Alendronato; RLX: Raloxifeno; RSD: Risedronato; IBD: Ibandronato; AVAQ: anos de vida ajustados pela qualidade; AVG: anos de vida ganhos; S/tto: sem tratamento; RCEI: razão custo-efetividade incremental.

## **8. AVALIAÇÕES DE TECNOLOGIAS DE SAÚDE E GUIAS TERAPÊUTICOS**

O comitê de aconselhamento em medicamentos da Agência Canadense para Medicamentos e Tecnologias de Saúde (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health - CADTH) não recomenda a incorporação de teriparatida para mulheres com osteoporose pós-menopáusicas. Dentre as razões apresentadas pelo comitê destaca-se a ausência de ECR em mulheres pós-menopáusicas que tenham sido tratadas com agentes anti-reabsortivos previamente, e o alto custo do tratamento com teriparatida, comparado ao alendronato. O CADTH utilizou um modelo econômico para comparar teriparatida com bisfosfonatos e a análise de custo-utilidade demonstrou que a teriparatida não é considerada custo-efetiva quando comparada ao alendronato ou com nenhum tratamento (CADTH, 2010).

A agência de aconselhamento em ATS escocesa, o *Scottish Medicines Consortium* (SMC), não recomenda o uso de teriparatida para homens em alto risco de fraturas. As principais razões foram pequeno número de estudos de eficácia em homens e que incluíram pacientes com características diferentes daqueles que se beneficiariam com o uso de teriparatida na Escócia (SMC, 2008). Já para mulheres, o uso de teriparatida foi recomendado pelo SMC, porém com restrição para os casos de osteoporose pós-menopáusicas grave. A recomendação ressalta que apesar do alto custo, mostrou-se estratégia custo-efetiva em mulheres com osteoporose bem estabelecida e que desenvolveram fraturas (SMC, 2003).

O National Health Service (NHS), sistema de saúde britânico, embasado na “Diretriz clínica nacional de gestão de osteoporose e prevenção de fraturas por fragilidade” não recomendam o uso da teriparatida para o tratamento de osteoporose em homens com elevado risco de fratura, alegando não haver evidências suficientes para tal indicação. No entanto, é recomendado o uso para evitar fraturas vertebrais e não vertebrais em mulheres pós-menopáusicas com osteoporose grave e em pacientes com alto risco de fratura vertebral (SIGN, 2015). As diretrizes de prática clínica publicados pelo NICE recomendam o alendronato como primeira escolha, desde que existam alguns fatores, como: risco de fratura, indicadores de baixa DMO e idade. Uma

segunda opção terapêutica é recomendada em caso de dificuldades no cumprimento da administração do alendronato, contra-indicações ou intolerância (NICE, 2008).

O guia publicado pelo Sistema de Saúde Espanhol recomenda como tratamento farmacológico de primeira opção para mulheres na pós-menopausa qualquer as seguintes opções terapêuticas (alendronato, risedronato, ibandronato, raloxifeno e ranelato de estrôncio), sem definir prioridade entre elas. A teriparatida só é recomendada em casos de osteoporose grave (AATRM, 2010).

A Comissão de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) ainda não realizou uma avaliação para o medicamento teriparatida (CONITEC, 2015).

## 9. RECOMENDAÇÕES

As revisões sistemáticas de eficácia e segurança mostraram benefício do uso de teriparatida nos desfechos avaliados (i.e. densidade óssea, risco de fraturas vertebrais e não vertebrais), com exceção da incidência de eventos adversos, entretanto apresentaram qualidade baixa a moderada.

A redução no risco de fraturas é o desfecho clinicamente relevante (VETERGAAD et al., 2007) e a teriparatida foi eficaz em comparação com placebo, alendronato e estrógenos conjugados (TRH) para redução de fraturas vertebrais, sendo que para fraturas não vertebrais a teriparatida foi mais eficaz em comparação também com o raloxifeno. Em contrapartida, o alendronato e a TRH mostraram-se mais seguros que a teriparatida, entretanto essas evidências podem ser consideradas fracas. A duração máxima de uso estabelecida pelo fabricante é de 18 meses, devido à dúvidas sobre segurança em longo prazo. Modelos experimentais com animais demonstraram associação entre o uso de altas doses de PTH e o desenvolvimento de osteosarcoma (VAHLE et al., 2002). O uso de PTH, portanto, não é recomendado por mais de dois anos (BRASIL, 2012).

Agências de outros países com sistemas públicos de saúde semelhantes ao do Brasil, como Canadá, Reino Unido, Espanha, Austrália e Escócia recomendam a teriparatida apenas em casos de osteoporose pós-menopáusia grave. Assim como descrito no PCDT brasileiro, a teriparatida não foi incorporada para demais casos nesses países por não haver comprovação de superioridade clínica em relação às demais alternativas, principalmente por não ter sido demonstrada superioridade em desfechos clínicos comparativamente aos bifosfonatos. A necessidade de aplicações subcutâneas diárias e os cuidados de conservação são limitações que podem comprometer a adesão e reduzir a efetividade (NAKAMURA et al,2012).

Em relação à avaliação econômica, estudos realizados em outros países demonstraram que a teriparatida mostrou-se custo-efetiva apenas em relação aos bisfosfonados e somente para pacientes com osteoporose pós-menopáusia grave (i.e., DMO abaixo de

2,5 desvios padrão acompanhada de pelo menos uma fratura por fragilidade óssea). São necessários estudos econômicos que comparem a teriparatida aos demais medicamentos para o tratamento da osteoporose que considerem o contexto brasileiro.

Há evidências de benefício da teriparatida para o subgrupo de pacientes com osteoporose pós-menopausica grave, o que juntamente com estudos econômicos levou a incorporação dessa tecnologia para esse subgrupo de pacientes em alguns países com sistemas de saúde públicos. Vale ressaltar que, no geral, as evidências sobre eficácia são de qualidade baixa a moderada, que há problemas relacionados à segurança da teriparatida, e que o custo do tratamento com esse agente é alto em relação às alternativas disponibilizadas pelo SUS. Com isso, recomenda-se fracamente a alternativa teriparatida, apenas para osteoporose pós-menopausica grave em que mulheres que tenham apresentado falha terapêutica às alternativas disponibilizadas pelo SUS.

## REFERÊNCIAS

AGENCIA BRASILEIRA DE VIGILANCIA SANITARIA (ANVISA). Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos- CMED. Preços máximos de medicamentos por princípio ativo. Brasília: CMED, 2015.

AGNUSDEIL, D.; IORI, N. Raloxifene: results from the MORE study. *J Musculoskel Neuron Interact*. Vol 1(2) pag. 127-132. 2000.

ARANTES, Henrique Pierotti; SILVA, André Gonçalves da; LAZARETTI-CASTRO, Marise. Bisphosphonates in the treatment of metabolic bone diseases. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, v. 54, n. 2, p. 206-212, 2010.

AVENELL A, GILLESPIE WJ, GILLESPIE LD, O'CONNELL D. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures associated with involutional and post-menopausal osteoporosis. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2009

BOLETIM BRASILEIRO DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE (BRATS). Eficácia e segurança do uso dos Bisfosfonatos por longo prazo para prevenção de fraturas osteoporóticas em mulheres na pós-menopausa. Ano VII nº 21 | março de 2013. Disponível em: <http://200.214.130.94/rebrats/publicacoes/Brats21.pdf>. Acesso em: 30 de maio de 2015.

BORGSTRÖM F, STRÖM O, MARIN F, KUTAHOV A, LJUNGGREN O. Cost effectiveness of teriparatide and PTH(1-84) in the treatment of postmenopausal osteoporosis. *J Med Econ* 2010; 13(3):381–92.

BRANDÃO, Cristina Mariano Ruas; DA MATTA MACHADO, Gustavo Pinto; DE ASSIS ACURCIO, Francisco. Análise farmacoeconômica das estratégias de tratamento da osteoporose em mulheres na pós-menopausa: uma revisão sistemática. *Rev Bras Reumatol*, v. 52, n. 6, p. 912-937, 2012.

BRASIL. Ministério da Saúde. Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União. Nota Técnica nº 58/2012. Brasília: Ministério da Saúde, 2012.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. *Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: Renome*. 8. ed. rev. Brasília, 2013. 285 p. (Série B. Textos Básicos de Saúde).

BRASIL. PORTARIA Nº 451, de 09 DE JUNHO DE 2014. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para tratamento da osteoporose.

BEKELMAN, Justin E.; LI, Yan; GROSS, Cary P. Scope and impact of financial conflicts of interest in biomedical research: a systematic review. *Jama*, v. 289, n. 4, p. 454-465, 2003.

CAMPOS, Lúcia MA et al. Osteoporose na infância e na adolescência. *J Pediatr (Rio J)*, v. 79, n. 6, p. 481-8, 2003.

CANADIAN AGENCY FOR DRUGS AND TECHNOLOGIES IN HEALTH (CADTH). Common Drug Review. CEDAC Final Recommendation: Teriparatide ACP Submission. Ottawa: CADTH, 2010.

Disponível em: <https://www.cadth.ca/teriparatide-rdna-origin-injection-39>. Acesso em: 28 jun, 2015.

COMISSÃO DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS NO SUS (CONITEC). Ficha técnica sobre medicamentos: Teriparatida para o tratamento de osteoporose. Brasília: Ministério da Saúde, 29 de maio de 2015.

COOPER, C. Beat the Break: Know and Reduce Your Osteoporosis Risk Factors. Switzerland: International Osteoporosis Foundation, 2007. Disponível em: [http://www.iofbonehealth.org/sites/default/files/PDFs/WOD%20Reports/beat\\_the\\_break\\_2007\\_english.pdf](http://www.iofbonehealth.org/sites/default/files/PDFs/WOD%20Reports/beat_the_break_2007_english.pdf). Acesso em: 22 jun. 2015.

CRANDALL, Carolyn J. et al. Comparative effectiveness of pharmacologic treatments to prevent fractures: an updated systematic review. *Annals of internal medicine*, v. 161, n. 10, p. 711-723, 2014.

DAY, L. et al. Randomised factorial trial of falls prevention among older people living in their own homes. *BMJ.*; p.325:128. 2002

EKMAN, Danielle A. et al. Treatment with intravenous pamidronate is a good alternative in case of gastrointestinal side effects or contraindications for oral bisphosphonates. *BMC musculoskeletal disorders*, v. 10, n. 1, p. 86, 2009.

FREEMANTLE, N. et al. Results of indirect and mixed treatment comparison of fracture efficacy for osteoporosis treatments: a meta-analysis. *Osteoporosis International*, v. 24, n. 1, p. 209-217, 2013.

FRIEDMAN, P.A. Fármacos que afetam a homeostasia dos íons minerais e a renovação óssea. In: BRUNTON, L. L., CHABNER, B. A., KNOLLMANN, B. C. Goodman e Gilman as bases farmacológicas da terapêutica. 12. ed. Porto Alegre: AMGH Editora Ltda., 2012 cap. 44, p. 1275.

GRUPO DE TRABAJO DE LA GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA SOBRE OSTEOPOROSIS Y PREVENCIÓN DE FRACTURAS POR FRAGILIDAD. Guía de Práctica Clínica sobre Osteoporosis y Prevención de Fracturas por Fragilidad. Guías de Práctica Clínica en el SNS, nº AATRM Nº 2007/02. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Política Social; Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques de Catalunya (AATRM), 2010.

HALLBERG, L. et al. Calcium and iron absorption: mechanism of action and nutritional importance. *European Journal of Clinical Nutrition*, London, v.46, p.317-327, 1992.

HAN, S.-L.; WAN, S.-L. Effect of teriparatide on bone mineral density and fracture in postmenopausal osteoporosis: meta-analysis of randomised controlled trials. *International journal of clinical practice*, v. 66, n. 2, p. 199-209, 2012.

JILKA RL, WEINSTEIN RS, BELLIDO T, et al. Increased bone formation by prevention of osteoblast apoptosis with parathyroid hormone. *J Clin Invest* 104:439-446, 1999.

JOHNELL, O; KANIS, J.A. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporos Int.*; n.17, p.1726-1733. 2006

KANIS, J.A. et al. A systematic review of hip fracture incidence and probability of fracture worldwide. *Osteoporos Int*, n.23, p.2239-2256, 2012.

KANIS, J.A. et al. The use of clinical risk factors enhances the performance of BMD in the prediction of hip and osteoporotic fractures in men and women. *OsteoporosInt*,v.18, n.8, p.1033-1046, 2007.

KANIS, J.A; WHO Study Group. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: synopsis of a WHO Report. *OsteoporosInt* 1994;4:368–81.

LIU, H; MICHAUD, K; NAYAK S, KARPFB, OWENS DK, GARBER AM. The cost-effectiveness of therapy with teriparatide and alendronate in women with severe osteoporosis. *Arch Intern Med* 2006; 166(11):1209–17.

LUCASIN Junior R., LIMA W.L. Osteoporose: exercício como prevenção e tratamento. *Arscvrandi: A Revista da Clínica Médica*, p.28-36, 1994.

LUNDKVIST J, JOHNELL O, Cooper C, SYKES D. Economic evaluation of parathyroid hormone (PTH) in the treatment of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2006; 17(2):201–11.

MARQUES NETO, J.F, LEDERMAN, R. Osteoporose Brasil: ano 2000. São Paulo :Limay, 1995. 137p.

MCCLOSKEY, E. FRAX® Identifying people at high risk of fracture. Switzerland: International Osteoporosis Foundation, 2009. Disponível em: [http://www.iofbonehealth.org/sites/default/files/PDFs/WOD%20Reports/FRAX\\_report\\_09.pdf](http://www.iofbonehealth.org/sites/default/files/PDFs/WOD%20Reports/FRAX_report_09.pdf). Acesso em: 22 jun. 2015.

MELTON III, LJ. The Prevalence of Osteoporosis. *J Bone and Mineral Res* 1997; 12(11): 1769-71.

MURAD, M.H. et al. Comparative Effectiveness of Drug Treatments to Prevent Fragility Fractures: A Systematic review and Network Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab*, v.97, n.6, p.1871–1880, 2012.

MURPHY, D.R. et al. The cost effectiveness of teriparatide as a first-line treatment for glucocorticoid-induced and postmenopausal osteoporosis patients in Sweden. *BMC Musculoskeletal Disorders*, n.13, p.213, 2012.

NAKAMURA T, SUGIMOTO T, NAKANO T, KISHIMOTO H, ITO M, FUKUNAGA M, et al. Randomized Teriparatide [human parathyroid hormone (PTH) 1-34] Once-Weekly Efficacy Research (TOWER) trial for examining the reduction in new vertebral fractures in subjects with primary osteoporosis and high fracture risk. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:3097-3106

NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH (NIH). Consensus Development Panel on Osteoporosis prevention, Diagnosis and Therapy. Osteoporosis: prevention, diagnosis and therapy. *J Am Med Assoc* 2001; 285: 785.

NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CLINICAL EXCELLENCE (NICE). NICE, editores. Alendronate, etidronate, risedronate, raloxifene, strontium ranelate and teriparatide for the secondary prevention of osteoporotic fragility fractures in postmenopausal women. Technology appraisal guidance, nº 161. London: 2008.

NEER, R.M. et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med*,n.344, p.1434–1441, 2001.

O'NEILL TW, VARLOW J, COOPER C et al. Differences in vertebral deformity indices between European populations. *J Bone Miner Res* 1993; 8 (Supl 1):S149.

RIGGS, B.L. Pathogenesis of osteoporosis. *Am J ObstetGynecol* 1987; 156(5): 1342

ROSEN, C. J.; BILEZIKIAN, J. P. Anabolic therapy for osteoporosis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, v. 86, n. 3, p. 957-964, 2001.

SANTOS, P.S.; OLIVEIRA, M.A.; FELIX, V.B. Osteonecrose maxilofacial induzida por bisfosfonatos em indivíduos com osteoporose. *Rev. bras. ortop.* 2011 set/ out; 46(5): 495-499.

SCOTTISH INTERCOLLEGIATE GUIDELINES NETWORK (SIGN). Management of osteoporosis and the prevention of fragility fractures. Edinburgh: SIGN; 2015. (SIGN publicação no. 142). Março, 2015.

SCOTTISH MEDICINES CONSORTIUM (SMC). Teriparatide. Nº490/08. Glasgow: SMC, 2008. Disponível em: [http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC\\_Advice/Advice/Teriparatide\\_\\_Forsteo\\_\\_174\\_\\_Teriparatide\\_\\_Forsteo\\_\\_](http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/Teriparatide__Forsteo__174__Teriparatide__Forsteo__). Acesso em: 28 jun, 2015.

SCOTTISH MEDICINES CONSORTIUM (SMC). Teriparatide. Nº71/03. Glasgow: SMC, 2003. Disponível em: [http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC\\_Advice/Advice/Teriparatide\\_\\_Forsteo\\_\\_174\\_\\_Teriparatide\\_\\_Forsteo\\_\\_](http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/Teriparatide__Forsteo__174__Teriparatide__Forsteo__). Acesso em: 28 jun, 2015.

SEELEY D G, BROWNER W S, NEVITT M C. Which fractures are associated with low appendicular bone mass in elderly women? *Ann Intern Med* 1991; 115: 837-42.

SHEN, L. et al. Parathyroid Hormone versus Bisphosphonate Treatment on Bone Mineral Density in Osteoporosis Therapy: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Plos One*, v.6, n.10, 2011.

STEVENSON M, JONES ML, DE NIGRIS E, BREWER N, DAVIS S, OAKLEY J. A systematic review and economic evaluation of alendronate, etidronate, risedronate, raloxifene and teriparatide for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Health Technol Assess* 2005; 9(22):1–160.

TOSTESON, AN, BURGE RT, MARSHALL DA, LINDSAY, R. Therapies for treatment of osteoporosis in US women: cost-effectiveness and budget impact considerations. *Am H Manag Care* 2008; 14(9):605–15.

VAHLE, J.L et al. Skeletal changes in rats given daily subcutaneous injections of recombinant human parathyroid hormone (1-34) for 2 years and relevance to human safety. *Toxicol Pathol* n.30, p.312–321, 2002.

VANNESS, D.J; TOSTESON, A.N. Estimating the opportunity costs of osteoporosis in the United States. *Topics Geriatr Rehab.* 2005;21:4–16.

VESTERGAARD, P. et al. Effects of parathyroid hormone alone or in combination with antiresorptive therapy on bone mineral density and fracture risk – a meta-analysis. *Osteoporos Int*, n.18, p.45–47, 2007.

VIVEIRO, J. Tratamento da osteoporose. Boletim do CIM. Revista Ordem dos Farmacêuticos, v. 82, p. 3-4, 2008

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Cost-effectiveness thresholds [online]. Disponível em: <[http://www.who.int/choice/costs/CER\\_levels/en/](http://www.who.int/choice/costs/CER_levels/en/)>. Acesso em 26 de junho de 2015.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Technical Report. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Series – 843, Geneva, 1994.

ZEHNACKER CH, BEMIS-DOUGHERTY A. Effect of weighted exercises on bone mineral density in post menopausal women. A systematic review. J Geriatr. Phys. Ther.; n.30. p.79-88. 2007

## ADENDO 1 – CRITÉRIOS PARA A AVALIAÇÃO DA QUALIDADE

### Domínios para avaliar a qualidade e a força da evidência segundo o sistema GRADE

Domínio	Descrição	Pontuação
<b>Qualidade da evidência</b>		
Limitações dos estudos	<ul style="list-style-type: none"> <li>Randomização inadequada da sequência de randomização e/ou falta de sigilo da lista de randomização;</li> <li>Ausência de cegamento de pacientes, profissionais de saúde e/ou avaliadores, em particular para desfechos definidos subjetivamente;</li> <li>Análise não segue o princípio de intenção de tratar;</li> <li>Perdas substanciais de seguimento – mais de 20%;</li> <li>Interrupção precoce por benefício.</li> </ul>	Se houver limitações, o estudo perde 1 ponto
Consistência dos resultados	<ul style="list-style-type: none"> <li>As estimativas do efeito do tratamento não devem variar muito (heterogeneidade ou variabilidade nos resultados);</li> <li>Se existir heterogeneidade os investigadores devem ser capazes de identificar uma plausível explicação.</li> </ul>	Se os resultados forem consistentes, somar 1
Evidência direta/indireta	<ul style="list-style-type: none"> <li>A evidência é indireta quando a questão sendo abordada não é respondida diretamente pelos estudos disponíveis seja por diferenças na população, nas intervenções, comparações ou desfechos.</li> </ul>	Se a evidência for direta, somar 1
Precisão	Há imprecisão quando: <ul style="list-style-type: none"> <li>Poucos eventos clínicos são observados e os intervalos de confiança são largos;</li> <li>O intervalo de confiança engloba efeito em duas direções (efeito e não efeito).</li> </ul>	Se os resultados forem precisos, somar 1
Viés de publicação	Os principais itens a considerar quanto ao viés de publicação são: <ul style="list-style-type: none"> <li>Gráfico de funil (<i>funnelplot</i>) e sua análise visual ou através de teste estatístico;</li> <li>Realização de buscas mais completas e exaustivas.</li> </ul>	Se ausente, ou provavelmente ausente, somar 1
<b>Força da recomendação</b>		
Balanco entre benefícios e malefícios	Quanto maior a diferença entre os efeitos desejáveis e indesejáveis, maior a probabilidade de que uma forte recomendação seja justificada. Quanto mais estreito o gradiente, maior a probabilidade de que uma recomendação fraca seja garantida.	
Qualidade da evidência	Quanto maior a qualidade da evidência, maior a probabilidade de que uma forte recomendação seja justificada.	
Valores e preferências	Os valores e as preferências dos pacientes, médicos ou sociedade variam, e quanto maior a incerteza nos valores e preferências, maior a probabilidade de que uma recomendação fraca seja feita.	
Custos	Quanto maior os custos de uma intervenção menor a probabilidade de que uma forte recomendação seja justificada.	

### Representação da qualidade da evidência e força da recomendação

Qualidade da evidência			Força da recomendação		
Alta qualidade	++++	A	Forte a favor da tecnologia	↑↑	1
Moderada qualidade	+++	B	Forte contra a tecnologia	↓↓	1
Baixa qualidade	++	C	Fraca a favor da tecnologia	↑?	2
Muito baixa qualidade	+	D	Fraca contra a tecnologia	↓?	2