



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud
EsSalud

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN – IETSI

**DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA
N° 034-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2017**

**EFICACIA Y SEGURIDAD DEL USO DE TERIPARATIDA EN PACIENTES
CON OSTEOPOROSIS SEVERA REFRACTARIO A BISFOSFONATOS**

**SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACEÚTICOS Y OTRAS
TECNOLOGÍAS SANITARIAS-SDEPF Y OTS**

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS-DETS

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN-
IETSI**

SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD

Agosto, 2017



IETSI
INSTITUTO
DE EVALUACIÓN
DE TECNOLOGÍAS
EN SALUD E
INVESTIGACIÓN

EQUIPO REDACTOR:

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga – Gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
2. Maribel Marilú Castro Reyes - Sub Gerente, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
3. Verónica Victoria Peralta Aguilar – Directora, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias- IETSI-ESSALUD.
4. Matilde Noemí Corante Zambrano- Equipo Técnico Evaluador, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
5. Paula Alejandra Burela Prado - Equipo Técnico Evaluador, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
6. Javier Ponce Terashima-Medico consultor, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
7. Kim Hoffman PhD consultor, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
8. Jhon Eduardo Cabello León, médico reumatólogo del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren- ESSALUD.
9. Gabriel Vidal Domínguez, médico internista del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren- ESSALUD.

CONFLICTO DE INTERÉS.

Los miembros del equipo redactor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al medicamento evaluado.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud-EsSalud

CITACIÓN

IETSI-EsSalud. Eficacia y seguridad del uso de teriparatida en pacientes con osteoporosis severa refractario a bisfosfonatos. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 034–SDEPFYOTS-DETS IETSI-2017. Lima, Perú. 2017

LISTA DE ABREVIATURAS

CADTH	: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CEDAC	: Canadian Expert Drug Advisory Committee
DE	: Desviación estándar
DMO	: Densidad mineral ósea
EMA	: European Medicines Agency
FDA	: U.S. Food and Drug Administration
GRADE	: Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation
IC	: Intervalo de Confianza
NICE	: National Institute for Health and Care Excellence
OMS	: Organización Mundial de la Salud
RR	: Riesgo Relativo
QUALEFFO	: European Foundation for Osteoporosis

CONTENIDO

LISTA DE ABREVIATURAS	3
I. RESUMEN EJECUTIVO.....	5
II. INTRODUCCIÓN.....	7
A. ANTECEDENTES.....	7
B. ASPECTOS GENERALES	8
C. TECNOLOGIA SANITARIA DE INTERÉS	10
III. METODOLOGIA.....	11
A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	11
B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA.....	11
C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD.....	12
IV. RESULTADOS	13
A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA	14
B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA	16
i. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA.....	16
ii. EVALUACIONES DE TECNOLOGÍA SANITARIA	17
iii. REVISIONES SISTEMÁTICAS CON O SIN META-ANALISIS	22
iv. ENSAYOS CLINICOS ALEATORIZADOS.....	23
V. DISCUSIÓN.....	26
VI. CONCLUSIONES.....	30
VII. RECOMENDACIONES.....	32
VIII. BIBLIOGRAFÍA.....	33

I. RESUMEN EJECUTIVO

- La osteoporosis es una enfermedad esquelética que se caracteriza por pérdida de masa ósea y deterioro de su microarquitectura (trabecular y cortical), que lleva a un incremento en la fragilidad del hueso y por lo tanto predispone a una persona a sufrir fracturas.
- La osteoporosis puede clasificarse adicionalmente como primaria o secundaria. La primaria ocurre en ambos sexos en todas las edades, pero comúnmente ocurre después de la menopausia en mujeres y en edad avanzada en hombres. Mientras que la secundaria ocurre como resultado de medicinas (e.g. corticoides), otras condiciones (e.g. hipogonadismo), o enfermedades (e.g. enfermedad celiaca).
- En la actualidad el manejo de osteoporosis consiste principalmente en reducir el riesgo de caídas, mediante el uso de fármacos que actúan en la reabsorción ósea (i.e., agentes antirresortivos) o en la formación ósea (agentes anabólicos). Así, en el petitorio farmacológico de EsSalud se cuenta con bisfosfonatos como alternativa de tratamiento antirresortivo (alendronato). Sin embargo, existen pacientes refractarios al tratamiento con alendronato con lo cual surge la necesidad de evaluar otras alternativas que logren mostrar un beneficio clínicos de relevancia para el paciente y sean seguras.
- TERIPARATIDA (Forsteo®, fabricado por Eli Lilly & Company), es un fragmento recombinante de la hormona paratiroidea humana (hPTH). La hPTH se une al receptor de superficie acoplado a proteína-G de hPTH/hPTHrP, activando la adenilato ciclasa y fosfolipasas, e incrementando los niveles de AMP cíclico y calcio. TERIPARATIDA cuenta con autorización de la FDA y la EMA, para su uso en el tratamiento de osteoporosis en mujeres postmenopáusicas con alto riesgo de fracturas y en hombres con osteoporosis primaria o hipogonadal. Así, el presente dictamen preliminar evalúa la eficacia y seguridad del uso de TERIPARATIDA en pacientes adultos con osteoporosis severa refractaria a alendronato.
- A la fecha el único estudio que se ajusta de manera más precisa a la pregunta PICO de interés del presente dictamen es el publicado por Panico et al., 2011 el cual evalúa el uso de TERIPARATIDA en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis severa que han usado previamente terapia con bisfosfonatos. Este estudio cuenta con limitaciones importantes, que incluyen: incertidumbres en características como el cegamiento, la aleatorización, los análisis estadísticos realizados en los desenlaces clínicos de mayor relevancia y no permiten comparar el grupo que recibió TERIPARATIDA con el que no la recibió. Estas

limitaciones no permiten establecer de manera consistente que pueda haber un beneficio neto atribuible a TERIPARATIDA en relación a la continuación de bisfosfonatos en pacientes que hayan recibido previamente bisfosfonatos. Adicionalmente, se observó dos tecnologías de evaluaciones sanitarias de CADTH y NICE en los cuales, si bien no incluyen el estudio de Panico et al., 2011, ya que este es posterior a dichas evaluaciones, con la evidencia previamente identificada concluye que TERIPARATIDA no es una alternativa costo-efectiva en comparación a placebo, y de hecho se menciona que bisfosfonatos sería la alternativa más costo-efectiva.

- Por otro lado, si bien ambas GPC incluidas en el presente dictamen menciona el uso de TERIPARATIDA, también mencionan que los bisfosfonatos tienen la evidencia más fuerte en relación a la reducción de riesgo tanto en fracturas vertebrales, de cadera, y otras fracturas no vertebrales.

II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

El presente dictamen expone la evaluación de tecnología de la eficacia y seguridad del uso de teripatida en pacientes con osteoporosis severa refractario a bisfosfonatos. Así, el médico reumatólogo, José Alfaro Lozano del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, en concordancia con la **Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016**, envía al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI las solicitudes de uso fuera del Petitorio del producto farmacéutico a ser evaluado, según las siguientes preguntas PICO iniciales:

P	¿Es el tratamiento con TERIPARATIDA en comparación con el placebo más eficaz y seguro en incrementar la densidad mineral ósea en columna y cadera, reducir el riesgo de fracturas vertebrales y no vertebrales, disminuir el dolor óseo y mejorar la calidad de vida en mujeres con osteoporosis inducida por glucocorticoides, con muy baja densidad mineral ósea, con fracturas prevalentes por fragilidad, y que hayan tenido falla al tratamiento asociado a bisfosfonatos y/o no pueda recibir los mismo o que tengan riesgo muy alto de nuevas fracturas?
I	TERIPARATIDA 20 mg / día s.c.
C	Alendronato.
O	Incremento de densidad mineral ósea en columna y cadera. Reducción del riesgo de fracturas vertebrales y no vertebrales. Reducción del dolor óseo y mejoría de la calidad de vida.

P	<u>Caso índice:</u> mujer de 84 años con osteoporosis 2 ^{ria} a corticoides, severa, con múltiples fracturas vertebrales. Progresión (o falla) con alendronato. <u>Por extensión:</u> pacientes con osteoporosis 1 ^{ria} o 2 ^{ria} que progresen a terapia con anti-resortivos.
I	Terapia estándar con TERIPARATIDA 20 mg / día s.c.
C	Terapia estándar con la continuidad de alendronato .
O	Eficacia:

	<ul style="list-style-type: none"> • Incremento de la densidad mineral ósea en columna y cadera. • Reducción de la ocurrencia de nuevas fracturas vertebrales y no vertebrales. • Reducción de dolor óseo y mejoría de la calidad de vida. <p>Seguridad: efectos colaterales.</p>
--	--

Con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO, se llevaron reuniones técnicas con el médico internista, Gabriel Vidal del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren; y representantes del equipo evaluador del IETSI. Las reuniones sostenidas ayudaron para la formulación de la pregunta, estableciéndose como pregunta PICO final la siguiente:

P	Paciente adulto con Osteoporosis severa* refractario a bisfosfonatos.
I	TERIPARATIDA 20 mg / día s.c.
C	Continuar con bisfosfonatos (alendronato).
O	Riesgo de fractura. Densidad Mineral Ósea. Calidad de vida / dolor Seguridad.

*fractura vertebral de cadera, y/o densidad mineral ósea score T < -3.5

B. ASPECTOS GENERALES

La osteoporosis es una enfermedad esquelética que se caracteriza por pérdida de masa ósea y deterioro de su microarquitectura (trabecular y cortical), que lleva a un incremento en la fragilidad del hueso y por lo tanto predispone a una persona a sufrir fracturas(1).

Las fracturas de cadera, cuerpos vertebrales, y antebrazo distal son consideradas como las fracturas osteoporóticas típicas. Sin embargo, el efecto de la osteoporosis en los huesos es sistémico, habiendo estudios prospectivos que han mostrado que hay un riesgo incrementado de casi todos los tipos de fractura en las personas con baja densidad ósea. Adicionalmente, aquellos pacientes que han padecido una fractura, independientemente del hueso fracturado, se incrementa el riesgo de segundas fracturas (2). Las fracturas de cadera son las que tienen mayor impacto como resultado

de la osteoporosis, ya que requieren que el paciente sea hospitalizado, causando discapacidad, complicaciones, y mortalidad(3).

Para diagnosticar osteoporosis se tienen dos aspectos importantes a evaluar, la evaluación de la masa ósea y la calidad; pero al no existir una herramienta para evaluar la calidad, independientemente de la masa ósea, se utiliza la densidad mineral ósea (DMO) (4). LA DMO funciona como una medición aproximada, se utiliza el puntaje-T para expresar la comparación de la DMO medida respecto al promedio de un adulto sano. La Organización Mundial de la Salud (OMS) define operacionalmente a la osteoporosis como una densidad ósea que está a 2.5 desviaciones estándar (DE) por debajo del promedio para una mujer adulta (5). Existen controversias sobre este criterio debido a la dificultad de obtener una medición precisa y la estandarización entre instrumentos y contextos. Si bien está establecido que el riesgo de fractura se incrementa con la disminución de la DMO, se han identificado varios factores de riesgo independientes de la DMO, como historia de fractura, uso de glucocorticoides, historia familiar de fractura, tabaquismo, consumo excesivo de alcohol, y bajo peso (4). La osteoporosis severa la definen como puntaje-T de -2.5 DE o menor con una historia de fractura.

La osteoporosis puede clasificarse adicionalmente como primaria o secundaria. La primaria ocurre en ambos sexos en todas las edades, pero comúnmente ocurre después de la menopausia en mujeres y en edad avanzada en hombres. Mientras que la secundaria ocurre como resultado de medicinas (e.g. corticoides), otras condiciones (e.g. hipogonadismo), o enfermedades (e.g. enfermedad celiaca)(1).

En la actualidad el manejo de osteoporosis consiste principalmente en reducir el riesgo de caídas, mediante el uso de fármacos que actúan en la reabsorción ósea (i.e., agentes antirresortivos) o en la formación ósea (agentes anabólicos). Dentro de los agentes antirresortivos se incluyen el calcio, vitamina D, terapia hormonal, moduladores selectivos del receptor de estrógeno, calcitonina, y bisfosfonatos(6). Así, en el petitorio farmacológico de EsSalud se cuenta con bisfosfonatos como alternativa de tratamiento, adicional al calcio y la vitamina D. Dentro de las alternativas de bisfosfonatos incluidas dentro del petitorio institucional se encuentra alendronato. Sin embargo, existen pacientes refractarios al tratamiento con bisfosfonatos (i.e., la falla a tratamiento con bisfosfonatos se entiende como la ocurrencia de otra fractura por fragilidad a pesar de adherirse completamente al tratamiento por un año y que además haya evidencia de disminución de la DMO por debajo de la línea de base previa al tratamiento), con lo cual surge la necesidad de evaluar otras alternativas que logren mostrar un beneficio clínico de relevancia para el paciente y sean seguras, entre las que se ha propuesto el uso de TERIPARATIDA(7).

Así, el presente dictamen preliminar evalúa la eficacia y seguridad del uso de TERIPARATIDA en pacientes adultos con osteoporosis severa refractaria a bisfosfonatos.

C. TECNOLOGIA SANITARIA DE INTERÉS

TERIPARATIDA (Forsteo®, fabricado por Eli Lilly & Company), es un fragmento recombinante de la hormona paratiroidea humana (1-34). Tiene una secuencia idéntica a los aminoácidos 34 N-terminal del aminoácido 84 de la hormona paratiroidea humana (hPTH). La hPTH se une al receptor de superficie acoplado a proteína-G de hPTH/hPTHrP, activando la adenilato ciclasa y fosfolipasas, e incrementando los niveles de AMP cíclico y calcio (8). La hPTH administrada intermitentemente por vía subcutánea ha mostrado dar un efecto anabólico potente en el esqueleto (9).

TERIPARATIDA cuenta con autorización del U.S. Food and Drug Administration (FDA), para su uso en el tratamiento de osteoporosis en mujeres postmenopáusicas con alto riesgo de fracturas y en hombres con osteoporosis primaria o hipogonadal. Como advertencia en la etiqueta de uso la FDA menciona que TERIPARATIDA aumenta la incidencia de osteosarcoma dependiente de la dosis y duración del tratamiento y por lo tanto no debe ser prescrito para pacientes con riesgo de osteosarcoma incluyendo enfermedad del hueso de Paget, o con elevaciones de fosfatasa alcalina, epífisis abierta, o radiación esquelética previa. Asimismo, TERIPARATIDA también cuenta con la autorización de la Agencia Europea de Medicamentos (European Medicines Agency – EMA) para su uso en pacientes mujeres postmenopáusicas y hombres con riesgo de fracturas, y para hombres y mujeres con un aumento en el riesgo de fracturas debido a uso de glucocorticoides. La dosis recomendada es 20 mcg administrados una vez al día por vía inyección subcutánea en el muslo o abdomen. La máxima duración de tratamiento debe ser 24 meses. Este curso de tratamiento de 24 meses no debe ser repetido en la vida del paciente. No debe administrarse en pacientes con hipercalcemia preexistente, daño renal severo, enfermedades óseas metabólicas, previa radiación ósea, pacientes con malignidades óseas.

Según la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID); TERIPARATIDA con nombre comercial Forteo cuenta con registro sanitario dentro del mercado peruano (BE00438) como solución inyectable en presentación de 250mcg/mL. Este medicamento es distribuido por Eli Lilly Interamerica Inc. Sucursal Peruana. Según el observatorio de precios de DIGEMID en establecimientos privados este fármaco figura con precio unitario de 1720.00 nuevos soles. Debido a que el máximo tiempo de tratamiento con TERIPARATIDA no debe exceder los 24 meses en el transcurso de la vida de del paciente, se calcula que el costo máximo para un paciente que lo use por el periodo máximo de tiempo de 24 meses, sería de 101, 480 nuevos soles. Tomando en cuenta 720 días (24 meses) a una dosis de 20mcg por día, lo que haría necesario un total de 59 unidades de TERIPARATIDA.

III. METODOLOGIA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se realizó una búsqueda de la literatura con respecto a la eficacia y seguridad del uso de TERIPARATIDA en pacientes adultos con osteoporosis severa refractaria a bisfosfonatos. Esta búsqueda se realizó utilizando los meta-buscadores: Translating Research into Practice (TRIPDATABASE) y National Library of Medicine (Pubmed-Medline). Adicionalmente, se realizó una búsqueda manual del listado de referencias bibliográficas de los estudios seleccionados a fin de identificar otros estudios que pudieran ser útiles para la presente evaluación. Por otro lado, se amplió la búsqueda revisando la evidencia generada por grupos internacionales que realizan revisiones sistemáticas (RS), evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de práctica clínica (GPC), tales como la Cochrane Group, The National Institute for Health and Care Excellence (NICE), the Agency for Health care Research and Quality (AHRQ), y The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Esta búsqueda se completó revisando publicaciones de grupos dedicados a la educación, investigación y mejora de la práctica clínica en relación a la osteoporosis. Por último, se completó la búsqueda ingresando a la página web www.clinicaltrials.gov, para así poder identificar ensayos clínicos en elaboración o que no hayan sido publicados aún, y así disminuir el riesgo de sesgo de publicación.

B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Con la finalidad de realizar una búsqueda específica pero lo suficientemente sensible (tomando en cuenta la pregunta PICO y los criterios de elegibilidad), los términos de búsqueda utilizados consideraron la población de interés, la intervención y el diseño del estudio. Para ello se utilizaron términos Mesh¹, lenguaje libre y filtros específicos para cada buscador.

- Osteoporosis severa refractario a bisfosfonatos:
 - "severe osteoporosis"
 - "bisphosphonates"

- TERIPARATIDA:
 - TERIPARATIDA

¹ Los términos Mesh (Medical Subject Headings, en castellano "encabezados de temas médicos") es un vocabulario controlado de términos de la librería nacional de Medicina de los Estados Unidos (NLM, por sus siglas en inglés), los cuales permiten indexar artículos según temas de interés. Por lo tanto, suponen una herramienta fundamental para la búsqueda de artículos publicados

- Forteo

- Desenlace: riesgo de fractura, densidad mineral ósea, y calidad de vida
 - "risk of fracture"
 - "bone mineral density"
 - "bmd"
 - "quality of life"
 - "pain"
 - "safety"

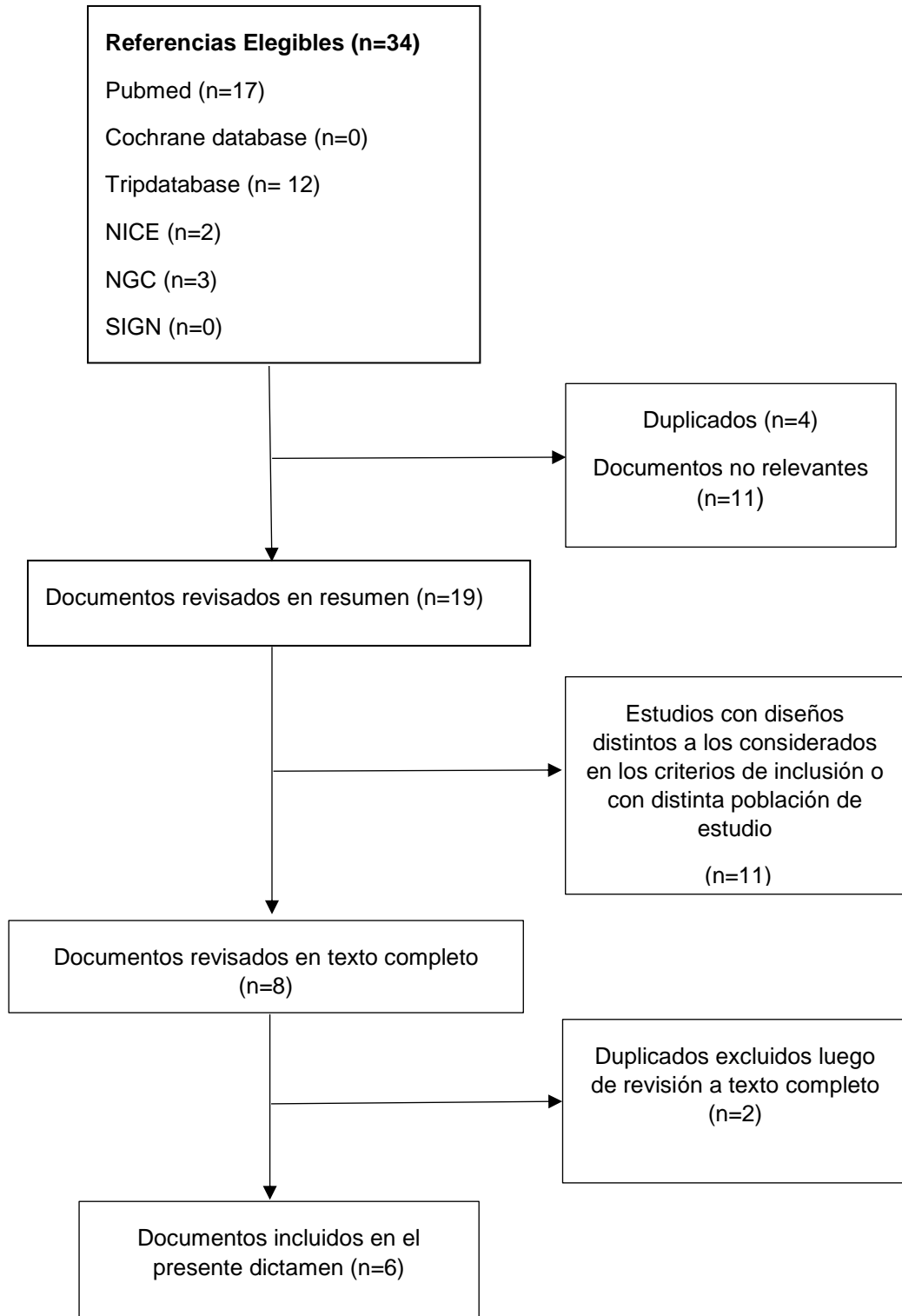
- Tipos de publicación considerados (incluyendo diseños de estudios):
 - clinical trial
 - systematic review
 - meta-analysis

C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

La selección de evidencia estuvo orientada a identificar ensayos clínicos (EC) fase III en relación al uso de TERIPARATIDA en pacientes adultos con osteoporosis severa refractaria a bisfosfonatos. Se revisaron también estudios secundarios como Guías de Práctica Clínica (GPC), Sinopsis de síntesis (SS), Revisiones sistemáticas (RS) y evaluaciones de tecnologías sanitarias(ETS) que evaluaran TERIPARATIDA en un marco similar al de la pregunta PICO planteada en el presente documento. Finalmente, de ser el caso, se incluyó resultados preliminares de ensayos clínicos en desarrollo que aún no contaran con publicaciones, pero estuviesen relacionados a la pregunta PICO del presente dictamen.

IV. RESULTADOS

FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE LA BIBLIOGRAFIA ENCONTRADA



A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

Se realizó la búsqueda bibliográfica y de evidencia científica disponible en la actualidad para el sustento del uso de TERIPARATIDA en pacientes adultos con osteoporosis severa refractaria a bisfosfonatos. Se presenta la evidencia disponible según el tipo de publicación priorizada en los criterios de inclusión (i.e., GP, ETS, RS y ECA fase III).

Guías Clínicas (GPC):

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- Florence, et al (2013). Institute for Clinical Systems Improvement. Diagnosis and Treatment of Osteoporosis
- Medical Services Commission (2011). Osteoporosis: diagnosis, treatment and fracture prevention. Vancouver (BC): British Columbia Medical Services Commission

Evaluaciones de Tecnología Sanitaria (ETS):

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación

- National Institute for Health and Care Excellence – NICE (2008). Alendronate, etidronate, risedronate, raloxifene, strontium ranelate and TERIPARATIDA for the secondary prevention of osteoporotic fragility fractures in postmenopausal women. Technology appraisal guidance [TA161] (10)
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health - Common Drug Review (2010). TERIPARATIDA (rDNA origin) injection - severe osteoporosis in women. CEDAC Final Recommendation (11)

Publicaciones **NO** incluidas en la sección de descripción y evaluación

- National Institute for Health and Care Excellence – NICE (En desarrollo). Osteoporotic fragility fractures (prevention) - abaloparatide, raloxifene , strontium ranelate, TERIPARATIDA and denosumab [ID901](12)

NICE está desarrollando una evaluación de abaloparatide, raloxifeno, strontium ranelato, TERIPARATIDA y denosumab en la prevención de fracturas por fragilidad osteoporóticas. Esta evaluación actualizará parcialmente la evaluación TA161. Aún no tiene fecha estimada de culminación.

Revisiones sistemáticas (RS):

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- Stevenson, et al (2005). A systematic review and economic evaluation of alendronate, etidronate, risedronate, raloxifene and TERIPARATIDA for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis.(13)

Ensayos Clínicos (EC):

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- Panico, et al (2011). TERIPARATIDA vs. alendronate as a treatment for osteoporosis: changes in biochemical markers of bone turnover, BMD and quality of life.(14)

B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

i. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

Florence, et al (2013). Institute for Clinical Systems Improvement. Diagnosis and Treatment of Osteoporosis (15)

Esta guía fue desarrollada por el Institute for Clinical Systems Improvement en el 2002, siendo su última actualización la del año 2013, la cual se describe a continuación. El propósito de la guía fue discutir los factores de riesgo para osteoporosis y la prevención primaria en todos los pacientes que acudan a una consulta de rutina. Adicionalmente, tratar las opciones farmacológicas para prevención y tratamiento de osteoporosis con pacientes en riesgo o aquellos que tienen signos y síntomas de osteoporosis.

En esta guía dentro de los tratamientos considerados se incluye bisfosfonatos y TERIPARATIDA. Se menciona que los bisfosfonatos tienen la evidencia más fuerte en relación a la reducción de riesgo de fractura vertebral, de cadera y otras fracturas no vertebrales. En relación a TERIPARATIDA se menciona que esta es usada en pacientes con alto riesgo de fractura y que para ellos podría ser considerada como primera línea de tratamiento. En relación a la evidencia utilizada detrás de la recomendación de TERIPARATIDA, esta recae en los resultados del estudio publicado por Neer et al., 2001. La recomendación de TERIPARATIDA está indicada para pacientes con alto riesgo de fracturas, ya que la data del estudio en el cual se basa dicha recomendación mostró reducción en fracturas vertebrales como no vertebrales. Así, la recomendación de TERIPARATIDA está gradada como fuerte y la evidencia detrás de dicha recomendación se considera de alta calidad. Esto quiere decir que el grupo está confiado de que el efecto deseable de seguir la recomendación sobrepasa el efecto indeseable y de que es poco probable que futura evidencia cambie la confianza en relación al estimado del efecto, respectivamente. El estudio de Neer et al., 2001 no se incluye dentro del presente dictamen preliminar, ya que este tuvo como objetivo evaluar el uso de TERIPARATIDA en comparación a placebo no bisfosfonatos. Adicionalmente, no menciona que los pacientes se hubiese utilizado terapia previa con bisfosfonatos y /o fuesen refractarios a éstos, aunque una pequeña proporción de las pacientes incluidas en este ensayo si habían recibido alguna terapia previa.

Medical Services Commission (2011). Osteoporosis: diagnosis, treatment and fracture prevention. Vancouver (BC): British Columbia Medical Services Commission (16)

Esta guía fue desarrollada por el Guidelines and Protocols Advisory Committee para el Medical Services Commission del gobierno de Columbia Británica, Canadá.

La guía recomienda considerar medicación en pacientes con osteoporosis de alto riesgo. Siendo los pacientes con fracturas de cadera y otras fracturas por fragilidad considerados de alto riesgo.

Dentro de los medicamentos mencionados en esta guía se encuentran los bisfosfonatos (alendronato, etidronato, y risedronato), y la TERIPARATIDA como opciones de tratamiento. No se menciona grado de recomendación ni calidad de la evidencia con relación a ninguna de las terapias mencionadas.

Con respecto a TERIPARATIDA, la evidencia detrás de la mención de este fármaco incluye un compendio farmacéutico, una actualización de TERIPARATIDA en el tratamiento de osteoporosis, una revisión sistemática, y adicionalmente una evaluación de tecnología sanitaria realizada por CADTH en el 2006 en relación al uso de bisfosfonatos y TERIPARATIDA en la prevención de fracturas osteoporóticas en mujeres postmenopáusicas y un estudio publicado por Orwoll et al., 2003 sobre el efecto de TERIPARATIDA en hombres con osteoporosis. Ninguna de la evidencia utilizada en esta guía en relación a TERIPARATIDA es incluida en el presente dictamen debido a que responden a la pregunta PICO de interés. En relación a la evaluación de tecnología realizada por CADTH se incluye una evaluación posterior realizada por el CEDAC de CADTH en el 2010, la cual es realizada solo en relación al uso de TERIPARATIDA para osteoporosis severa en mujeres.

Por último, esta guía en relación a TERIPARATIDA hace anotación de algunos puntos en particular, entre ellos que el costo y la necesidad de administrar inyecciones subcutáneas diarias puede limitar su uso. También se menciona que se debe considerar su uso en pacientes con un incrementado riesgo de fractura o falta de respuesta a otras terapias; el máximo tiempo de exposición total de por vida es 24 meses; los bisfosfonatos debe ser descontinuados previo al inicio del tratamiento con TERIPARATIDA. Además, mencionan que las ganancias en DMO disminuyen una vez que se descontinúa el tratamiento con TERIPARATIDA, por lo que se debe considerar terapia antirresortiva adicional luego de completar el tratamiento. Finalmente, advierten que TERIPARATIDA está contraindicado en pacientes con daño renal severo o hipercalcemia, y durante la gestación.

ii. EVALUACIONES DE TECNOLOGÍA SANITARIA

National Institute for Health and Care Excellence – NICE (2008). Alendronate, etidronate, risedronate, raloxifene, strontium ranelate and TERIPARATIDA for the secondary prevention of osteoporotic fragility fractures in postmenopausal women. Technology appraisal guidance [TA161] (10)

Esta evaluación de NICE fue publicada el 27 de octubre de 2008, actualizada por última vez en enero de 2011. La guía evalúa el tratamiento para prevención secundario de fracturas por fragilidad en mujeres postmenopáusicas que tienen osteoporosis y que

han padecido una fractura osteoporótica por fragilidad aparente clínicamente. La osteoporosis en este documento fue definida como un puntaje T de -2.5 desviaciones estándar o menor en absorciometría dual de rayos X. Sin embargo, el diagnóstico se asumió en mujeres de 75 años o más si el médico clínico responsable considera que la absorciometría dual de rayos X es clínicamente inapropiada o no factible.

Esta evaluación asume que la mujer que recibe tratamiento tiene una adecuada ingesta de calcio y adecuado nivel de vitamina D.

La evaluación no cubre lo siguiente:

- Uso bisfosfonatos o TERIPARATIDA para la prevención secundaria de fracturas por fragilidad osteoporótica en mujeres con DMO normal u osteopenia (puntaje T entre -1 y -2.5 desviaciones estándar por debajo del DMO pico).
- Uso de estos medicamentos para la prevención secundaria de fracturas por fragilidad osteoporótica en mujeres que estén en tratamiento de corticosteroides sistémicos de largo plazo.

Respecto a TERIPARATIDA, el grupo evaluador de NICE considera que esta es una opción de tratamiento alternativo para la prevención secundaria de fracturas por fragilidad osteoporótica en mujeres postmenopáusicas que:

- No son capaces de tomar bisfosfonatos (i.e., alendronato, risedronato o etidronato), o tienen una contraindicación, son intolerantes, o no tienen respuesta al tratamiento con éstos.
- tienen 65 años o más y un puntaje T de -4 DS o menos, o -3.5 DS o menos más dos o más fracturas, o tienen entre 55 y 64 años de edad y un puntaje T de -4 DS o menos más tres o más fracturas.

Para esta evaluación presentada por NICE, la intolerancia a bisfosfonatos se definió como trastorno gastrointestinal alto persistente que sea suficiente como para asegurar la discontinuación del tratamiento, y que ocurre aún a pesar de que las indicaciones de administración se han seguido correctamente.

Asimismo, la respuesta insatisfactoria a bisfosfonatos se definió como la ocurrencia de otra fractura por fragilidad a pesar de adherirse completamente al tratamiento por un año y que además haya evidencia de disminución de la DMO por debajo de la línea de base previa al tratamiento.

El grupo evaluador para este reporte fue la Escuela de Investigación en Salud de la Universidad de Sheffield. Revisaron datos de ensayos controlados aleatorizados en mujeres postmenopáusicas, cuyos desenlaces fueron fracturas o calidad de vida relacionado a salud. La mayoría de estudios utilizó placebo o no tratamiento como control. La mayoría de estudios aseguró que las mujeres en todos los grupos tuviesen niveles de calcio normales o adecuada suplementación, y algunos adicionaron suplementación con vitamina D en la dieta.

Se consideraron tres ECAs de TERIPARATIDA en mujeres postmenopáusicas: un ensayo pequeño comparó TERIPARATIDA con alendronato en mujeres con osteoporosis (que no fue dirigido a mujeres con fracturas), y dos ensayos fueron controlados con placebo. El ensayo más grande fue en mujeres con osteoporosis establecida, y los otros dos en mujeres que habían estado recibiendo terapia de reemplazo hormonal por al menos dos años. Para fracturas vertebrales (usando un 20% de reducción en la altura vertebral como definición de fractura) y fracturas no-vertebrales agrupadas en mujeres con osteoporosis establecida, el ECA más grande (que fue controlado con placebo) encontró un RR de 0.35 (95% IC 0.22 - 0.55) y 0.65 (95% IC 0.43 - 0.98), respectivamente, a favor de TERIPARATIDA. Cuando se consideró por separado, el estudio no demostró que TERIPARATIDA prevenga fracturas de cadera o muñeca en mujeres con osteoporosis establecida (RR para fracturas de cadera 0.5; IC 95% 0.09 a 2.73; RR para fracturas de muñeca 0.54; IC 95% 0.22 a 1.35). TERIPARATIDA redujo la incidencia de dolor de espalda reportado como evento adverso.

El estudio que comparó TERIPARATIDA con bisfosfonatos (i.e., alendronato), usó TERIPARATIDA a 40 mcg/día, que es el doble de la dosis en la autorización de mercado. No se encontró diferencia significativa entre ambos medicamentos respecto a fracturas no-vertebrales, con un RR de 0.30, IC 95% 0.09 a 1.05. No se reportaron datos de fracturas vertebrales. El dolor de espalda se reportó con menor frecuencia en el grupo TERIPARATIDA (6% versus 19%, $p = 0.012$). Es de notar que este ensayo, publicado por Body et al., 2002, es el mismo que es menciona en la revisión sistemática previamente descrita en el presente documento.

En cuanto a eventos adversos, náuseas y vómitos ocurrieron con mayor frecuencia en TERIPARATIDA a 40mcg/día en el ensayo controlado con placebo. Una revisión sistemática de hormona paratiroidea reportó que el tratamiento estuvo asociado con hipercalcemia en una proporción de mujeres.

Se hicieron análisis adicionales de costo-efectividad para explorar la identificación y estrategias de tratamiento que podrían ser costo-efectivas para estos medicamentos cuando se les compara con no intervención. Todos los resultados mostraron costo-efectividad menos favorable que alendronato.

El comité evaluador notó que TERIPARATIDA, comparado con placebo, fue efectivo en prevenir fracturas vertebrales y no-vertebrales agrupadas en mujeres con osteoporosis que han tenido fracturas. En el ECA de TERIPARATIDA comparado con alendronato, se observó un alivio del dolor de espalda relativamente favorable para el grupo que recibió TERIPARATIDA. Sin embargo, el pequeño tamaño de muestra de este estudio genera dudas, además de la alta dosis usada (el doble de la autorizada). De modo que el comité evaluador de NICE consideró que la evaluación del beneficio de TERIPARATIDA sobre bisfosfonatos requieren de mayor investigación para establecer su efectividad clínica relativa.

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health - Common Drug Review (2010). TERIPARATIDA (rDNA origin) injection - severe osteoporosis in women. CEDAC Final Recommendation (11)

El comité de expertos asesor en drogas de Canadá (CEDAC, por sus siglas en inglés), de la agencia canadiense para las drogas y tecnologías en salud (CADTH), realizó una evaluación del uso de TERIPARATIDA en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis severa que están en alto riesgo de fractura, o han fallado o son intolerantes a terapia de osteoporosis previa.

CEDAC provee de recomendaciones del listado de formulario de medicamentos para planes de drogas de financiamiento público. CEDAC había revisado previamente a TERIPARATIDA para el tratamiento de osteoporosis severa, en cuya primera revisión recomendó no incluir TERIPARATIDA en el registro farmacológico canadiense. La revisión sistemática original del grupo evaluador incluyó dos ensayos controlados aleatorizados doble ciego realizados en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis y alto riesgo de fractura. Un ensayo, denominado GHAC, con 1,637 participantes, comparó TERIPARATIDA con placebo, pero el estudio fue terminado prematuramente debido a preocupaciones sobre un estudio que encontró osteosarcoma en ratas. El GHAC (17) no tuvo suficiente poder como para detectar cambios en fractura de cadera. El otro ensayo, denominado GHBM, con 203 participantes, comparó TERIPARATIDA con alendronato por 18 meses en mujeres postmenopáusicas. Ambos estudios excluyeron pacientes que hayan usado terapia previa dentro de los primeros 2 a 24 meses previos al enrolamiento en el estudio, de tal forma estos estudios no periten evaluar la eficacia de TERIPARATIDA en pacientes con osteoporosis severa que aún continúan teniendo fracturas a pesar de recibir un tratamiento previo adecuado, tal como ocurre en la población PICO de interés del presente dictamen.

La revisión actual, descrita en el presente dictamen, incluye un nuevo ensayo clínico. El GHCS(18), con 159 participantes, este fue un ensayo controlado aleatorizado doble ciego de 24 semanas comparando la eficacia y daños de 3 dosis de TERIPARATIDA (10 mcg, 20 mcg, o 40mcg diarios) vs placebo en mujeres japonesas postmenopáusicas en alto riesgo de fractura. Sólo la comparación de TERIPARATIDA a 20 mcg, la dosis aprobada por Health Canada, vs placebo, fue considerada. Adicionalmente, se identificaron datos reportados de estudios no controlados evaluando TERIPARATIDA en mujeres postmenopáusicas que había recibido previamente terapia: El European Study of Forsteo (EUROFORS) y el European Forsteo Observational Study (EFOS). El EUROFORS fue un estudio de 2 años que evaluó los efectos de TERIPARATIDA, raloxifeno, y no tratamiento. Todos los pacientes recibieron TERIPARATIDA por 12 meses, luego de lo cual fueron aleatorizados para recibir o TERIPARATIDA, raloxifeno, o ningún tratamiento por 12 meses adicionales. El estudio incluyó 868 mujeres postmenopáusicas en alto riesgo de fractura, con 76% de ellas habiendo recibido tratamiento antirresortivo. Esta revisión se enfocó en el subgrupo TERIPARATIDA. No hubo grupo comparador en este análisis de subgrupo. El estudio EFOS fue un estudio observacional de 36 meses con 1,645 participantes que recibieron TERIPARATIDA 20

mcg/día subcutáneo por 18 meses y fueron seguidos por 18 meses adicionales. Los pacientes fueron enrolados si iban a iniciar terapia con TERIPARATIDA. Basado en los criterios de reembolso de los países europeos participantes, estas pacientes eran principalmente postmenopáusicas que no respondían o no eran tolerantes al tratamiento previo. La mayoría estaba en alto riesgo de fractura, y el 92% tenía historia de tratamiento previo para osteoporosis. Sólo el 62% de las pacientes permanecían recibiendo TERIPARATIDA luego de 17 meses.

En el GHCS no se reportaron datos de fracturas, adicionalmente a que este ensayo fue de corta duración. Comparado con placebo, TERIPARATIDA mostró cambio significativo DMO lumbar respecto a la línea de base (6.4% vs 0.7%, $p < 0.001$). Se observó un estimado puntual de DMO total en cadera, desde la línea de base, mayor en TERIPARATIDA comparado con placebo (1.9% versus 0.2%, respectivamente), pero no se reportó significancia estadística.

En EUROFOS, aproximadamente el 50% de pacientes en TERIPARATIDA fueron no respondedores a terapia antirresortiva previa. El análisis de subgrupo de pacientes en TERIPARATIDA mostró que hubo un incremento estadísticamente significativo en DMO lumbar (9.8% de cambio, $p < 0.001$) y DMO total en cadera (2.3% de cambio, $p = 0.05$) a los 24 meses comparado con la línea de base en estos pacientes. Sin embargo, la falta de un grupo comparador apropiado en este análisis de subgrupo y la falta de datos sobre fracturas limita la interpretación de estos resultados.

En EFOS, que enroló a pacientes que eran no-respondedores o intolerantes a terapia antirresortiva previa, la proporción de pacientes con fracturas clínicas vertebrales disminuyó significativamente desde 1.8%, entre cero a seis meses, a 0.7% entre 12 a 18 meses. Sin embargo, la falta de un grupo comparador y la gran proporción de pacientes que no completó el estudio en tratamiento limita la interpretación de estos resultados.

Sobre seguridad y tolerabilidad, en el estudio GHCS no se encontró diferencia significancia estadística entre los grupos en cuanto a eventos adversos serios o quienes abandonaron el estudio debido a eventos adversos. En ambos casos las proporciones de pacientes fueron bajas. Sin embargo, debido a que el ensayo duró 24 semanas, estos resultados proveen información limitada sobre los efectos adversos a largo plazo.

La evaluación económica fue un análisis de costo-utilidad de TERIPARATIDA comparado con bisfosfonatos (alendronato, etidronato, risedronato), así como no tratamiento. El modelo Markov se hizo sobre el tiempo de vida del paciente y reflejó la historia natural de mujeres con osteoporosis, considerando el desarrollo de osteoporosis, historia de fractura, y estado residencial. Los resultados sugieren que, comparado con no tratamiento o comparado con alendronato, TERIPARATIDA no sería considerado costo-efectivo.

El comité evaluador consideró que existen alternativas para pacientes que no toleran bisfosfonatos orales. Se discutieron otros modelos de costos por años de vida ajustados por calidad de TERIPARATIDA, y notaron que las asunciones de los modelos fueron

hechas para que las estimaciones estén sesgadas a favor de TERIPARATIDA. No se identificó una población para la que TERIPARATIDA ofrezca un beneficio clínico que mejore la costo-efectividad.

Finalmente, CEDAC concluye la recomendación de no incluir TERIPARATIDA en el formulario de medicamentos.

iii. REVISIONES SISTEMÁTICAS CON O SIN META-ANÁLISIS

Stevenson, et al (2005). A systematic review and economic evaluation of alendronate, etidronate, risedronate, raloxifene and TERIPARATIDA for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis.(13)

Esta revisión sistemática fue comisionada por NICE, para su evaluación de tecnología de alendronato, etidronato, risedronato, raloxifeno y TERIPARATIDA para la prevención y tratamiento de osteoporosis postmenopáusica. Las búsquedas principales se llevaron a cabo en mayo y julio del 2002, actualizadas en setiembre y octubre del 2002. Se incluye esta revisión ya que además de identificar ensayos relacionados a TERIPARATIDA permitió observar la costo-efectividad, tanto de bisfosfonatos como de TERIPARATIDA en relación a su uso en la prevención y tratamiento de osteoporosis en mujeres postmenopáusicas

Respecto a TERIPARATIDA, se encontraron tres ensayos controlados aleatorizados (18–21) que evaluaron el uso de TERIPARATIDA en mujeres con osteoporosis postmenopáusica u osteopenia, y que reportaron desenlaces de fractura.

No se encontraron estudios que reportaran el impacto de TERIPARATIDA en calidad de vida. Sólo uno de los tres estudios Body et al., 2002, (19) comparó TERIPARATIDA con otra intervención activa. En este se comparó TERIPARATIDA a 40 g por día (el doble de la dosis con la que tiene licencia en los Estados Unidos, Canadá y Europa) con alendronato 10 mg por día en mujeres con osteoporosis. La elección de la dosis de TERIPARATIDA en este estudio fue previa a la conclusión de un estudio grande de prevención de fracturas(21), cuyo resultado sobre el balance entre los beneficios y eventos adversos de TERIPARATIDA determinó la dosis autorizada en los Estados Unidos. De los dos estudios restantes, ambos compararon TERIPARATIDA con placebo, uno en mujeres con osteoporosis severa(21), y el otro en mujeres con osteoporosis severa u osteoporosis que habían estado en terapia de reemplazo hormonal por al menos dos años(20).

La calidad reportada de los estudios encontrados fue regular, aunque en dos estudios(19,21) hay incertidumbre con respecto a riesgo de sesgo al momento de la aleatorización.

Con la finalidad de responder a la pregunta PICO de interés del presente dictamen, solo se toma en consideración los resultados obtenidos del ensayo identificado con respecto al uso de TERIPARATIDA en comparación a bisfosfonatos(19). En este ensayo clínico,

que comparó TERIPARATIDA a una dosis de 40 mg por día (el doble de la dosis autorizada) con bisfosfonatos (i.e., alendronato 10 mg), no reportó datos sobre fracturas vertebrales. Además, es de notar que en este estudio no se menciona si las pacientes habían recibido previamente terapia, tal como si ocurre para la población PICO de interés del presente dictamen, en la que la población incluye no solo pacientes que han recibido terapia bisfosfonatos como terapia previa, sino que además son refractarios a esta. En relación a los resultados obtenidos de dicho estudio, no se observó una diferencia significativa en fracturas no-vertebrales entre las mujeres en el grupo TERIPARATIDA comparado con aquellas del grupo alendronato (RR de fractura 0.30, IC 95% 0.09-1.05). El dolor de espalda fue reportado significativamente menos frecuente por las mujeres en el grupo TERIPARATIDA (6%) que en aquellas en el grupo alendronato (19%, $p=0.012$). El promedio de estatura no cambió respecto a la línea de base para ambos grupos.

Finalmente, en relación a la costo-efectividad en dicho escenario, la revisión sistemática concluye que los bisfosfonatos (i.e., alendronato y risendronato) produjeron resultados que serían considerados generalmente como costo-efectivos a los 70 y 80 años de edad. El bisfosfonato etidronato tendría valores similares si se hubiese incluido datos observacionales en el análisis de eficacia, pero es probable que sólo sea considerado costo-efectivo a los 70 años de edad, cuando los datos observacionales son excluidos. Sobre TERIPARATIDA, concluyen que no es probable que sea considerado costo-efectivo a ninguna edad.

Se llevaron a cabo análisis para establecer las condiciones bajo las cuales TERIPARATIDA sería considerado costo-efectivo. Se estimó que sería necesario una cuadruplicación del riesgo de fractura en mujeres de 70 y 80 años de edad para que TERIPARATIDA alcance niveles aceptables de costo-efectividad. Sin embargo, debido a la incertidumbre de la eficacia de TERIPARATIDA en el tratamiento de fractura de cadera, este resultado tiene intervalos de confianza amplios, con los extremos en que TERIPARATIDA es costo-efectivo y beneficioso, o no beneficioso y muy costoso. Es de notar, que hay que tomar con cautela estos resultados, ya que no se realizan en el contexto de pacientes que hayan utilizado previamente bisfosfonatos.

iv. ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS

Panico, et al (2011). TERIPARATIDA vs. alendronate as a treatment for osteoporosis: changes in biochemical markers of bone turnover, BMD and quality of life.(14)

Panico et al. llevaron a cabo un estudio en el cual se evaluó el uso de TERIPARATIDA en comparación con bisfosfonatos (i.e., alendronato) para el tratamiento de mujeres postmenopáusicas con osteoporosis severa (puntaje T <-2.5 DS de DMO y dos fracturas vertebrales en radiografía). Este estudio incluye pacientes con tratamiento previo de

bisfosfonatos. Por otro lado, en este estudio se excluyeron pacientes con osteoporosis secundaria.

Se incluyeron 81 mujeres postmenopáusicas, que fueron aleatorizadas para recibir TERIPARATIDA 20 mcg sc/día o alendronato 70mg vía oral semanal. No se menciona si el estudio fue cegado, pero debido a las diferentes vías de administración, dado que no se explicita lo contrario, podríamos deducir que el estudio fue abierto. No se especifica cómo se realizó la asignación al tratamiento. Al grupo de TERIPARATIDA fueron asignadas 42 mujeres, y al grupo alendronato fueron asignadas 39 mujeres, en ambos grupos había pacientes con osteoporosis severa postmenopáusica, dolor de espalda persistente y tratamiento previo con bisfosfonatos. No se especificó por cuánto tiempo habían recibido los bisfosfonatos, ni si al momento del enrolamiento las pacientes continuaban usando bisfosfonatos o los habían interrumpido. Tampoco se especificó si los bisfosfonatos que recibieron antes eran los mismos. Todas las participantes recibieron calcio y vitamina D diarios por 18 meses.

El grupo que recibió TERIPARATIDA fue tratado por 18 meses a una dosis de 20 mcg/día. El grupo que recibió bisfosfonatos tomó una dosis de 70mg/semana.

Se evaluaron los efectos luego de 18 meses de haber obtenido marcadores de actividad ósea (fosfatasa alcalina, propéptido procolágeno tipo 1 N-terminal, y N-telopéptido), y absorciometría dual de rayos X. Se evaluaron marcadores bioquímicos en todas las participantes en la línea de base, y a los 3, 12 y 18 meses. Se realizaron radiografías anteroposteriores, laterales torácicas, y lumbares en la línea de base y al finalizar el estudio a los 18 meses. Asimismo, se evaluó la calidad de vida mediante el instrumento European Foundation for Osteoporosis (QUALEFFO), que fue administrado en la línea de base y al finalizar el estudio. No se especificó el poder estadístico del estudio.

En el grupo TERIPARATIDA, 93% (39 de 42) completaron el estudio. Dos pacientes discontinuaron por falta de adherencia al tratamiento, y 1 paciente discontinuó por sufrir una fractura atraumática nueva. No se describió la deserción en el grupo alendronato.

En relación a las características de línea de base, se observa que grupo TERIPARATIDA tenía niveles incrementados de propéptido procolágeno tipo 1 N-terminal en un 127%, fosfatasa alcalina ósea incrementada a 65%, y N-telopéptido incrementado a 110%. Mientras que el grupo bisfosfonatos mostró niveles disminuidos de propéptido procolágeno tipo 1 N-terminal a 12.4%, fosfatasa alcalina ósea a 41%, y N-telopéptido incrementado a 72%.

Luego de 18 meses de seguimiento, en el grupo TERIPARATIDA, el promedio de la densidad mineral ósea lumbar incrementó 12.4%, de un puntaje T promedio de -3.87 ± 0.71 en la línea de base a -3.39 ± 0.72 a los 18 meses ($r: 0.88$; $p < 0.001$). Por su parte, en el grupo que recibió bisfosfonatos, la densidad mineral ósea lumbar incrementó 3.85%, de un puntaje T promedio de -3.90 ± 0.73 en la línea de base a -3.75 ± 0.72 a los 18 meses ($r: 0.98$; $p < 0.001$). No se describe si se hizo análisis estadístico comparativo

entre ambos grupos de tratamiento, ni si la diferencia encontrada en DMO es clínicamente relevante.

La densidad mineral ósea femoral promedio incrementó 5.2% en el grupo TERIPARATIDA, de un puntaje T promedio de -3.07 ± 0.60 en la línea de base a -2.91 ± 0.63 a los 18 meses. Por su parte, en el grupo bisfosfonatos, la densidad mineral ósea femoral promedio incrementó 2%, de un puntaje T promedio de -3.90 ± 0.73 en la línea de base a -3.75 ± 0.72 a los 18 meses ($r: 0.98$; $p < 0.001$). Al igual que en el análisis de DMO lumbar, no se describe si se hizo análisis estadístico comparativo entre ambos grupos de tratamiento, ni si la diferencia encontrada en DMO es clínicamente significativa.

Al finalizar el seguimiento de 18 meses, una fractura ocurrió en el grupo TERIPARATIDA (2.4%) y 6 en el grupo alendronato (15.7%). No se realizó un análisis estadístico comparativo.

El instrumento de medición de calidad de vida European Foundation for Osteoporosis (QUALEFFO) fue administrado en la línea de base y al finalizar el estudio. Se observó un incremento significativo para ambos grupos en relación al dominio de actividades de la vida diaria, de tareas domésticas desarrolladas, y de función locomotora.

El efecto adverso más común reportado en TERIPARATIDA fue empeoramiento del dolor de espalda en 14% de las mujeres, náusea en 10%, cefalea y mareos en 1 y 2 mujeres, respectivamente. En el grupo alendronato reportaron dolor abdominal en 9 pacientes, artralgia en 4, y dispepsia en 1 paciente.

La población de estudio sería similar a nuestra población de interés. Si bien la población son mujeres postmenopáusicas con osteoporosis severa que han usado bisfosfonatos previamente, no se aclaró si las pacientes continuaban teniendo baja DMO y fracturas a pesar de un adecuado uso de bisfosfonatos, o si los habían dejado de usar tiempo atrás previo al momento del enrolamiento. En nuestro caso, es importante determinar esto, ya que lo que buscamos es encontrar evidencia de que TERIPARATIDA es eficaz en casos en que los bisfosfonatos han fallado. Adicionalmente, para los desenlaces clínicamente relevantes, no se hizo un análisis comparativo entre los grupos de tratamientos, solo se realizaron análisis en relación a la línea basal y luego de 18 meses de tratamiento para cada grupo por separado. En relación a la calidad de vida, ambos tratamientos incrementaron su puntaje en la escala, aunque se desconoce si ese puntaje es clínicamente relevante.

Este estudio presenta limitaciones, tales como la incertidumbre en relación al cegamiento por parte de los médicos tratantes y evaluadores, así como de los pacientes; el pequeño tamaño de muestra; y la falta de medición de otras fracturas distintas a las vertebrales, como de cadera y muñeca. La elección de desenlaces como marcadores bioquímicos no se traduce necesariamente en una ganancia clínica para el paciente. De manera similar, no se explica el impacto clínico de la diferencia de promedios en la DMO observada en cada grupo de tratamiento, ni se hace una comparación estadística entre

ellos. Finalmente, al ser un estudio abierto, está sujeto a un alto riesgo de sesgo de información.

VIII. DISCUSIÓN

Se realizó una revisión en relación a la evidencia disponible en la actualidad con respecto al uso de TERIPARATIDA en pacientes adultos con osteoporosis severa refractaria a bisfosfonatos. Así, se identificaron dos guías de práctica clínica, una revisión sistemática, dos evaluaciones de tecnología y un único estudio que se ajustó de manera más precisa a la pregunta PICO de interés del presente dictamen, ya que se realizó en pacientes que habían recibido previamente bisfosfonatos y se comparó el uso de TERIPARATIDA con bisfosfonatos. Sin embargo, cabe recalcar que en este estudio no se valora que las pacientes hayan sido refractarias al tratamiento con bisfosfonatos.

En relación a las evaluaciones de tecnología de NICE(10) y de Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health(11). La evaluación de NICE incluyó seis medicamentos para la prevención secundaria de fracturas de fragilidad osteoporóticas. NICE utilizó la revisión sistemática hecha por la Universidad de Sheffield(13). Para el propósito de nuestra evaluación, la cual se enfoca en la comparación de eficacia y seguridad de TERIPARATIDA en relación a bisfosfonatos, la revisión sistemática sólo identificó un estudio. El estudio fue doble ciego y tuvo grupo control activo con alendronato (un tipo de bisfosfonato) (Body et al., 2002). Se debe tener en cuenta que TERIPARATIDA fue administrado a una dosis de 40 mg por día, que es el doble de la dosis de la autorización actual en el mercado. La elección de la dosis de TERIPARATIDA en este estudio fue previa a la conclusión de un estudio grande (Neer et al., 2001) con el que se determinó la dosis autorizada actualmente. El estudio no reportó datos sobre fracturas vertebrales, y respecto a fracturas no-vertebrales, no encontró una diferencia significativa entre las mujeres en el grupo de TERIPARATIDA comparado con aquellas en el grupo de alendronato. Se observó una diferencia estadísticamente significativa en relación al dolor de espalda, el cual fue menos frecuente en las mujeres del grupo de TERIPARATIDA (6%) que en aquellas del grupo de alendronato (19%, $p=0.012$). El promedio de estatura no cambió respecto a la línea de base para ambos grupos. Es de notar que este ensayo no tuvo dentro de sus objetivos evaluar a pacientes que previamente hayan usado bisfosfonatos, de hecho, el uso previo de bisfosfonatos como de otros medicamentos en los últimos 2 a 24 meses (según el fármaco), fue un criterio de exclusión para ingresar a este ensayo. Adicionalmente, este ensayo no fue realizado específicamente en pacientes con osteoporosis severa, tuvo un número de muestra pequeño, y se usó una dosis más alta de la actualmente aprobada.

Así, éstas limitaciones sumadas a los resultados del ensayo, no permiten tener una interpretación clara sobre si existiría un beneficio de TERIPARATIDA en relación a bisfosfonatos. En concordancia con lo mencionado previamente, el comité evaluador de NICE consideró que la evaluación de las ventajas globales de TERIPARATIDA sobre los bisfosfonatos requieren de mayor investigación para establecer su efectividad clínica relativa. En relación a la evaluación de costo-efectividad, se observó que los bisfosfonatos (i.e., alendronato en comparación a los otros medicamentos considerados

en dicha evaluación) resultaban ser costo-efectivos. Esto no se observó para TERIPARATIDA en comparación a los otros tratamientos incluidos en dicha evaluación. De hecho, se concluye que TERIPARATIDA no es probable que sea considerado costo-efectivo a ninguna edad. Por otro lado, los estimados de la eficacia de TERIPARATIDA en el tratamiento de fractura de cadera tiene intervalos de confianza amplios, lo que genera incertidumbre acerca de su real beneficio. Además, es necesario tomar en cuenta que esta evaluación no se realizó en el escenario de estudios que evaluaran el uso de estas terapias en pacientes refractarios a bisfosfonatos, lo que hace más difícil interpretar dichos resultados en el contexto específico de la pregunta PICO de interés del presente Dictamen Preliminar.

Así, a pesar de que el grupo evaluador de NICE considera TERIPARATIDA como una opción de tratamiento alternativo para la prevención secundaria de fracturas por fragilidad osteoporótica en mujeres postmenopáusicas que no son capaces de tomar bisfosfonatos, tienen una contraindicación a bisfosfonatos, son intolerantes a bisfosfonatos, o no han tenido una respuesta al tratamiento con bisfosfonatos, y que adicionalmente, los pacientes tengan 65 años o más y un puntaje T de -4 DS o menos, o -3.5 DS o menos más dos o más fracturas, o tienen entre 55 y 64 años de edad y un puntaje T de -4 DS o menos más tres o más fracturas. La falla de respuesta la definieron como la ocurrencia de otra fractura por fragilidad a pesar de adherirse completamente al tratamiento por un año y que además haya evidencia de disminución de la DMO por debajo de la línea de base previa al tratamiento. Es de notar que la evidencia considerada en la ETS de NICE en relación a la eficacia de TERIPARATIDA no permite evaluar si esta supone un beneficio neto para paciente refractarios a bisfosfonatos. Adicionalmente, en el único estudio incluido en el cual se compara TERIPARATIDA con un principio activo (bisfosfonatos) no se evalúa las fracturas vertebrales, solo las no-vertebrales, para las cuales no se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre ambos tratamientos. Por último, como se menciona previamente, el comité evaluador de NICE menciona que la evaluación del beneficio de TERIPARATIDA sobre bisfosfonatos requieren de mayor investigación para establecer su efectividad clínica relativa. Por lo tanto, no queda claro si TERIPARATIDA resulta una opción de tratamiento que suponga un beneficio mayor a la opción de continuar con el uso de bisfosfonatos en pacientes refractarios a bisfosfonatos.

De igual manera, la Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), realizó una evaluación del uso de TERIPARATIDA en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis severa que están en alto riesgo de fractura, o han fallado o son intolerantes a terapia de osteoporosis previa. CADTH, previamente, ya había concluido en no recomendar que TERIPARATIDA se incluyera en el formulario de fármacos financiados dentro del servicio de salud de Canadá. En la actualización de dicha evaluación realizada e incluida en el presente dictamen no encontraron ensayos clínico aleatorizados y controlados que incluyesen a la población de interés, la cual coincide con la de la pregunta PICO de interés del presente dictamen. Así, CADTH luego de

evaluar la nueva evidencia, vuelve a concluir en no recomendar TERIPARATIDA para su uso dentro del sistema de Salud de Canadá.

El estudio publicado por Panico et al (14), fue el único estudio identificado realizado en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis severa que habían usado previamente bisfosfonatos. Se incluyeron a mujeres postmenopáusicas con osteoporosis severa (puntaje T <-2.5 DS de DMO y dos fracturas vertebrales en radiografía), excluyéndose a pacientes con osteoporosis secundaria. Así, se obtuvo un total de 81 mujeres, que fueron aleatorizadas para recibir TERIPARATIDA 20 mcg sc/día o bisfosfonatos (i.e., alendronato) 70mg vía oral/ semana. No se explicita si hubo o no cegamiento, pero las diferentes vías de administración indicarían que no, ya que no se menciona lo contrario. Tampoco se especificó el proceso de aleatorización y si la asignación a los fármacos estuvo oculta. Lo cual genera incertidumbre en torno al riesgo de sesgo en la aleatorización y el cegamiento. Se mencionó que en ambos grupos todas las participantes habían recibido tratamiento previo con bisfosfonatos y que todas recibieron calcio y vitamina D diarios por 18 meses. A pesar de ello, si bien la población se describe como mujeres postmenopáusicas con osteoporosis severa que han usado bisfosfonatos previamente, no se aclaró si las pacientes continuaban teniendo una DMO disminuida y padecían de fracturas a pesar de un adecuado uso de bisfosfonatos, o si los habían dejado de usar por un tiempo y por cuánto tiempo. Para nuestra evaluación, es importante determinar esto, ya que lo que buscamos es encontrar evidencia de que TERIPARATIDA es eficaz en casos en que los bisfosfonatos han fallado. En relación a los desenlaces con relevancia clínica no se realizaron análisis comparativos que permitiera valorar el efecto de TERIPARATIDA en relación a bisfosfonatos. Sobre calidad de vida, ambos tratamientos incrementaron su puntaje en la escala en relación al puntaje basal, aunque se desconoce si ese puntaje es clínicamente relevante. Otra deficiencia del estudio es que no se evaluaron fracturas de cadera o muñeca, y por otro lado los marcadores bioquímicos evaluados como desenlace principal no se traducen necesariamente en una ganancia clínica para el paciente, haciendo que la implicancia de este desenlace sea incierta. De manera similar, no se explica el impacto clínico de la diferencia de promedios en la DMO observada en cada grupo de tratamiento, que fue bastante pequeña, ni se hace una comparación estadística entre ellos.

Por otro lado, las guías de práctica clínica evaluadas en el presente dictamen mencionan que los bisfosfonatos tienen la evidencia más fuerte en relación a la reducción de riesgo tanto en fracturas vertebrales, de cadera, y otras fracturas no vertebrales. La guía del British Columbia Medical Services Commission manifiesta que hay insuficiente información para determinar si una clase de droga es superior a otra en prevención de fracturas. Sobre TERIPARATIDA, ambas guías, la del Institute for Clinical Systems Improvement y del British Columbia Medical Services Commission manifiestan que puede ser usada para pacientes con el más alto riesgo de fractura. Esta última guía resalta que el costo y la necesidad de administrar inyecciones subcutáneas diarias puede limitar su uso; que el máximo tiempo de exposición total de por vida es 24 meses, y que se ve una disminución gradual en la DMO una vez que se descontinúa el

tratamiento, por lo que se debe considerar terapia antirresortiva luego de completarlo. Adicionalmente, advierten que TERIPARATIDA está contraindicado en pacientes con daño renal severo o hipercalcemia, y durante la gestación.

En resumen, el único estudio que se ajusta de manera precisa a la pregunta PICO de interés del presente dictamen es el publicado por Panico et al., 2011 el cual evalúa el uso de TERIPARATIDA en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis severa que han usado previamente terapia con bisfosfonatos. Este estudio cuenta con limitaciones importantes, así como incertidumbres en características como el cegamiento y la aleatorización. Adicionalmente, los análisis realizados en los desenlaces clínicos de mayor relevancia no permiten comparar lo observado en los distintos grupos, solo se puede comprar en relación a la línea de base de cada grupo por separado, lo que genera duda en torno a la significancia de dichos resultados. La falta de claridad en torno a los resultados obtenidos en combinación con las limitaciones y el posible riesgo de sesgo del estudio no permiten dilucidar si es que el uso TERIPARATIDA supone un beneficio en relación a la continuación de bisfosfonatos en pacientes que hayan recibido previamente bisfosfonatos. Adicionalmente, no se especifica si hubo resistencia o falla el uso de bifosfonatos previos. Por lo tanto, tampoco queda claro si es que el efecto de ambas terapias en estos pacientes estaría respondiendo a una población refractaria a bisfosfonatos. Adicionalmente, se observó dos tecnologías de evaluaciones sanitarias de CADTH y NICE en los cuales, que si bien no incluyen el estudio de Panico et al., 2011, ya que este es posterior a dichas evaluaciones, con la evidencia previamente identificada no se puede concluir que TERIPARATIDA resulta ser una alternativa costo-efectiva, de hecho, se menciona que bisfosfonatos sería la alternativa más costo-efectiva. Finalmente, si bien TERIPARATIDA es mencionado como una alternativa de tratamiento dentro de las GPCs incluidas, en ambas guías se menciona que los bisfosfonatos tienen la evidencia más fuerte en relación a la reducción de riesgo tanto en fracturas vertebrales, de cadera, y otras fracturas no vertebrales.

Finalmente, TERIPARATIDA supone un alto impacto en el presupuesto de la institución, lo cual se traduciría en un escenario de costo-oportunidad poco ventajoso para el sistema de EsSalud. Esto se debe a que el presupuesto que se destinaría a adquirir un medicamento con alta incertidumbre acerca de su beneficio neto en relación a desenlaces clínicos de relevancia para el paciente, sería presupuesto que dejaría de estar disponible para ser invertido en otras tecnologías con un perfil de costo-efectividad de mayor beneficio para la población de asegurados. En consecuencia y debido a falta de claridad en torno a la eficacia de TERIPARATIDA en comparación a bisfosfonatos en desenlaces clínicos de interés para los pacientes con osteoporosis severa, el presente dictamen concluye que no hay argumentos técnicos consistentes que respalden que TERIPARATIDA supone un beneficio con respecto a la continuación con bisfosfonatos.

IX. CONCLUSIONES

- En el presente documento evaluó la evidencia científica publicada hasta la fecha en relación al uso de TERIPARATIDA en pacientes adultos con osteoporosis severa refractaria a bisfosfonatos.
- En la actualidad el manejo de osteoporosis consiste principalmente en reducir el riesgo de caídas, mediante el uso de fármacos que actúan en la reabsorción ósea (i.e., agentes antirresortivos) o en la formación ósea (agentes anabólicos). Así, en el petitorio farmacológico de EsSalud se cuenta con bisfosfonatos como alternativa de tratamiento antirresortivo. Sin embargo, existen pacientes refractarios al tratamiento con bisfosfonatos con lo cual surge la necesidad de evaluar otras alternativas que logren mostrar un beneficio clínicos de relevancia para el paciente y sean seguras.
- TERIPARATIDA (Forsteo®, fabricado por Eli Lilly & Company), es un fragmento recombinante de la hormona paratiroidea humana (hPTH). La hPTH se une al receptor de superficie acoplado a proteína-G de hPTH/hPTHrP, activando la adenilato ciclasa y fosfolipasas, e incrementando los niveles de AMP cíclico y calcio. TERIPARATIDA cuenta con autorización de la FDA y la EMA, para su uso en el tratamiento de osteoporosis en mujeres postmenopáusicas con alto riesgo de fracturas y en hombres con osteoporosis primaria o hipogonadal.
- A la fecha el único estudio que se ajusta de manera más precisa a la pregunta PICO de interés del presente dictamen es el publicado por Panico et al., 2011 el cual evalúa el uso de TERIPARATIDA en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis severa que han usado previamente terapia con bisfosfonatos. Este estudio cuenta con limitaciones importantes, así como incertidumbres en características como el cegamiento y la aleatorización. Adicionalmente, los análisis realizados en los desenlaces clínicos de mayor relevancia no permiten comparar lo observado en los distintos grupos, lo que genera duda en torno a la significancia de dichos resultados. La falta de claridad en torno a los resultados obtenidos en combinación con las limitaciones y el posible riesgo de sesgo del estudio no permiten dilucidar si es que el uso TERIPARATIDA supone un beneficio en relación a la continuación de bisfosfonatos en pacientes que hayan recibido previamente bisfosfonatos. Adicionalmente, se observó dos tecnologías de evaluaciones sanitarias de CADTH y NICE en los cuales, si bien no se incluye el estudio de Panico et al., 2011, ya que este es posterior a dichas evaluaciones, con la evidencia previamente identificada concluye que TERIPARATIDA no es una alternativa costo-efectiva en comparación a placebo de hecho se menciona que bisfosfonatos sería la alternativa más costo-efectiva.

- Por otro lado, si bien ambas GPC incluidas en el presente dictamen menciona el uso de TERIPARATIDA, también mencionan que los bisfosfonatos tienen la evidencia más fuerte en relación a la reducción de riesgo tanto en fracturas vertebrales, de cadera, y otras fracturas no vertebrales.

X. RECOMENDACIONES

Otras alternativas de tratamiento pueden ser de beneficio para el tratamiento de pacientes con osteoporosis severa refractario a bisfosfonatos. La evidencia disponible hasta la fecha no muestra superioridad de TERIPARATIDA comparada con bisfosfonatos. Los médicos especialistas de la institución pueden reconocer otras alternativas existentes en el mercado peruano y enviar sus propuestas para ser evaluadas.

Se recomienda actualizar este dictamen preliminar ante la publicación de nueva evidencia de calidad, proveniente de ensayos clínicos controlados, aleatorizados de fase III, sobre el efecto de TERIPARATIDA en pacientes con osteoporosis severa refractario a bisfosfonatos, comparando directamente TERIPARATIDA con bisfosfonatos, en desenlaces clínicos de alta relevancia para el paciente, como son la incidencia de fracturas vertebrales, pélvicas, de muñeca, o incremento en la calidad de vida.

XI. BIBLIOGRAFÍA

1. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA*. 2001 Feb 14;285(6):785–95.
2. Kanis JA, Odén A, McCloskey EV, Johansson H, Wahl DA, Cooper C, et al. A systematic review of hip fracture incidence and probability of fracture worldwide. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 2012 Sep;23(9):2239–56.
3. Cummings SR, Melton LJ. Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. *Lancet Lond Engl*. 2002 May 18;359(9319):1761–7.
4. Kanis JA, Borgstrom F, Laet CD, Johansson H, Johnell O, Jonsson B, et al. Assessment of fracture risk. *Osteoporos Int*. 2005 Jun 1;16(6):581–9.
5. World Health Organization. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: report of a WHO study group [Internet]. Geneva: World Health Organization; 1994. Available from: <http://www.who.int/iris/handle/10665/39142>
6. Sambrook P, Cooper C. Osteoporosis. *Lancet Lond Engl*. 2006 Jun 17;367(9527):2010–8.
7. Lems WF, Dreinhöfer KE, Bischoff-Ferrari H, Blauth M, Czerwinski E, Silva J da, et al. EULAR/EFORT recommendations for management of patients older than 50 years with a fragility fracture and prevention of subsequent fractures. *Ann Rheum Dis*. 2017 May 1;76(5):802–10.
8. Murray TM, Rao LG, Divieti P, Bringham FR. Parathyroid hormone secretion and action: evidence for discrete receptors for the carboxyl-terminal region and related biological actions of carboxyl-terminal ligands. *Endocr Rev*. 2005 Feb;26(1):78–113.
9. Reeve J, Meunier PJ, Parsons JA, Bernat M, Bijvoet OL, Courpron P, et al. Anabolic effect of human parathyroid hormone fragment on trabecular bone in involuntal osteoporosis: a multicentre trial. *Br Med J*. 1980 Jun 7;280(6228):1340–4.
10. National Institute for Health and Care Excellence. Alendronate, etidronate, risedronate, raloxifene, strontium ranelate and teriparatide for the secondary prevention of osteoporotic fragility fractures in postmenopausal women. Technology appraisal guidance [TA161] [Internet]. 2011 [cited 2016 Dec 28]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta161/chapter/1-guidance?unlid=74415968920165855922>
11. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health - Common Drug Review. Teriparatide (rDNA origin) injection - severe osteoporosis in women. CEDAC Final Recommendation [Internet]. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2010 [cited 2016 Dec 28]. Available from:

https://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Forteo-ACP_March-17-2010.pdf

12. National Institute for Health and Care Excellence. Osteoporotic fragility fractures (prevention) - abaloparatide, raloxifene , strontium ranelate, teriparatide and denosumab [ID901] [Internet]. [cited 2016 Dec 28]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10072>
13. 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 Winch Engl*. 2005 Jun;9(22):1–160.
14. Panico A, Lupoli GA, Marciello F, Lupoli R, Cacciapuoti M, Martinelli A, et al. Teriparatide vs. alendronate as a treatment for osteoporosis: changes in biochemical markers of bone turnover, BMD and quality of life. *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res*. 2011 Aug;17(8):CR442-448.
15. Florence R, Allen S, Benedict L, Compo R, Jensen A, Kalogeropoulou D, et al. Institute for Clinical Systems Improvement. Diagnosis and Treatment of Osteoporosis [Internet]. Institute for Clinical Systems Improvement; 2013. Available from: <https://www.guideline.gov/summaries/summary/47543/diagnosis-and-treatment-of-osteoporosis?q=teriparatide>
16. Medical Services Commission. Osteoporosis: diagnosis, treatment and fracture prevention. [Internet]. Vancouver (BC): British Columbia Medical Services Commission; 2011. Available from: <https://www.guideline.gov/summaries/summary/34286/osteoporosis-diagnosis-treatment-and-fracture-prevention?q=teriparatide>
17. Prevrhal S, Krege JH, Chen P, Genant H, Black DM. Teriparatide vertebral fracture risk reduction determined by quantitative and qualitative radiographic assessment. *Curr Med Res Opin*. 2009 Apr;25(4):921–8.
18. Fujita T, Inoue T, Morii H, Morita R, Norimatsu H, Orimo H, et al. Effect of an intermittent weekly dose of human parathyroid hormone (1-34) on osteoporosis: a randomized double-masked prospective study using three dose levels. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 1999;9(4):296–306.
19. Body J-J, Gaich GA, Scheele WH, Kulkarni PM, Miller PD, Peretz A, et al. A randomized double-blind trial to compare the efficacy of teriparatide [recombinant human parathyroid hormone (1-34)] with alendronate in postmenopausal women with osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002 Oct;87(10):4528–35.
20. Cosman F, Nieves J, Woelfert L, Formica C, Gordon S, Shen V, et al. Parathyroid hormone added to established hormone therapy: effects on vertebral fracture and maintenance of bone mass after parathyroid hormone withdrawal. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res*. 2001 May;16(5):925–31.
21. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med*. 2001 May 10;344(19):1434–41.

