Teriparatida en osteoporosis refractaria a bifosfonatos y alto riesgo de fractura

Diciembre 2019

Documento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias – Informe de Respuesta Rápida Nº 723

Teriparatida versus denosumab/bifosfonatos/raloxifeno en pacientes con osteoporosis refractaria al menos a un bifosfonato y con muy alto riesgo de fractura

Evidencia	Beneficio neto	Costo-efectividad e impacto presupuestario
☐ Alta	☐ Mayor	☐ Favorable
✓ Moderada*	✓ Considerable**	✓ Incierto
☐ Baja	☐ Menor	☐ No favorable
☐ Muy baja / Nula	☐ Marginal/Nulo/Incierto	

La información disponible no permite hacer una recomendación definitiva sobre su incorporación. Para la decisión se deberían valorar otros factores

Para ver el detalle sobre las definiciones de los dominios, sus categorías y la ponderación sumaria utilizada ver el Anexo I.

*Evidencia de moderada calidad en base a que sólo un ECA es considerado de alta calidad, mientras que la mayor parte de la información obtenida de las RS y MA corresponden a ECAs con defectos en las características muestrales, ausencia de ciego y aleatorización adecuada en muchos de ellos, análisis indirectos, e incertidumbre en los intervalos de confianza.

**El beneficio, de manera global, es considerable como resultado del mejoría clara en la prevención de fractura vertebral, pero sin resultados tan claros en fracturas no-vertebrales y cadera.

Este documento fue realizado por el Departamento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) a pedido de las instituciones públicas, de la seguridad social y privadas de Latinoamérica que forman parte del consorcio de evaluación de tecnologías de IECS. www.iecs.org.ar/consorcios. Para citar este informe: Salvi R, Bardach A, Pichon-Riviere A, Augustovski F, García Martí S, Alcaraz A, Bardach A, Ciapponi A. ***Teriparatida para osteoporosis refractaria a bifosfonatos y alto riesgo de fractura.*** Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida Nº 723, Buenos Aires, Argentina. Julio 2019. ISSN 1668-2793. Disponible en www.iecs.org.ar.

CONCLUSIONES

Evidencia de alta calidad muestra que teriparatida en comparación a risedronato disminuye el riesgo de fractura vertebral en pacientes posmenopáusicas con osteoporosis y alto riesgo de fractura. Evidencia de moderada calidad sugiere que teriparatida en pacientes con osteoporosis refractaria en al menos un bifosfonato se asociaría a un menor riesgo de fractura vertebral y no vertebral en comparación a bifosfonatos o denosumab; no obstante, presentaría un menor beneficio que denosumab en la reducción del riesgo de fractura en cadera. El mayor beneficio obtenido con teriparatida se observa en pacientes muy seleccionados, con un muy alto riesgo de fractura o presencia de fracturas previas, T score < -3,5 y falla a dos líneas previas de bifosfonatos.

Existe consenso parcial entre las guías de práctica clínica relevadas en recomendar su utilización en pacientes con osteoporosis y muy alto riesgo de fractura, principalmente vertebrales, que han fallado o no toleran los bifosfonatos; y en pacientes con osteoporosis secundaria a glucocorticoides.

La mayoría de las políticas de cobertura relevadas cubren el uso de teriparatida en pacientes con diagnóstico de osteoporosis y alto riesgo de fractura que no hayan respondido adecuadamente a los bifosfonatos, es decir, pacientes añosos con antecedente de fracturas osteoporóticas, consumo de glucocorticoides y un T-score inferior a -3. No se encontraron estudios de costo-efectividad de teriparatida en Argentina. Dentro de las evaluaciones de tecnologías sanitarias consultadas Colombia y Perú no lo consideran costo-efectivo. No obstante, las evaluaciones realizadas en Europa y Brasil concluyen que teriparatida es costo-efectiva cuando se utiliza en pacientes muy seleccionados, es decir, en pacientes con osteoporosis y muy elevado riesgo de fractura que han fallado a una terapia previa con bifosfonatos.

TERIPARATIDE IN BIPHOSPHONATE-RESISTANT OSTEOPOROSIS AND HIGH FRACTURE RISK

CONCLUSIONS

High-quality evidence suggests that teriparatide, when compared with risedronate, decreases the risk of vertebral fracture in post-menopausal patients with osteoporosis and at high risk of fracture. Moderate-quality evidence suggests that teriparatide, in patients with osteoporosis resistant to at least one biphosphonate, would be associated to a lower risk of vertebral and non-vertebral fracture when compared with bisphosphonates or denosumab; however, it would have a lower benefit than denosumab in reducing the risk of hip fracture. The greatest benefit obtained with teriparatide is observed in selected patients at very high risk of fracture or presence of previous fractures: T score < -3.5 and who have failed with two previous lines of biphosphonates.

There is partial consensus among the clinical practice guidelines consulted in recommending its use in patients with osteoporosis at very high risk of fracture, mainly vertebral, who have failed or do not tolerate biphosphonates; and in patients with osteoporosis secondary to glucocorticoids.

Most of the coverage policies consulted cover the use of teriparatide in patients with diagnosed osteoporosis and high fracture risk who have not adequately responded to bisphosphonates; i.e., elderly patients with a history of osteoporotic fractures, use of glucocorticoids and a T-score less than -3. No cost-effectiveness studies on teriparatide have been found in Argentina. Among the health technology assessments consulted, Colombia and Peru do not consider it cost-effective. However, the assessments conducted in Europe and Brazil conclude that teriparatide is cost-effective when used in selected patients, i.e., in patients with osteoporosis and very high fracture risk who have failed to previous therapy with bisphosphonates.

To cite this document in English: Salvi R, Bardach A, Pichon-Riviere A, Augustovski F, García Martí S, Alcaraz A, Bardach A, Ciapponi A. ***Teriparatide in biphosphonate-resistant osteoporosis and high fracture risk.*** Health Technology Assessment, Rapid Response Report Nº 723, Buenos Aires, Argentina. July 2019. ISSN 1668-2793. Available in www.iecs.org.ar.

1. Contexto clínico

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define a la osteoporosis como una enfermedad caracterizada por la disminución de la masa ósea y el deterioro de la microarquitectura del tejido óseo, que incrementa la fragilidad del esqueleto, con el consecuente aumento del riesgo de fractura. En base a la densidad mineral ósea, la OMS define osteoporosis a un T-score menor a -2,5 en columna lumbar, fémur o cuello femoral (Anexo III). Afecta a la población a nivel mundial, estimando que del 30 al 50% de las mujeres posmenopáusicas se ven afectadas por una baja densidad mineral ósea (DMO) y el 20% de los hombres mayores de 50 años. Según criterios de la Organización Mundial de la Salud, en la Argentina sólo una de cada cuatro mujeres mayores de 50 años presenta densitometría normal, dos tienen osteopenia y una osteoporosis. La proyección para el año 2025 según datos nacionales, estima que habrá 3,3 millones de mujeres posmenopáusicas con osteopenia y 1,65 millones con osteoporosis en la Argentina. El gasto asociado a la osteoporosis se desprende del costo directo del tratamiento de una fractura de cadera (3.800 dólares estadounidenses en el año 2010), y los de tratar una fractura vertebral (163 dólares estadounidenses en el año 2010); por lo tanto, los costos anuales de las consecuencias de la baja densidad mineral ósea en la Argentina son de aproximadamente 192 millones de dólares estadounidenses (año 2010).[1,2]

La baja densidad mineral ósea debe ser prevenida y diagnosticada idealmente antes de que las fracturas ocurran. El diagnóstico convencionalmente se establece mediante la realización de la densitometría ósea (DXA, absorciometría dual de rayos X) cuyo resultado se basa en comparar los valores obtenidos del paciente con los valores de la media del adulto joven del mismo sexo y etnia. Sin embargo, la presencia de una DXA normal no excluye el riesgo de fractura por fragilidad ósea debido a que hay otros factores tales como edad, antecedentes familiares o comorbilidades que deben ser considerados.[3,4] Para calcular el riesgo de fractura de un individuo, se diseñó un calculador llamado FRAX® (https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/) capaz de cuantificar el riesgo de fractura en los próximos diez años, aplicable en diferentes poblaciones y en ambos sexos, que incorpora los siguientes factores: sexo, edad, peso y talla, índice de masa corporal, antecedentes personales de fractura, fractura en padres, uso de corticoides, tabaquismo, alcoholismo, otras causas de osteoporosis secundaria y densidad mineral ósea del cuello femoral (opcional). La mayoría de las guías de práctica clínica establecen que con un FRAX® ≥3% de riesgo de fractura de cadera y/o ≥ 20% para riesgo de fractura osteoporótica mayor (fractura clínica vertebral, antebrazo, cadera u hombro), se recomienda iniciar tratamiento farmacológico para osteoporosis.[2,5]

El tratamiento inicial para la osteoporosis se basa en controlar los niveles adecuados de vitamina D y recomendar una ingesta de calcio superior a 1 g diario. En pacientes con bajo a moderado riesgo de fractura (mujeres posmenopáusicas jóvenes sin fractura previa y T-score moderadamente bajo), el tratamiento farmacológico inicial es con bifosfonatos orales, generalmente alendronato o risedronato. En pacientes con alto riesgo de fractura (múltiples fracturas vertebrales o de cadera o con T-score muy bajo) o intolerancia gastrointestinal a los bifosfonatos orales, los bifosfonatos intravenosos o denosumab ofrecen las alternativas más adecuadas. En pacientes con alto riesgo de fractura vertebral, pero no de cadera o no-vertebral, ibandronato y raloxifeno son posibles opciones terapéuticas. La revisión del tratamiento debe realizarse luego de tres años de tratamiento con ácido zoledrónico y cinco años con bifosfonato oral. La continuación del tratamiento con bifosfonatos por más de tres a cinco años puede recomendarse en personas mayores de 75 años, con antecedentes de fractura de cadera o vertebral, aquellos que sufren una fractura durante el tratamiento y aquellos que toman glucocorticoides orales. .[1,6,7]

A los fines de este documento, utilizaremos la siguiente definición para considerar a un paciente con respuesta inadecuada o refractaria a bifosfonatos: nueva fractura por fragilidad a pesar de haberse adherido completamente al tratamiento con bifosfonatos durante un año y disminución de la DMO por debajo de su nivel inicial previo al tratamiento.[8]

Se postula que la utilización de teriparatida podría ser superior a denosumab, bifosfonatos o raloxifeno para prevenir fracturas vertebrales y no vertebrales en pacientes con diagnóstico de osteoporosis refractaria a bifosfonatos con alto riesgo de fractura.

2. Tecnología

La hormona paratiroidea endógena es la reguladora principal del metabolismo del calcio y del fósforo en el hueso y el riñón.[9] Teriparatida es el fragmento activo de la hormona paratiroidea humana endógena. Es un agente formador de hueso que se utiliza para el tratamiento de la osteoporosis. Produce un aumento de la aposición de hueso nuevo en las superficies óseas trabecular y cortical al estimular en mayor medida la actividad osteoblástica sobre la actividad osteoclástica. Los eventos adversos más frecuentes son: anemia, hipercolesterolemia, depresión, mareos, cefalea, síncope, vértigo, palpitaciones, hipotensión, disnea. Con menor frecuencia puede presentarse hipercalcemia, hiperuricemia, taquicardia. Los estudios en ratas indican un aumento en la incidencia de osteosarcoma con la administración a largo plazo de teriparatida. Por lo cual no se debe exceder el tiempo recomendado de tratamiento de 24 meses.

Los beneficios del tratamiento con teriparatida se pierden rápidamente luego de finalizada la terapia, por lo cual se recomienda continuar con terapia antirresortiva (bifosfonatos, raloxifeno) para mantener el beneficio ganado.[10]

La dosis es de 20 microgramos, se administra una vez al día de manera subcutánea, con una duración máxima de 24 meses.[9]

Actualmente se encuentra autorizado por la Agencia Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA, su sigla del inglés Food and Drug Administration) y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA; su sigla del inglés European Medicines Agency) para el tratamiento de osteoporosis con alto riesgo de fractura en mujeres posmenopáusicas, hombres con osteoporosis primaria o hipogonadal, y en hombres y mujeres con osteoporosis secundaria al tratamiento sistémico con glucocorticoides.[9,11,12]

3. Objetivo

El objetivo del presente informe es evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia, seguridad y aspectos relacionados a las políticas de cobertura del uso de teriparatida para osteoporosis refractaria a bifosfonatos en pacientes con alto riesgo de fractura.

4. Métodos

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas, en buscadores genéricos de internet, y financiadores de salud. Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas (RS), ensayos

clínicos controlados aleatorizados (ECAs), evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS), evaluaciones económicas, guías de práctica clínica (GPC) y políticas de cobertura de diferentes sistemas de salud.

En PubMed se utilizó la estrategia de búsqueda que se detalla en el Anexo I.

En CRD (del inglés *Centre for Reviews and Dissemination- University of York*), en *Tripdatabase*, en los sitios web de financiadores de salud y de sociedades científicas, así como en los buscadores genéricos de internet se buscó con el nombre de la tecnología y sus sinónimos y/o la patología.

La evaluación y selección de los estudios identificados en la búsqueda bibliográfica fue realizada sobre la base de los criterios presentados en la Tabla 1. Se presenta en la Figura 1 del Anexo I el diagrama de flujo de los estudios identificados y seleccionados.

La metodología utilizada en la matriz de valoración y sección de conclusiones se describe también en el Anexo I.

Tabla 1. Criterios de inclusión. Pregunta PICO

Población	Osteoporosis refractaria a al menos un bifosfonato y con alto riesgo de fractura.
Intervención	Teriparatida 20 mcg/día subcutáneo.
Comparador	Denosumab 60 mg cada 6 meses subcutáneo. Bifosfonatos. Raloxifeno.
Resultados (en orden decreciente de importancia)	Eficacia: Fracturas vertebrales y no vertebrales. Incremento de densidad mineral ósea en columna y cadera. Dolor óseo y calidad de vida. Seguridad: número de muertes asociadas al tratamiento, incidencia de eventos adversos graves.
Diseño	Revisiones sistemáticas y meta-análisis, ensayos clínicos controlados aleatorizados, informes de evaluación de tecnologías, evaluaciones económicas, guías de práctica clínica, políticas de cobertura.

5. Resultados

Se incluyeron dos ECAs, dos RS con MA, diez GPC, dos ETS, dos evaluaciones económicas y 12 informes de políticas de cobertura de teriparatida en osteoporosis refractaria a bifosfonatos y alto riesgo de fractura.

Las definiciones de los desenlaces y las escalas utilizadas en los estudios se describen en el Anexo II.

5.1 Eficacia y seguridad

Díez Pérez y col publicaron en el año 2019 una RS y MA evaluando la eficacia de teriparatida en la reducción de las fracturas de cadera y extremidades superiores en mujeres y hombres con osteoporosis.[14] Se incluyeron 23 ECAs, 19 con un comparador activo (que representa el 64,9% de los pacientes incluidos en el grupo de control) y 11 doble ciego, que representan datos sobre 8644 sujetos, 3893 de ellos tratados con teriparatida. La edad media fue de 67 años, la mediana de la duración del tratamiento de 18 meses (rango: 6 a 24 meses). Se incluyeron un total de 34 fracturas de cadera, 31 húmero, 31 antebrazos y 62 fracturas de muñeca. Los resultados del metanálisis mostraron un OR de 0,44 para fracturas de cadera (IC 95%: 0,22-0,87; p = 0,01) en pacientes tratados con teriparatida en comparación con los controles. Los efectos sobre el riesgo de fractura de húmero [1,02 (0,50-2,08)], antebrazo [0,53 (0,26-1,08)] y de muñeca [1,21 (0,72-2,04)] no fueron estadísticamente significativos (p >0,05). No obstante, los resultados acerca de la reducción del riesgo de fractura en cadera deben ser tomados en cuenta con precaución porque el número evaluado de fracturas de cadera fue bajo.

Murad y col publicaron en el año 2012 una RS y MA en red con el objetivo de evaluar la eficacia de bifosfonatos, teriparatida, moduladores selectivos del receptor de estrógeno, denosumab o calcio y vitamina D en pacientes con osteoporosis y alto riesgo de fractura.[15] Se incluyeron 116 ECAs (139.647 pacientes; 86% mujeres) con una mediana de seguimiento 24 meses. En el metanálisis en red se combinaron los valores directos e indirectos, realizándose una comparación con placebo debido a la escasez de estudios cabeza a cabeza. Teriparatida fue el fármaco con mayor reducción del riesgo de fractura vertebral (OR 0,30; IC 95%: 0,16-0,55), seguido por denosumab (OR 0,33; IC 95%: 0,19-0,65) y el ácido zoledrónico (OR 0,35; IC 95%: 0,20-0,64). Además, teriparatida presentó una mayor reducción del riesgo de fractura no vertebral (OR 0,50; IC 95%: 0,32-0,78), seguido por risedronato (OR 0,68; IC 95%: 0,55-0,81), zoledrónico (OR 0,69; IC 95%: 0,55-0,84) y denosumab (OR 0,74; IC 95%: 0,56-0,94). Teriparatida fue el fármaco con mayor reducción del riesgo de fractura en cadera en comparación a placebo (OR 0,42; IC 95%: 0,10-1,82), seguido por alendronato (OR 0,45; IC 95%: 0,27-0,68), risedronato (OR 0,48; IC 95%: 0,31-0,66), zoledrónico (OR 0,50; IC 95%: 0,34-0,73) y denosumab (OR 0,50; IC 95%: 0,27-0,86). De manera experimental, los OR calculados para fractura vertebral de teriparatida en comparación a denosumab es de 0,89 (IC 95%: 0,54-2,46); zoledrónico 0,86 (IC 95%: 0,58-2,48); risedronato 0,65 (IC 95%: 0,82-2,83); alendronato 0,59 (IC 95%: 0,91-3,16); raloxifeno 0,52 (IC 95%: 0,99-3,55); ibandronato 0,48 (IC 95%: 1,02-3,92). El OR para fractura de cadera de teriparatida en comparación a alendronato es de 0,98 (IC 95%: 0,24-4,82); ibandronato 0,90 (IC 95%: 0,22-6,42); risedronato 0,89 (IC 95%: 0,25-4,98); denosumab 0,85 (IC 95%: 0,24-5,54); zoledrónico 0,84 (IC 95%: 0,26-5,30); raloxifeno 0,48 (IC 95%: 0,47-9,47). Por último, el OR calculado para fractura no vertebral de teriparatida en comparación a risedronato es de 0,74 (IC 95%: 0,85-2,12); zoledrónico 0,72 (IC 95%: 0,84-2,16); denosumab 0,68 (IC 95%: 0,89-2,38); alendronato 0,64 (IC 95%: 1,01-2,44); raloxifeno 0,56 (IC 95%: 1,12-2,82); ibandronato 0,56 (IC 95%: 0,78-3,64). En base a las comparaciones indirectas y a la amplitud de los intervalos de confianza, no puede determinarse la superioridad de un fármaco en relación a otro.

Kendler y col publicaron en 2018 los resultados del ECA VERO (su sigla del inglés VERtebral fracture treatment comparisons in Osteoporotic women, comparación del tratamiento de las fracturas vertebrales en mujeres posmenopáusicas; NCT01709110), para evaluar la eficacia de teriparatide vs. risedronato en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis severa. [16] Se incluyeron 1360 mujeres con al menos dos fracturas vertebrales moderadas o una severa y un T-score menor o igual a -1,50. Las participantes fueron aleatorizadas a recibir teriparatida o risedronato por 24 meses. Teriparatida se asoció a una menor incidencia de fracturas vertebrales (5,4% vs. 12%; RR 0,44; IC 95% 0,29-0, 68; p

<0,05) en comparación con risedronato. La incidencia acumulada de fracturas clínicas (sumatoria de fracturas vertebrales clínicas y no-vertebrales por fragilidad) fue de 4,8% vs. 9,8% (HR 0,48; IC 95% 0,32-0,74; p <0,05) en comparación a risedronato. No hubo diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de fracturas no vertebrales (4% vs. 6,1%; HR 0,66; IC 95% 0,39-1,10; p = 0,10), incidencia de eventos adversos y calidad de vida entre los grupos. En un análisis de subgrupo realizado por Geusens y col. se observó que el beneficio de teriparatida vs risedronato estaba presente en todos los subgrupos evaluados, independientemente de la edad, terapias previas con bifosfonatos, número de fracturas, etc.[17]

Leder y col publicaron en el año 2014 los resultados a dos años del ECA DATA (DATA Extension, su sigla del inglés *Denosumab and Teriparatide Administration*; NCT00926380) con el objetivo de determinar si 24 meses de denosumab y teriparatida combinados aumentan la DMO de la cadera y la columna vertebral versus los agentes individuales.[18] Se incluyeron 94 mujeres osteoporóticas posmenopáusicas, quienes recibieron teriparatida, denosumab o ambos medicamentos en monoterapia durante 24 meses. El 50% de las pacientes habían recibido previamente tratamiento con bifosfonatos, y presentaban fracturas previas. Se midió la DMO de la columna vertebral lumbar, el cuello femoral, la cadera y tercio distal del radio, y los marcadores séricos de recambio óseo. Considerando sólo los brazos de tratamiento monoterapia, a los 24 meses de seguimiento, no se observó una diferencia estadísticamente significativa entre teriparatida y denosumab a nivel de la DMO de columna vertebral (9,5 ± 5,9% vs. 8,3 ± 3,4%; P=0,73), del cuello femoral (2,8 ± 3,9% vs. 4,1 ± 3,8%; P=0,23), y cadera (2,0 ± 3,0% vs. 3,2 ± 2,5%; P=0,08). La DMO a nivel del radio fue inferior con teriparatida en comparación a denosumab (-1,7 ± 4,6% vs. 3,2 ± 2,5%; P<0,01). Respecto a los marcadores séricos, teriparatida monoterapia se asoció a un aumento significativo de la osteocalcina (marcador de formación ósea), propéptido N-terminal del procolágeno tipo 1 (P1NP, marcador sérico de formación ósea) y telopéptido-C (marcador sérico de resorción ósea), mientras que disminuyeron con denosumab monoterapia (P<0,01).

5.2 Evaluaciones de tecnologías sanitarias

El Instituto de Evaluaciones de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) de Perú publicó en el año 2017 una ETS de teriparatida en pacientes con osteoporosis severa refractaria a bifosfonatos.[19] Concluye que la evidencia disponible es de baja calidad metodológica, lo cual no permite establecer un beneficio neto atribuible a teriparatida en relación a la continuación de bifosfonatos en pacientes que hayan recibido previamente alendronato.

El Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS) de Colombia publicó en el año 2013 una ETS evaluando la eficacia y seguridad de teriparatida como terapia de primera línea en personas con osteoporosis para reducir la frecuencia de fracturas.[20] Concluye que teriparatida, bifosfonatos (alendronato, ácido zoledrónico) y denosumab, comparados entre ellos, tienen una efectividad similar en la reducción del riesgo de fracturas vertebrales y no vertebrales.

5.3 Costos de la tecnología

La dosis de teriparatida es de 20 mcg/día, administrados diariamente por vía subcutánea, con una duración máxima del tratamiento de dos años.[21] Cada envase contiene una jeringa prellenada, descartable de 600 mcg total, equivalente a 30 aplicaciones. En Argentina, el precio de venta al público de una jeringa prellenada de teriparatida es de ARS 44.445,72 (pesos argentinos, junio 2019), equivalentes a USD 964 (dólares estadounidenses, junio 2019).[21,22] Por lo que un año de tratamiento costaría aproximadamente ARS 540.756, equivalentes a USD 11.724.

La dosis de denosumab es de 60 mg/día, se administra vía subcutánea de forma semestral. El precio de venta al público de una jeringa prellenada de denosumab 60 mg es de ARS 15.974,82 (pesos argentinos, junio 2019), equivalentes a USD 346 (dólares estadounidenses, junio 2019).[22,23] Por lo que un año de tratamiento costaría aproximadamente ARS 31.950, equivalentes a USD 693.

La dosis de risedronato es de 35 mg, administrados vía oral, una vez a la semana. El precio de un envase que contiene cuatro comprimidos es de ARS$505,99, equivalentes a USD$11; por lo que un año de tratamiento costaría ARS$6.072, equivalentes a USD$131.[22,24]

La dosis de ácido zoledrónico es de 5 mg, administrado de manera endovenosa una vez al año. El precio de un frasco ampolla de 5 mg es de ARS9 747,46, equivalentes a USD 211.[22,24]

La dosis de raloxifeno es de 60 mg por día, administrados por vía oral, durante tres años. El precio de un envase de raloxifeno por 30 comprimidos es de ARS 2.482,37, equivalentes a USD 54; por lo que un año de tratamiento costaría ARS 29.788, equivalentes a USD 645.[22,24]

Estos valores son estimados considerando el precio de venta al público, sin embargo, el costo final de compra puede variar como resultado de acuerdos de comercialización/negociaciones entre los financiadores y la empresa farmacéutica o los intermediarios.

El Instituto Nacional de Salud y Excelencia Clínica (NICE, su sigla del inglés *National Institute for Health and Care Excellence*) publicó en el 2018 un estudio de costo-efectividad del tratamiento en segunda línea de osteoporosis posmenopáusica. Se realizó desde la perspectiva del sistema de salud público, con un horizonte de tiempo de diez años y un umbral de GBP 30.000 (libras esterlinas) por año de vida ajustados por calidad (AVAC). Alendronato, fue el fármaco de menor costo evaluado, resultando en la opción más costo efectiva en mujeres de 65 años o más, con diagnóstico de osteoporosis, incluso en mujeres posmenopáusicas mayores de 55 años con factores de riesgo independientes para fractura. Por ejemplo, una paciente entre 60-64 años con diagnóstico de osteoporosis tendría una razón de costo-efectividad incremental [ICER, su sigla del inglés incremental cost-effective ratio] de GBP 9.005 por AVAC ganado; y si esa paciente tuviera un factor de riesgo asociado, el ICER sería de GBP 3.969 por AVAC ganado. Las evaluaciones para risedronato y raloxifeno sólo fueron costo-efectivas en pacientes añosas y con un valor de T-score muy bajo. Por ejemplo, risedronato en segunda línea de tratamiento fue costo-efectivo logrando un ICER menor a GBP 30.000 por AVAC ganado sólo en mujeres de 65 años o más, con un T-score menor de -3,5 DS y al menos un factor de riesgo independiente de fractura. Raloxifeno sólo fue costo-efectivo logrando un ICER menor a GBP 30.000 por AVAC ganado, en pacientes mayores de 70 años, con un T-score de -4DS y con presencia de al menos un factor de riesgo independientes de fractura. Teriparatida fue costo-efectivo en mujeres que tienen las combinaciones de puntuación T-score ≤-4, ≥ 50 años y al menos un factor de riesgo clínico independientes para fractura (ICER menor a GBP 30.000 por AVAC ganado).[8]

5.4 Guías de práctica clínica y políticas de cobertura

A continuación, se detalla el contenido de las políticas de cobertura, guías de práctica clínica y recomendaciones de sociedades científicas de diferentes países de Latinoamérica y el mundo. Para favorecer la comparación, se muestran sintéticamente en la Tabla 2.

En el Anexo II se muestra un ejemplo de política de cobertura basado en la información relevada en este documento que podría servir de insumo en caso de que su institución decidiera brindar cobertura a esta tecnología.

Las guías de práctica clínica de la Sociedad de Endocrinología de Estados Unidos (2019), el Colegio Americano de Médicos (ACP, su sigla del inglés *American College of Physicians*; 2017), Colegio

Americano de Reumatólogos (ACR, su sigla del inglés *American College of Rheumatology*; 2017), Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos/Colegio Americano de Endocrinología (AACE/ACE, su sigla del inglés *American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology Clinical Practice Guidelines on Postmenopausal Osteoporosis*; 2016), Grupo de Guías de Osteoporosis de Reino Unido (NOGG, su sigla del inglés *National Osteoporosis Guideline Group*; 2017), Sociedad Europea para los Aspectos Clínicos y Económicos de la Osteoporosis (ESCEO, su sigla del inglés *European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis*)/Fundación Internacional de la Osteoporosis (IOF, su sigla del inglés *International Osteoporosis Foundation*) y la Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral (AAOMM; 2017) recomiendan el uso de teriparatida como segunda línea de tratamiento en pacientes posmenopáusicas y hombres con alto riesgo de fractura u osteoporosis secundaria a glucocorticoides, ante el fracaso o intolerancia a bifosfonatos orales, debido al costo y vía de administración.[3,6,7,10,25–27] No obstante, la Sociedad de Endocrinología, AAOMM, Sociedad Argentina de Osteoporosis, Asociación Colombiana de Osteoporosis y Metabolismo Mineral, Sociedad Brasileña de Reumatología y la Asociación Médica Brasileña recomiendan, además, el uso de teriparatida en primera línea de tratamiento para aquellos pacientes con osteoporosis y alto riesgo de fractura, incluyendo antecedentes de fracturas vertebrales clínicas o radiológicas, otras fracturas por fragilidad asociadas a valores densitométricos dentro de rango de osteoporosis, o muy baja DMO (T-score < -3) sin antecedentes de fracturas en particular en pacientes mayores de 65 años.[6,10,28,29]

En Argentina no se encuentra incorporado al Programa Médico Obligatorio (PMO), ni es pasible de reintegro por el Sistema Único de Reintegro (SUR) de la Superintendencia de Servicios de Salud.[30,31]

El Sistema Único de Salud (SUS, 2016) de Brasil, recomienda débilmente teriparatida sólo para mujeres que presenten osteoporosis postmenopáusica grave con falla terapéutica al alendronato.[32] Destaca que teriparatida presenta alto costo en relación a las alternativas ya incorporadas y que otros países desarrollados recomiendan el uso restringido de esta tecnología.

El Instituto Nacional de Salud y Excelencia Clínica (NICE, su sigla del inglés *National Institute for Health and Care Excellence*) del Reino Unido considera teriparatida como una opción de tratamiento alternativo para la prevención secundaria de fracturas por fragilidad osteoporótica en mujeres postmenopáusicas con intolerancia a bifosfonatos, o no han tenido una respuesta al tratamiento con bifosfonatos; los pacientes deben tener 65 años o más y un puntaje T-score de ≤ -4 DS, o ≤ -3.5 DS más ≥ dos fracturas, o tienen entre 55 y 64 años de edad y un puntaje T-score de ≤ -4 DS o más ≥ tres fracturas.[8]

La Agencia Canadiense de Drogas y Tecnologías en Salud (CADTH, su sigla del inglés *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) no recomienda su incorporación por no considerarlo costo-efectivo en comparación con los bifosfonatos.[33]

El Comité Asesor de Asuntos Farmacéuticos de Australia (PBAC, de su sigla en inglés Pharmaceutical Benefits Advisory Comitee) y la Autoridad Sanitaria de Francia (HAS, su sigla del francés Hauté Autorité de Sanité) recomiendan el uso de teriparatida como segunda línea de tratamiento para pacientes con diagnóstico de osteoporosis y riesgo alto de fractura, T-score de densidad mineral ósea (DMO) de -3.0 o menos, y debe haber tenido dos o más fracturas debido a un trauma mínimo, el paciente debe haber experimentado una nueva fractura sintomática después de al menos 12 meses de terapia continua con un agente antirresortivo en dosis adecuadas, el tratamiento no debe exceder un máximo de por vida de 18 meses de terapia.[34,35]

Diversas aseguradoras de salud privada de los Estados Unidos (Aetna, Anthem y Cigna) recomiendan el uso de teriparatida en pacientes con diagnóstico de osteoporosis con alto riesgo de fractura y que

han fallado o no pueden tolerar dos terapias previas con bifosfonatos, y en osteoporosis inducida por glucocorticoides.[36–38]

Tabla 2: Resumen de las políticas de cobertura y recomendaciones relevadas

	Financiador o Institución	País	Año	Osteoporosis con alto riesgo de fractura en segunda línea
Políticas de Cobertura	**ARGENTINA**			
	Superintendencia de Servicios de Salud (PMO/SUR) (#)[30,31]	Argentina	2019	NM*
	OTROS PAÍSES DE LATINOAMÉRICA			
	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologías no SUS[32]	Brasil	2016	Si
	Agência Nacional de Saúde Suplementar[39]	Brasil	2019	NM
	Garantías Explícitas en Salud (#)[40]	Chile	2018	NM*
	POS (#)[41]	Colombia	2019	Sí
	Cuadro Básico y Catálogo de Medicamentos CSG (#)[42]	México	2016	Sí
	Fondo Nacional de Recursos (#)[43]	Uruguay	2019	NM*
	OTROS PAÍSES			
	Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA)[44]	Alemania	2016	Sí
	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) (#)[34]	Australia	2019	Sí
	Provincial Funding Summary-Ontario[45]	Canadá	2019	Sí
	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)[46]	Canada	2006	No
	Haute Autorité de Santé (HAS)[35]	Francia	2009	Sí†
	Centers for Medicare and Medicaid Services (CMS)[47]	EE.UU.	2004	Sí
	Aetna[36]	EE.UU.	2019	Sí
	Anthem[37]	EE.UU.	2019	Sí
	Cigna[38]	EE.UU.	2019	Sí
	National Institute for Health and Care Excellence (NICE)[8]	Reino Unido	2008	Sí
Guías de práctica	American College of Physicians (ACP)[25]	EE.UU.	2017	Sí
	American College of Rheumatology (ACR)[26]	EE.UU.	2017	Sí
	American Association of Clinical Endocrinologists/ American College of Endocrinology Clinical Practice Guidelines on Postmenopausal Osteoporosis (AACE/ACE)[27]	EE.UU.	2016	Sí†
	National Osteoporosis Guideline Group (NOGG)[7]	Reino Unido	2017	Sí
	Endocrine Society Clinical Practice Guideline[10]	EE.UU.	2019	Sí
	(continuación) Tabla 2: Resumen de las políticas de cobertura y recomendaciones relevadas.			
	European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis (ESCEO) and International Osteoporosis Foundation (IOF)[3]	Europa	2018	Sí
	Guías Argentinas para el diagnóstico, la prevención y el tratamiento de la osteoporosis[6]	Argentina	2015	Sí†
	Pautas brasileñas para el diagnóstico y tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica[29]	Brasil	2017	Sí†
	II Consenso Colombiano para el Manejo de la Osteoporosis Posmenopáusica[28]	Colombia	2018	Sí†

Fuente: Elaboración propia en base a las políticas de cobertura y recomendaciones relevadas. En aquellas celdas donde dice NM es porque la política relevada no hacía mención a la tecnología evaluada o no especifica la indicación para su utilización. En el caso de los listados positivos (#), se coloca "NM" en color rojo.* † Se recomienda además en primera línea de tratamiento para pacientes con diagnóstico de osteoporosis y muy alto riesgo de fractura, y/u osteoporosis secundaria a glucocorticoides.

Financiamiento: esta evaluación fue realizada gracias a los aportes de entidades públicas, organizaciones no gubernamentales y empresas de medicina prepaga para el desarrollo de documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Conflicto de interés: los autores han indicado que no tienen conflicto de interés en relación a los contenidos de este documento.

Informe de Respuesta Rápida*: este modelo de informe constituye una respuesta rápida a una solicitud de información. La búsqueda de información se focaliza principalmente en fuentes secundarias (evaluaciones de tecnologías sanitarias, revisiones sistemáticas y meta-análisis, guías de práctica clínica, políticas de cobertura) y los principales estudios originales. No implica necesariamente una revisión exhaustiva del tema, ni una búsqueda sistemática de estudios primarios, ni la elaboración propia de datos. Esta evaluación fue realizada en base a la mejor evidencia disponible al momento de su elaboración. No reemplaza la responsabilidad individual de los profesionales de la salud en tomar las decisiones apropiadas a las circunstancias del paciente individual, en consulta con el mismo paciente o sus familiares y responsables de su cuidado. Este documento fue realizado a pedido de las instituciones sanitarias de Latinoamérica que forman parte del consorcio de evaluación de tecnologías de IECS.*

Proceso de Consulta Pública*. Con el objeto de que todos los actores relevantes puedan tener la posibilidad de contribuir, hay diferentes instancias de consulta pública: 1) Primera instancia: equipo IECS publica el inicio de cada documento en la web para que cualquiera envíe información; 2) Segunda instancia: los documentos se publican en forma preliminar abierta durante 90 días para que cualquier persona u organización pueda realizar comentarios o aportar información. Además, el equipo IECS identifica para cada tecnología una serie de organizaciones con mayor relación con la tecnología o problema de salud evaluado, a las que invita a participar activamente. Entre estas se encuentran sociedades científicas, sociedades de pacientes y la industria productora de la tecnología. Los aportes son evaluados y tenidos en cuenta para la elaboración de cada documento. De todos modos, el documento de ETS final es de exclusiva responsabilidad de los autores y del equipo de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, quien incorporará eventuales modificaciones luego del proceso de consulta pública en el caso de considerarlo adecuado. La versión final del documento no implica que los actores invitados hayan realizado aportes o estén de acuerdo con el mismo. Para este documento se ha invitado a participar a Eli Lilly, Sociedad Argentina de Reumatología, Sociedad Argentina de Osteoporosis, Asociación Argentina de Osteología y Metabolísmo Mineral y a la Federación Argentina de Sociedades de Endocrinología.*

Informe de Respuesta Rápida

Teriparatida en osteoporosis refractaria a bifosfonatos y alto riesgo de fractura

Fecha de realización: Julio del 2019

ISSN 1668-2793

Si Ud. desea contactarnos por sugerencias, correcciones y/o modificaciones, puede comunicarse al Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria a través de los siguientes medios: Tel./Fax: (+54-11) 4777-8767. Mail: info@iecs.org.ar Formulario de contacto web: http://www.iecs.org.ar/contacto/

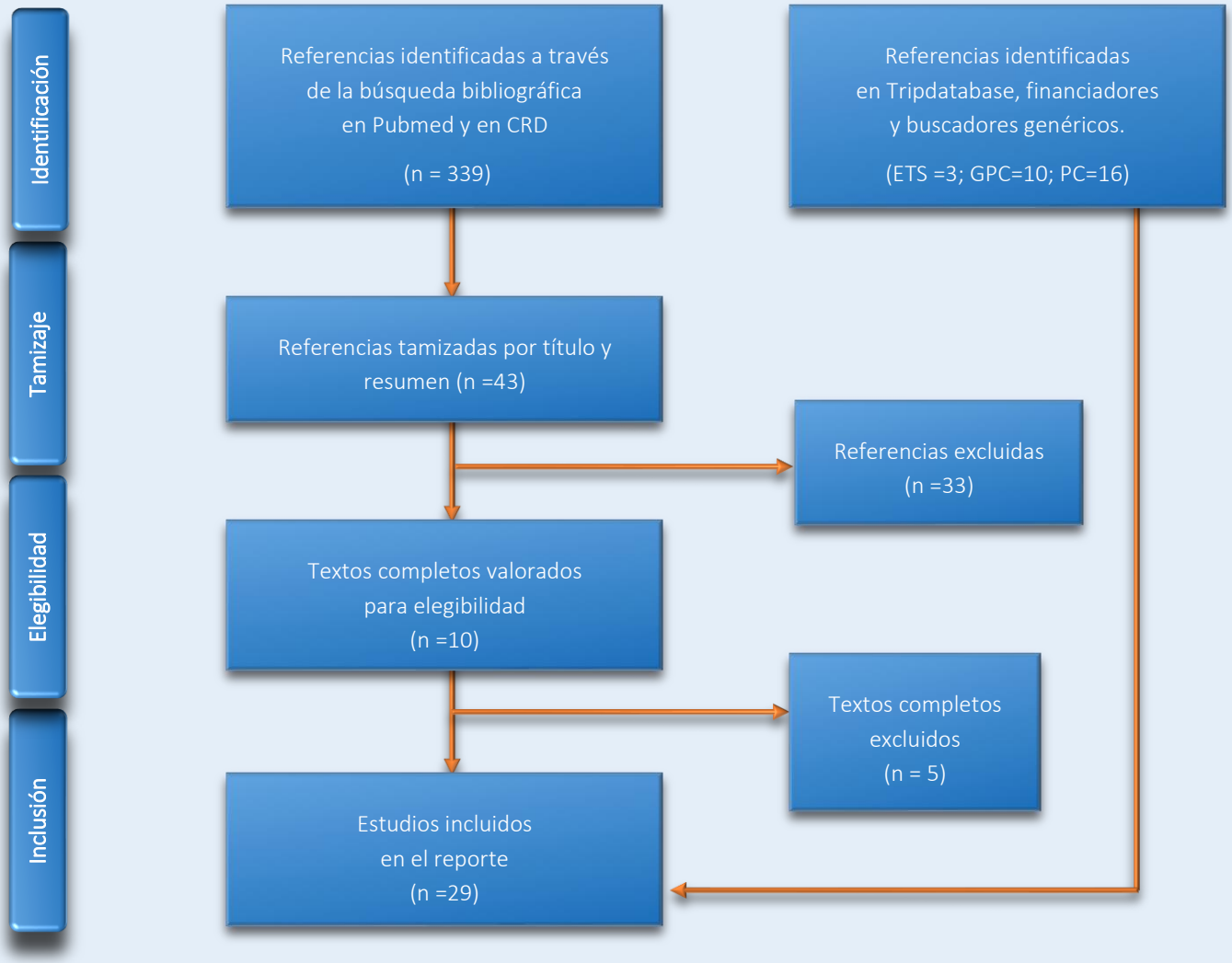
IECS – Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria. Derechos reservados. Este documento puede ser utilizado libremente sólo con fines académicos. Su reproducción por o para organizaciones comerciales solo puede realizarse con la autorización expresa y por escrito del Instituto.

Anexo I. METODOLOGÍA

La fecha de búsqueda de información fue hasta el 06 de Junio 2019. Para la búsqueda en Pubmed se utilizó la siguiente estrategia de búsqueda:

(Teriparatide[Mesh] OR Teriparatide[tiab] OR hPTH[tiab] OR Parathar[tiab] OR Forteo[tiab] OR Forsteo[tiab]) AND (Osteoporosis[Mesh] OR Osteoporos*[tiab] OR Antiosteoporos*[tiab]) AND (Systematic Review[sb] OR Systematic Review[tiab] OR Meta-Analysis[pt] OR Meta-Analys*[tiab] OR "Cochrane Database Syst Rev"[ta] OR Metaanalysis[tiab] OR Metanalysis[tiab] OR Sysrev_Methods[sb] OR (MEDLINE[tiab] AND Cochrane[tiab]) OR Guideline[pt] OR Practice Guideline[pt] OR Guideline*[ti] OR Guide Line*[tiab] OR Consensus[tiab] OR Recommendation*[ti] OR Randomized Controlled Trial[pt] OR Random*[ti] OR Controlled Trial*[tiab] OR Control Trial*[tiab] OR Technology Assessment, Biomedical[Mesh] OR Technology Assessment[tiab] OR Technology Appraisal[tiab] OR HTA[tiab] OR Overview[ti] OR (Review[ti] AND Literature[ti]))

Figura 1. Diagrama de flujo de los estudios identificados y seleccionados



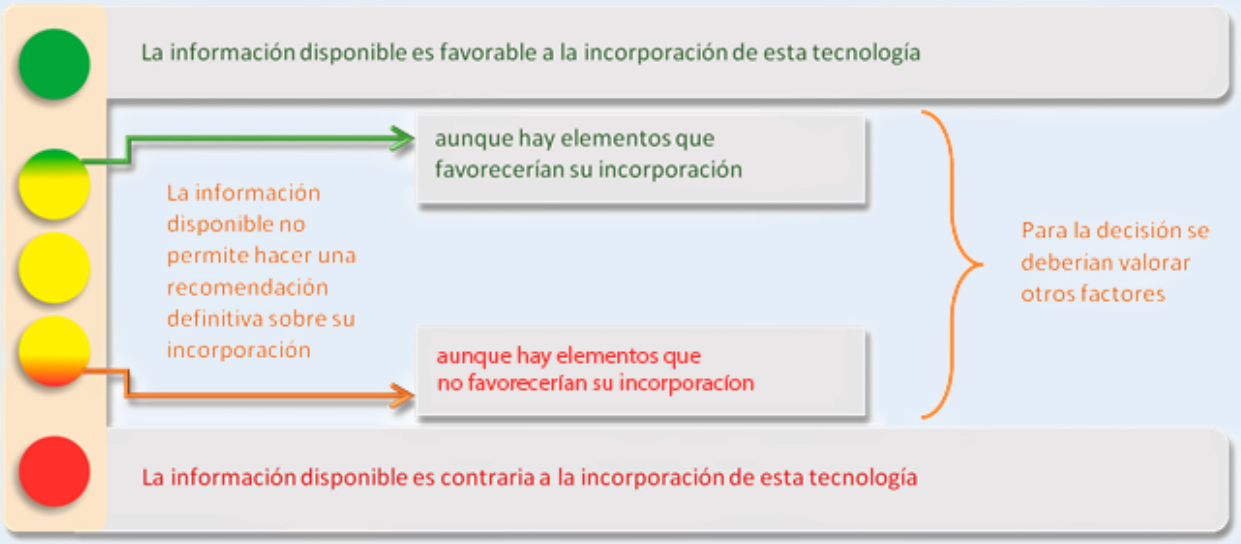
ETS, Evaluaciones de tecnologías sanitarias. GPC, Guías de práctica clínica. PC, políticas de cobertura.

Las conclusiones de este documento se acompañan de una matriz que categoriza los resultados finales en tres dominios:

1. **Calidad de la evidencia**, basada en la clasificación de GRADE (su sigla del inglés, *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*)
2. **Beneficio neto** (resultante del beneficio y los efectos adversos), basado en el sistema de clasificación de IQWiG (del alemán, *Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*)
3. **Costo-efectividad e impacto presupuestario**, basado en una clasificación desarrollada por IECS.

Las definiciones utilizadas en cada dominio pueden visualizarse en la Tabla 2.

La ponderación de los tres dominios en una única escala de colores fue realizada a través de una metodología de consenso; y se representa en la siguiente escala:



Otros factores a valorar para la toma de decisión: se hace referencia a otros tópicos no considerados en la matriz que pueden influenciar el proceso de decisión para la incorporación de la nueva tecnología. Estos valores son diferentes entre distintas instituciones. Algunos de los factores que suelen ser identificados como prioritarios para la incorporación de nuevas tecnologías son los siguientes:

- Carga de enfermedad elevada atribuible a la patología para la que se aplica la tecnología
- Equidad
- Intervenciones preventivas
- Requerimientos organizacionales y capacidad para alcanzar a toda la población objetivo
- Aspectos socio culturales
- Tecnologías que aplican a enfermedades huérfanas o poco prevalentes
- Población destinataria pediátrica o mujeres embarazadas

Tabla 3. Matriz de Valoración de Resultados. Dimensiones cardinales incorporadas (A, B, C), y definición de cada estrato

A) Calidad de la evidencia	
Alta	Es muy improbable que futuras investigaciones cambien la estimación del efecto.
Moderada	Es probable que futuras investigaciones puedan cambiar la estimación del efecto.
Baja	Es muy probable que futuras investigaciones cambien la estimación del efecto.
Muy baja - Nula	Cualquier estimación del efecto es incierta.

La clasificación de la calidad de la evidencia está basada en GRADE (*Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. BMJ: British Medical Journal. 2008;336(7650):924-926*). La valoración de la calidad de la evidencia se realiza para la estimación central del beneficio neto. Diversos factores son tenidos en cuenta para valorar esta dimensión. En ocasiones, si existe un nivel de incertidumbre importante sobre esta estimación (como intervalo de confianza amplio) o dudas sobre la significancia clínica del beneficio neto, esto podría afectar la estimación de la calidad de la evidencia. A modo de ejemplo, si la estimación central, basada en estudios de alta calidad, muestra un beneficio neto clasificado como "Mayor" pero el IC 95% incluye una estimación del beneficio dentro del rango de "Considerable", esto podría hacer bajar la Calidad de evidencia de "Alta" a "Moderada".

B) Beneficio neto	
Mayor	▪ Sobrevida (RR ≤0,85) ó ▪ Síntomas serios (o severos o complicaciones tardías) y eventos adversos serios/ Calidad de vida (RR ≤0,75)
Considerable	▪ Sobrevida (RR >0,85 y ≤ 0,95) ▪ Síntomas serios (o severos o complicaciones tardías) y eventos adversos serios/ Calidad de vida (RR >0,75 y ≤0,90) ▪ Síntomas no serios (o no severos o complicaciones tardías) y eventos adversos no serios (RR ≤0,80)
Menor	▪ Sobrevida (RR >0,95 y < 1) ▪ Síntomas serios (o severos o complicaciones tardías) y eventos adversos serios/ Calidad de vida (RR >0,90 y <1) ▪ Síntomas no serios (o no severos o complicaciones tardías) y eventos adversos no serios (RR >0,80 y ≤0,90) ▪ Otros beneficios relevantes para el paciente o el sistema de salud (ejemplos: facilidad de aplicación, comodidad del tratamiento, duración del tratamiento, menor impacto organizacional, menores días de internación)
Marginal - Nulo - Incierto - Negativo	▪ Los beneficios son insignificantes ó no hay beneficio ó el mismo es incierto ó hay perjuicio.

El beneficio neto es la resultante de los beneficios menos los daños atribuibles a la intervención.

La clasificación fue realizada por IECS en base la metodología propuesta por el Institute for Quality and Efficiency in Health Care (*IQWiG Methods Resources. IQWiG General Methods. Cologne, Germany. 2015. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0082853/*). Estas estimaciones del beneficio son orientativas y son interpretadas en el contexto de otros factores como el beneficio neto medido en términos absolutos, relevancia clínica de los mismos o historia natural de la condición. Por ejemplo, un RR o HR para mortalidad <0,85 pero que implica una diferencia en sobrevida menor a tres meses podría ser interpretado como un beneficio neto "Considerable" o "Menor" en lugar de "Mayor".

(*continuación*). Tabla 3. Matriz de Valoración de Resultados. Dimensiones cardinales incorporadas, y definición de cada estrato	
C) Costo-efectividad e impacto presupuestario	
Favorable	▪ Existe evidencia de adecuada calidad que muestra que es costo-ahorrativo en Argentina **ó** ▪ Existe evidencia de adecuada calidad que muestra que es costo-efectivo* en Argentina y no representa un alto impacto presupuestario[§] **ó** ▪ Cumple simultáneamente las siguientes cuatro condiciones: 1) el costo incremental respecto a su comparador no es elevado[¥], 2) la población afectada es pequeña[£], 3) la relación entre el tamaño del beneficio neto y el costo sugiere que podría ser costo-efectivo, y 4) no representa un alto impacto presupuestario[§].
Incierto	No cumple criterios para Favorable o para No favorable (esto incluye intervenciones costo-efectivas con impacto presupuestario elevado).
No favorable	▪ Existe evidencia de adecuada calidad que muestra que no es costo-efectivo en Argentina **ó** ▪ Si bien no existe evidencia de adecuada calidad sobre su costo-efectividad en Argentina, hay suficientes elementos para pensar que NO sería costo-efectivo (por ejemplo el costo es alto en relación a su comparador y la relación entre el costo de la intervención y el tamaño del beneficio neto es claramente desfavorable –por ejemplo mayor a 3 PIB por año de vida o AVAC (año de vida ajustado por calidad); hay evidencia de que no es costo-efectivo en otros países; o fue explícitamente excluido de la cobertura de otros sistemas de salud por su impacto presupuestario y/o falta de costo-efectividad)

Costo-efectivo: *se considera que una tecnología es costo-efectiva para Argentina si existen estudios realizados para el país considerados de buena calidad que estimen valores igual o menor a 1 producto bruto interno (PBI) per cápita por año ganado o AVAC.*

[§]***Alto impacto presupuestario**: el impacto presupuestario anual esperado de incorporar la nueva tecnología es superior a 15 gastos anuales en salud per cápita cada 100.000 personas (representa un aumento en el gasto en salud superior al 0,015%).*

[¥]***Elevado costo incremental respecto a su comparador**: superior a un gasto anual per cápita en salud en Argentina, o superior a un 25% del monto anual que se considera como catastrófico para un hogar (según definición OMS, que considera gasto catastrófico a un gasto mayor al 40% de los gastos no básicos de un hogar).*

[£]***Población afectada pequeña**: hasta 15 casos cada 100.000 habitantes.*

Este documento fue realizado en base a la plantilla versión 03/2018. Para más información ver: www.iecs.org.ar/metodosETS

ANEXO II. EJEMPLO DE POLÍTICA DE COBERTURA: Teriparatida en pacientes con osteoporosis refractaria a al menos un bifosfonato y alto riesgo de fractura

Si su institución quisiera brindar cobertura a esta tecnología, este ejemplo que surge luego de analizar las principales políticas de cobertura identificadas en la confección de este documento, podría servir como insumo para la definición de la misma.

SEXO, GRUPO ETARIO, PATOLOGÍA, SUBTIPO/ESTADIO

Ej:

- Mujeres con osteoporosis posmenopáusicas que hayan tenido una respuesta insatisfactoria al tratamiento con dos bifosfonatos y tienen:
  - 65 años o más con un T-score de – 4 DS o inferior; o
  - 65 años con un T-score de - 3,5 DS o inferior y más de dos fracturas; o
  - entre 55 y 64 años de edad con un T-score de -4DS o inferior y más de dos fracturas.
- Hombres con osteoporosis primaria o hipogonadal (DMO con T-score de -3 o más desviaciones estándar); con un alto riesgo de fracturas y que han fallado o no pueden tolerar al menos dos bifosfonatos, o denosumab.
- Adultos con osteoporosis inducida por glucocorticoides (dosis diaria superior a 5 mg prednisona o equivalente durante al menos tres meses).
- Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes, embarazo y lactancia, hipercalcemia preexistente, insuficiencia renal severa, pacientes con enfermedades metabólicas óseas como el hiperparatiroidismo y la enfermedad de Paget del hueso, pacientes que hayan recibido radioterapia previa sobre el esqueleto, pacientes con tumores o metástasis óseas.

DOSIS, TIEMPO, CRITERIOS DE MANTENIMIENTO Y DE SUSPENSIÓN

Ej: Teriparatida 20 microgramos/día, administrado diariamente por vía subcutánea, con una duración máxima de 24 meses o hasta aparición de nueva fractura. Debe ir asociado a controles de vitamina D y requerimiento de calcio diarios superior a 1000 mg. Al finalizar el tratamiento con teriparatida, debe continuar con un tratamiento antiresortivo.

REQUISITOS PARA EVALUAR LA COBERTURA

Ej: Resumen de historia clínica realizada por médico en la que consten los factores de riesgo independientes para fractura osteoporótica; densitometría con valores de T-score menor a -3 DS; dosis y tiempo de consumo de glucocorticoides; imágenes que evidencien las fracturas osteoporóticas previas; tratamientos recibidos previamente.

Anexo III. GLOSARIO REFERENTE A OSTEOPOROSIS

T-Score: Es una comparación de la densidad promedio mineral del hueso de un paciente con el de una persona sana de 30 años del mismo sexo y etnia. Ese valor es usado en hombres y mujeres postmenopáusicas de más de 50 años.

La Organización Mundial de la Salud define:

- Osteopenia a un T-score entre -1,0 y -2,5
- Osteoporosis T-score menor o igual a -2,5

Z-Score: Es el número de desviaciones estándar de un paciente con densidad promedio mineral del hueso (DPH) diferente del promedio de DPH por su edad, sexo, etnia. Este valor es usado en mujeres premenopáusicas, hombres debajo de los 50, y en niños.

BIBLIOGRAFÍA

1. Spivacow FR, Sánchez A. Epidemiología y costos financieros de la osteoporosis en Argentina, 2009. *Actual osteol*. 2010;6(3):184-193.
2. Alfie V, García Martí S, Pichon-Riviere A. Puntaje óseo trabecular (trabecular bone score-TBS) en diagnóstico de fragilidad ósea. https://www.iecs.org.ar/. Published 2017. Accessed June 14, 2019.
3. Burlet N, Cooper C, Delmas P, Kanis J. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. 2018;(0123456789):3-5. http://link.springer.com.ezproxy.is.ed.ac.uk/article/10.1007%2Fs00198-008-0560-z/fulltext.html#Sec1.
4. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, et al. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2014;25(10):2359-2381. doi:10.1007/s00198-014-2794-2
5. Mccloskey E. FRAX ® Identificando personas con riesgo elevado de fractura por Osteoporosis. Internacional Osteoporosis Foundation. https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/. Published 2009. Accessed June 14, 2019.
6. Schurman L, Galich AM, González C, et al. Guías argentinas para el diagnóstico, la prevención y el tratamiento de la osteoporosis 2015. *Actual osteol*. 2017;13(2):136-156.
7. National Osteoporosis Guideline Group. NOGG 2017: Clinical Guidelines for the Prevention and Treatment of Osteoporosis. 2018;(July):1-36. https://www.sheffield.ac.uk/NOGG/NOGG Guideline 2017.pdf.
8. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Raloxifene and teriparatide for the secondary prevention of osteoporotic fragility fractures in postmenopausal women. 2008;(October).
9. Agencia Nacional de Medicamentos Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Teriparatide. 2012;(5755):1-26.
10. Eastell R, Rosen CJ, Black DM, Cheung AM, Murad MH, Shoback D. Pharmacological Management of Osteoporosis in Postmenopausal Women: An Endocrine Society* Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(5):1595-1622. doi:10.1210/jc.2019-00221
11. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Teriparatide. 2002.
12. European Medicines Agency (EMA). Ficha técnica o resumen de las características del producto: Teriparatide. 2003:1-34. doi:10.1158/0008-5472.SABCS12-S5-3
13. Simpson EL, James MM, Hamilton J, et al. Clinical e ff ectiveness of denosumab , raloxifene , romosozumab , and teriparatide for the prevention of osteoporotic fragility fractures : A systematic review and network meta-analysis. *Bone*. 2020;130(June 2019):115081. doi:10.1016/j.bone.2019.115081
14. Díez-pérez A, Marin F, Eriksen EF, Kendler DL, Krege JH, Delgado-rodríguez M. Effects of teriparatide on hip and upper limb fractures in patients with osteoporosis: A systematic review and meta-analysis. *Bone*. 2019;120(May 2018):1-8. doi:10.1016/j.bone.2018.09.020
15. Murad MH, Drake MT, Mullan RJ, et al. Comparative effectiveness of drug treatments to prevent fragility fractures: A systematic review and network meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(6):1871-1880. doi:10.1210/jc.2011-3060
16. Kendler DL, Marin F, Zerbini CAF, et al. Effects of teriparatide and risedronate on new fractures in post-menopausal women with severe osteoporosis (VERO): controlled trial. 2018;391. doi:10.1016/S0140-6736(17)32137-2
17. Geusens P, Marin F, Kendler DL, Russo LA, Zerbini CAF, Minisola S. Effects of Teriparatide Compared with Risedronate on the Risk of Fractures in Subgroups of Postmenopausal Women with Severe Osteoporosis : The VERO Trial. doi:10.1002/jbmr.3384
18. Leder BZ, Tsai JN, Uihlein A V., et al. Two years of denosumab and teriparatide administration in postmenopausal women with osteoporosis (The DATA Extension Study): A randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(5):1694-1700. doi:10.1210/jc.2013-4440
19. Ietsi I. Instituto de evaluación de tecnologías en salud e investigación - ietsi. 2017.
20. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS). Teriparatide. 2013:1-4.
21. K@iros. Teriparatide. https://ar.kairosweb.com/precio/producto-forteo-14820/. Published 2019. Accessed June 9, 2019.
22. Banco Central de la República Argentina (BCRA). Publicaciones y Estadísticas - Tipos de Cambio. https://www.bcra.gob.ar/PublicacionesEstadisticas/Tipo_de_cambio_minorista_2.asp. Published 2019. Accessed June 9, 2019.
23. K@iros. Denosumab. https://ar.kairosweb.com/precio/producto-prolia-22093/. Published 2019. Accessed June 9, 2019.
24. K@iros. Precio de medicamentos. https://ar.kairosweb.com/. Published 2019. Accessed June 12, 2019.
25. Qaseem A, Forciea MA, McLean RM, Denberg TD. Treatment of low bone density or osteoporosis to prevent fractures in men and women: A clinical practice guideline update from the American college of physicians. *Ann Intern Med*. 2017;166(11):818-839. doi:10.7326/M15-1361

26. Buckley L, Guyatt G, Fink HA, et al. 2017 American College of Rheumatology Guideline for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Arthritis Care Res*. 2017;69(8):1095-1110. doi:10.1002/acr.23279
27. Garvey WT, Mechanick JI, Brett EM, et al. AACE/ACE Guidelines: Clinical Practice Guidelines for Comprehensive Medical Care of Patients with Obesity. doi:10.4158/EP161365.GL
28. Roman-gonzalez A, Medina A, Rosero Ó, Nel P, Plata R. II Consenso Colombiano para el Manejo de la Osteoporosis. 2018;(July). doi:10.1016/j.rcreu.2018.02.006
29. Cézar S, Bernardo W, Patrícia A, et al. Brazilian guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis. 2017;7(S 2):452-466. doi:10.1016/j.rbre.2017.07.001
30. Ministerio de Salud Argentina. Programa Médico Obligatorio (PMO). Resolución 310/2004. https://www.sssalud.gob.ar/normativas/consulta/000595.pdf. Published 2004. Accessed April 4, 2019.
31. Ministerio de Salud de la Nación. Superintendencia Servicios de Salud (SSS). Sistema Único de Reintegro (SUR). http://servicios.infoleg.gob.ar/infolegInternet/anexos/270000-274999/271646/res46-3.pdf. Published 2017. Accessed February 10, 2019.
32. Almeida-Brasil, C. C.; Marra LP. PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO Eficácia , segurança e custo-efetividade de teriparatida para o tratamento de osteoporose. 2015. doi:10.13140/RG.2.1.2221.1289
33. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Common Drug Review - CEDAC Final Recommendation: Forteo – Eli Lilly Canada Inc. 2010:1-6.
34. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). Teriparatide. http://www.pbs.gov.au/medicine/item/9411H. Published 2019. Accessed June 9, 2019.
35. Hauté Autorité de Sanité (HAS). Forsteo - Teriparatide. 2009;(December):1-12.
36. Aetna Inc. Teriparatide (Forteo). 2019:1-30.
37. Anthem Health Insurance Inc. Teriparatide. https://www.anthem.com/wps/portal/ca/culdesac?content_path=provider/f2/s3/t0/pw_a111727.htm&rootLevel=1&name=onlinepolicies&label=By Alpha. Published 2019. Accessed June 9, 2019.
38. Cigna Inc. Teriparatide. https://www.cigna.com/. Published 2019. Accessed June 9, 2019.
39. Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS). Teriparatide. http://www.ans.gov.br/planos-de-saude-e-operadoras/espaco-do-consumidor/verificar-cobertura-de-plano. Published 2019. Accessed June 9, 2019.
40. Ministerio de Salud. Listado de Prestaciones Específicas: Régimen de Garantías Explícitas en Salud (GES). Chile. https://diprece.minsal.cl/wrdprss_minsal/wp-content/uploads/2018/03/Lep_incluye-Decreto-8-de-2018.pdf. Published 2016. Accessed September 30, 2018.
41. Ministerio de Salud y Protección Social. Plan Obligatorio de Salud (POS). Teriparatida. https://pospopuli.minsalud.gov.co/PospopuliWeb/paginas/HomeMedicamentos.aspx#search1. Published 2019. Accessed June 9, 2019.
42. Consejo de Salubridad General (CSG). Actualización de la Edición 2017 del Cuadro Básico y Catálogo de Medicamentos. www.csg.gob.mx/descargas/pdf/priorizacion/cuadro-basico/med/actualizaciones/2018/1a_Act_Ed_2017_CByCM.pdf%0D. Published 2018. Accessed April 4, 2019.
43. Fondo Nacional de Recursos (FNR). Teriparatida. http://www.fnr.gub.uy/tratamientos_con_medicamentos. Published 2019. Accessed June 9, 2019.
44. Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG). Systematic guideline search and appraisal, as well as extraction of new and relevant recommendations, for the DMP "osteoporosis." *Heal Technol Assess Database*. 2016;(April). http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=clhta&AN=HTA-32015000036 http://YK4BK9BT5R.search.serialssolutions.com/?url_ver=Z39.88-2004&rft_val_fmt=info:ofi/fmt:kev:mtx:journal&rfr_id=info:sid/Ovid:clhta&rft.genre=article&rft_id=i.
45. Ontario Drug Benefit Formulary. *Exceptional Access Program (EAP) Reimbursement Criteria for Frequently Requested Drugs*.; 2019.
46. Coyle D, Hadj Tahar A, Murphy G, et al. *Teriparatide and Bisphosphonates for Treatment of Osteoporosis in Women: A Clinical and Economic Analysis [Technology Report No 70]*.; 2006.
47. Centers for Medicare & Medicaid Services (CMS). January 2005 Update of the Hospital Outpatient Prospective Payment System (OPPS): Summary of OPPS Outpatient Code Editor (OCE) Data Changes and OPPS PRICER Logic Changes; Changes to Payment for Diagnostic Mammography. 2004.