



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.º 020-DETS-IETSI-2025
EFICACIA Y SEGURIDAD DE TERIPARATIDA PARA MUJERES
ADULTAS POSMENOPÁUSICAS CON OSTEOPOROSIS SEVERA
REFRACTARIA A BISFOSFONATOS**

Documento elaborado según Resolución N.º 000136-IETSI-ESSALUD-2025

**SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Y
OTRAS TECNOLOGÍAS SANITARIAS - SDEPFYOTS**

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS - DETS

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

SEGURO SOCIAL DE SALUD - ESSALUD

Junio, 2025



EQUIPO REDACTOR

1. Silvana Sam Zavala – gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. IETSI – EsSalud.
2. Lida Esther Hildebrandt Pinedo – subgerente (e), Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias, IETSI – EsSalud.
3. Jorge Emerson Chachaima Mar - profesional metodólogo que presta servicios especializados para el IETSI – EsSalud.
4. Jhonatan Ricardo Mejía Santiváñez - profesional metodólogo que presta servicios especializados para el IETSI – EsSalud.

CONSULTOR CLÍNICO

- Patricia Ramos Valencia - médico especialista en reumatología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins – EsSalud.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los miembros del equipo redactor y el consultor clínico manifiestan no tener conflictos de interés de tipo financiero respecto al medicamento evaluado.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – EsSalud.

CITACIÓN

IETSI - EsSalud. Eficacia y seguridad de teriparatida para mujeres adultas postmenopáusicas con osteoporosis severa refractaria a bifosfonatos Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 020-DETS-IETSI-2025. Lima. Perú: IETSI – EsSalud; 2025.

I. ANTECEDENTES

En el marco de la metodología *ad hoc* para evaluar solicitudes de tecnologías sanitarias, aprobada mediante Resolución de Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N.º 111-IETSI-ESSALUD-2021, y ampliada mediante Resolución N.º 000136-IETSI-ESSALUD-2025, se ha elaborado el presente dictamen sobre la evaluación de la eficacia y seguridad de teriparatida para pacientes adultas posmenopáusicas con osteoporosis severa y refractaria a bisfosfonatos

Así, siguiendo los procedimientos establecidos en la Directiva N.º 003-IETSI-ESSALUD-2016, la Dra. Patricia Ramos Valencia, especialista en reumatología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM), perteneciente a la Red Prestacional Rebagliati, envió al IETSI la solicitud de autorización de uso del producto farmacéutico teriparatida no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud. Según la información proporcionada por la especialista, esta tecnología forma parte del tratamiento para pacientes posmenopáusicas con osteoporosis severa y está recomendada en las guías de práctica clínica para esta patología. Además, mencionó que esta tecnología ofrecería a los pacientes beneficios como la reducción de fracturas vertebrales y no vertebrales, aumento de la densidad mineral ósea y mejoría en la calidad de vida.

Después de revisar el expediente de solicitud y con el propósito de elaborar la pregunta PICO, se llevó a cabo una reunión con la Dra. Patricia Ramos Valencia y el equipo técnico del IETSI. Durante la reunión se revisaron punto a punto cada elemento de la pregunta PICO solicitada. Como resultado, se definió y validó la siguiente pregunta PICO:

Tabla 1. Pregunta PICO validada con el especialista

Población	Pacientes mujeres adultas postmenopáusicas con osteoporosis severa* refractaria a bisfosfonatos [§] .
Intervención	Teriparatida [‡]
Comparador	Continuar con bifosfonatos [†]
Desenlaces	Riesgo de fractura Densidad mineral ósea Calidad de vida / dolor Seguridad

* Fractura vertebral de cadera y/o densidad mineral ósea con score T < -3.5.

§ La falla al tratamiento se consideró como dos o más fracturas por fragilidad durante el tratamiento

‡ Dosis recomendada de 20 microgramos por día por vía subcutánea, hasta un máximo de 24 meses según ficha técnica aprobada por DIGEMID.

† Los bifosfonatos disponibles en el contexto de EsSalud son el alendronato y el ácido zoledrónico.

II. ASPECTOS GENERALES

La osteoporosis es una enfermedad caracterizada por una disminución de la masa ósea y una alteración de la microarquitectura del hueso (Eastell et al., 2016). La prevalencia de osteoporosis varía según la población estudiada y los métodos de diagnóstico utilizados. Por ejemplo, la prevalencia de osteoporosis en Italia varía entre el 36.6% y el 57% en mujeres mayores de 50 años (Cipriani et al., 2018); mientras que en Brasil, la prevalencia reportada varía entre el 22% y el 33%, dependiendo de si se utilizan datos de densitometría ósea o el autorreporte (Marinho, Guerra, Drummond, Silva, & Soares, 2014). En Perú, no existen datos locales de la prevalencia o incidencia de osteoporosis en la población general; sin embargo, en cuanto a morbilidad se sabe que la osteoporosis y las fracturas patológicas generan 1,288 años de vida perdidos (AVP) y aproximadamente 44,593 años de vida vividos con discapacidad (AVD) (Ministerio de Salud, 2018).

La osteoporosis posmenopáusica es causada por la deficiencia de estrógenos propia de la etapa posmenopáusica. Esta disminución hormonal altera el proceso de remodelación ósea favoreciendo una mayor activación de los osteoclastos, un aumento en la resorción ósea, y provoca una pérdida acelerada de masa ósea. Otros efectos de la deficiencia de estrógeno son el aumento del estrés oxidativo y de citocinas proinflamatorias, que también promueven la apoptosis de los osteoblastos y la reducción de la masa ósea. El diagnóstico de osteoporosis según los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS) utiliza la densidad mineral ósea de cuello femoral (estándar de referencia), cadera total o columna lumbar L1-L4, y la desviación estándar del T-score evaluado en relación con la masa ósea máxima en mujeres jóvenes saludables. De esta forma, un T-score entre -2.5 y -1 se considera osteopenia, un T-score de -2.5 o menos es osteoporosis; y cuando el T-score es ≤ -2.5 pero adicionalmente el paciente presenta una o más fracturas por fragilidad se considera como osteoporosis severa.

La osteoporosis aumenta el riesgo de fracturas a nivel de la cadera, la columna vertebral y la muñeca, que pueden darse aun con traumatismos menores. Estas fracturas, denominadas “por fragilidad”, conllevan a que un 20% nunca vuelva a ser independiente (Dyer et al., 2016), y un aumento del riesgo de mortalidad en los dos primeros años después de las fracturas (Bliuc, Nguyen, Nguyen, Eisman, & Center, 2013). El costo económico que representan estas fracturas es elevado, con un gasto anual de 17 mil millones de dólares en los Estados Unidos en 2005 y 37 mil millones de euros en Europa (Hernlund et al., 2013).

El tratamiento farmacológico de la osteoporosis inicia cuando el riesgo individual sobrepasa los límites establecidos del riesgo de fractura, que puede ser evaluado con la herramienta FRAX® (Fracture Risk Assessment Tool)¹ (Camacho et al., 2020; Eastell et al., 2016; Qaseem et al., 2023). Inicialmente, el tratamiento se inicia con cambios en el estilo de vida (ejercicio con carga, ingesta adecuada de calcio y vitamina D) y se pueden administrar fármacos, dependiendo del perfil clínico de cada paciente.

¹ Instrumento desarrollado por la Organización Mundial de la Salud que estima el riesgo de fractura durante los próximos 10 años en personas entre 40 y 90 años de edad, combinando factores de riesgo clínicos con o sin la inclusión de la densidad ósea.

En el contexto de EsSalud, las principales opciones disponibles para el tratamiento de la osteoporosis son los bifosfonatos, una familia de medicamentos que disminuyen la reabsorción ósea y la apoptosis de los osteoclastos. En el Petitorio Farmacológico de EsSalud se encuentran disponibles el alendronato y el ácido zoledrónico. Alendronato es administrado por vía oral, mientras que el ácido zoledrónico es administrado por vía intravenosa. Este último medicamento puede utilizarse para osteoporosis cuando exista una contraindicación debido a esofagitis por bifosfonatos orales, acorde al Dictamen Preliminar N° 016-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018 (IETSI-EsSalud, 2018). Estos medicamentos reducen el riesgo de desarrollar fracturas de cadera hasta en un 50%, y de fractura vertebral hasta el 70% cuando son usados en primera línea contra la osteoporosis (Stevenson et al., 2005). Sin embargo, suelen tener eventos adversos gastrointestinales que pueden ser leves (como esofagitis, dispepsia y úlceras gástricas), que limitan la adherencia de los pacientes (Shoback et al., 2020).

La falla del tratamiento en osteoporosis suele definirse como una o dos fracturas durante el tratamiento a pesar de una adecuada adherencia (Camacho et al., 2020; Diez-Perez et al., 2012; Shoback et al., 2020). Teniendo en cuenta esta definición, según datos provenientes de Dinamarca, la incidencia de dos fracturas durante el tratamiento con bifosfonatos en adultos con adecuada adherencia fue de aproximadamente 2.4 casos por cada 100,000 personas-año, mientras que la incidencia general fue de 25.5 casos por cada 100,000 personas-año (Hawley et al., 2016).

Teriparatida es un análogo recombinante de la hormona paratiroidea con efecto anabólico, que conlleva a la formación de hueso (Blick, Dhillon, & Keam, 2008). Su mecanismo de acción es la estimulación de la función de los osteoblastos y el remodelamiento óseo, aumentando la masa ósea y la resistencia del hueso a fracturas (Blick et al., 2008). Teriparatida está indicado únicamente para su uso en adultos y está contraindicado en pacientes que hayan recibido radioterapia, enfermedad de Paget y pacientes con metástasis óseas o antecedentes de neoplasias esqueléticas (Food and Drug Administration, 2024).

Teriparatida fue aprobada por la Agencia de Drogas y Alimentos de Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés) para el tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas con alto riesgo de fracturas en el año 2002. Además, la EMA (Agencia Europea de Medicamentos, por sus siglas en inglés) aprobó el uso de teriparatida para el tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas y hombres con riesgo incrementado de fractura, así como en osteoporosis asociada al uso prolongado de glucocorticoides sistémicos en mujeres y hombres con riesgo elevado de fractura.

Actualmente, teriparatida cuenta con registro sanitario vigente (BE00438) en Perú otorgado por la Dirección General de Medicamentos (DIGEMID) bajo el nombre comercial FORTEO®, comercializado por TECNOFARMA S.A. (Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas, 2023). El medicamento es distribuido en forma de dispositivo inyector prellenado que contiene 2.4 ml de solución con una concentración de 250 µg/mL, que deben almacenarse a una temperatura entre 2 y 8 °C. Cada dispositivo prellenado proporciona 28 dosis, con 20 microgramos de teriparatida en 80 microlitros de solución por dosis (Food and

Drug Administration, 2024). La administración de teriparatida se realiza mediante inyección subcutánea diaria en el muslo o la región abdominal; sin embargo, el producto no incluye agujas de inyección, por lo que se deben adquirir por separado.

Tabla 2. Registro sanitario de Teriparatida en la Dirección General de Medicamentos (DIGEMID)

Nombre	Registro Sanitario	Titular	Presentación	Condición de Venta	Costo Unitario (PEN)**	Costo anual por paciente (PEN)**
FORTEO 250 µg/mL	BE00438*	TECNOFARMA S.A.	SOLUCION INYECTABLE	Con receta médica	1450.22	18,852.86
* Registro sanitario encontrados en la página web de Consulta de Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos. **Precio obtenido del sistema SAP-EsSalud. Se consideró que cada año se utilizarían 13 unidades del medicamento por paciente.						

En EsSalud, las pacientes adultas posmenopáusicas con osteoporosis severa que tienen una falla al tratamiento con los bifosfonatos disponibles (el alendronato y el ácido zoledrónico) continúan con el tratamiento farmacológico con los mismos bifosfonatos. Acorde a lo planteado por la solicitud, existen otras alternativas de tratamiento antiosteoporótico como teriparatida que según la médico especialista podría ofrecer mejores resultados en la reducción del riesgo de fracturas vertebrales y no vertebrales.

Por estos motivos, el objetivo de este documento fue evaluar la mejor evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de teriparatida en pacientes mujeres adultas posmenopáusicas con osteoporosis severa refractaria a bisfosfonatos.

III. METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda sistemática con el objetivo de identificar la mejor evidencia científica sobre la eficacia y seguridad de teriparatida en la población objetivo de la presente evaluación. La búsqueda se realizó en las bases de datos bibliográficas de PubMed, Cochrane Library y LILACS. Además, se realizó una búsqueda manual dentro de las páginas web pertinentes a grupos que realizan evaluaciones de tecnologías sanitarias y guías de la práctica clínica (GPC) incluyendo el National Institute for Health and Care Excellence (NICE), la Canada's Drug Agency (CDA-AMC), el Scottish Medicines Consortium (SMC), la Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), la International Database of GRADE Guidelines, la International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA), el Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG), la Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), el National Health and Medical Research Council (NHMRC), la Trip Database, la Guidelines International Network (G-I-N), la Haute Autorité de Santé (HAS), el Institute for Clinical and Economic Review, la Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), la Canadian Medical Association (CMA), las American College of Physicians Clinical Practice Guidelines, el Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC), la Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA), el Instituto de Evaluación Tecnológica en

Salud (IETS), el Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS), la Organización Mundial de la Salud (OMS), el Ministerio de Salud del Perú (MINSA), el repositorio institucional de la DIGEMID y en la página web de registros de ensayos clínicos (www.clinicaltrials.gov).

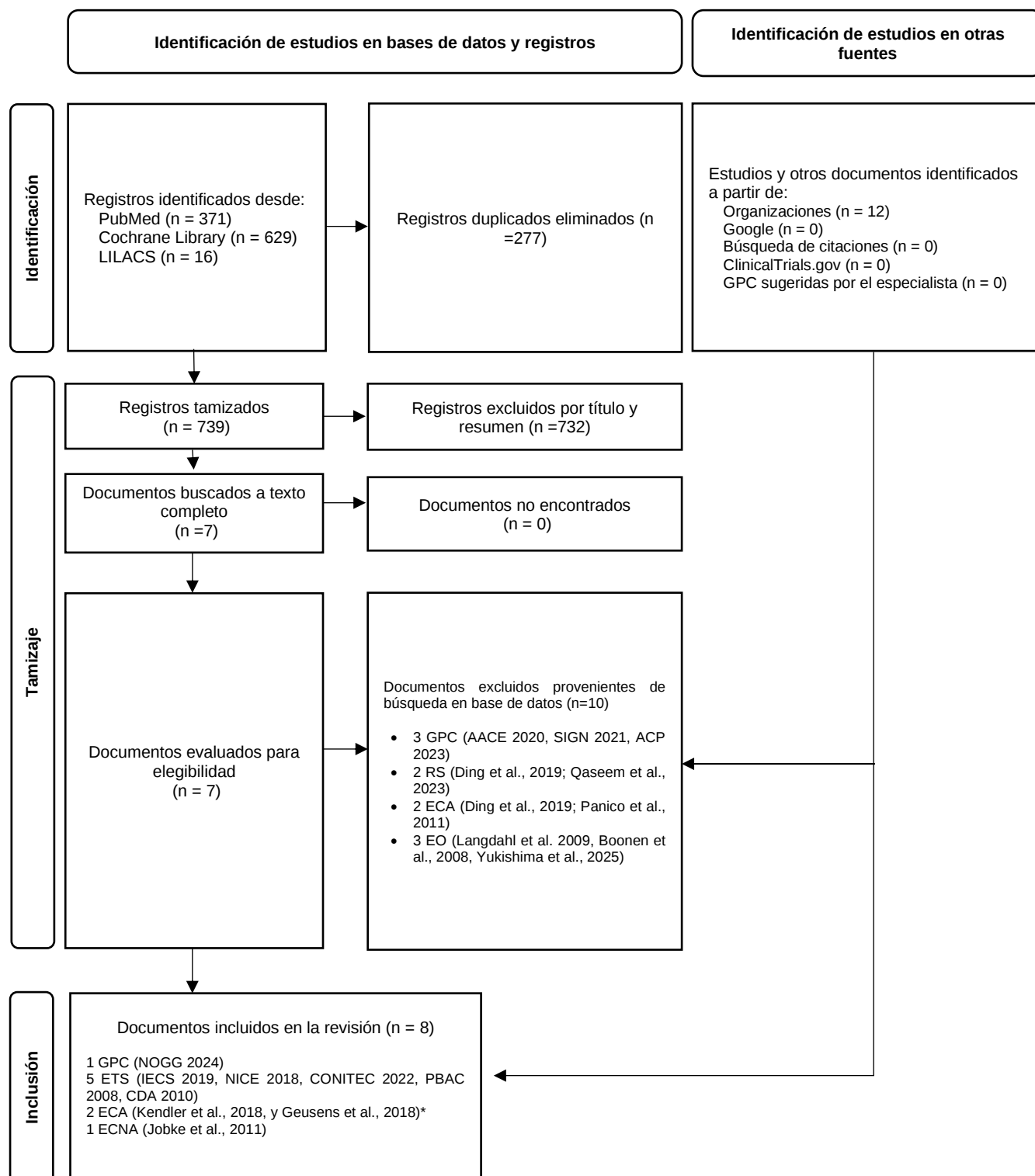
La búsqueda de literatura incluyó guías de práctica clínica (GPC) que brinden recomendaciones concernientes a la pregunta PICO en evaluación, evaluaciones de tecnología sanitaria (ETS) que evalúen preguntas similares a la del presente dictamen, revisiones sistemáticas (RS) con metaanálisis (MA) y ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de fase III, que abordaron la pregunta PICO del presente dictamen. En caso no se encontró ECA que respondan directamente a la pregunta PICO, se incluyó estudios observacionales comparativos. Finalmente, de persistir la ausencia de estudios observacionales comparativos, se incluyeron ensayos clínicos no aleatorizados (ECNA) que aborden la población e intervención de la pregunta PICO planteada. Se excluyeron reportes de caso, pósteres o resumen de congresos, revisiones narrativas, y publicaciones de consensos de expertos.

Luego de obtener los resultados de búsqueda en las bases de datos, dos evaluadores de manera independiente realizaron la selección por título y resumen de los registros en el aplicativo web Rayyan (Ouzzani, Hammady, Fedorowicz, & Elmagarmid, 2016). En caso hubo algún conflicto, se llegó a un acuerdo entre los dos evaluadores para determinar si el estudio debe ser incluido. En la siguiente fase, uno de los evaluadores revisó el texto completo de los registros incluidos en la primera fase y realizó la selección final de los estudios. Los términos utilizados, las estrategias de búsqueda y los resultados obtenidos en las diferentes bases de datos se presentan en el Material suplementario. El proceso de selección de la evidencia incluida en el presente dictamen se muestra en la Figura 1 de la sección de resultados.

Para el análisis crítico de los documentos incluidos se utilizaron los dominios 3 y 6 del *Appraisal of Guidelines Research & Evaluation II* (AGREE-II) para las GPC, la herramienta A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews 2 (AMSTAR 2) para las RS, la herramienta Risk of Bias 1 (RoB 1) de Cochrane para los ECA, y la herramienta Newcastle Ottawa Scale (NOS) para estudios observacionales en caso correspondan. Además, se evaluaron las principales limitaciones metodológicas de cada uno de los documentos, así como de su aplicabilidad para el contexto de EsSalud.

IV. RESULTADOS

Figura 1. Flujograma de selección de bibliografía encontrada



*El ECA VERO fue reportado en dos documentos. GPC: guía de práctica clínica; ECA: ensayo clínico aleatorizado controlado; ECNA: Ensayo Clínico No Aleatorizado; LILACS: Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud; BRISA: Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas; ETS: evaluación de tecnología sanitaria; NOGG: Grupo Nacional de Guías de Osteoporosis de Reino Unido; IECS: Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria; NICE: *National Institute for Health and Care Excellence*; CONITEC: Comité Nacional de Incorporación de Tecnologías; PBAC: *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*; CDA: *Canadian Drug Agency*. Flujograma adaptado de: Page MJ. et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021;372:n71

Tras la búsqueda bibliográfica realizada hasta enero de 2025, se incluyó una GPC elaborada por el Grupo Nacional de Guías de Osteoporosis de Reino Unido (NOGG, por sus siglas en inglés), seis ETS elaboradas por el Instituto Nacional para la Excelencia en Salud y Atención (NICE, por sus siglas en inglés) (National Institute for Health and Care Excellence, 2018), el Comité Nacional de Incorporación de Tecnologías (CONITEC, por sus siglas en portugués) (CONITEC, 2022), la Agencia de Medicamentos de Canadá (CDA-AMC, por sus siglas en inglés) (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, 2010), el Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) (Salvi et al., 2019) y el Comité Asesor de Beneficios Farmacéuticos de Australia (PBAC, por sus siglas en inglés). En cuanto a ensayos clínicos, se incluyó el ECA VERO (Kendler et al., 2018) y la publicación correspondiente al análisis por subgrupos de dicho estudio (Geusens et al., 2018). Debido a que el ECA VERO no respondía directamente la pregunta PICO, se decidió incluir el ECNA de Jobke et al. que evaluó la población específica y la intervención de la pregunta PICO del presente dictamen (Jobke et al., 2011).

V. ANÁLISIS DE LA EVIDENCIA

La GPC realizada por el NOGG recomienda considerar a teriparatida como opción de tratamiento de segunda línea en mujeres posmenopáusicas y hombres de 50 años o más que sean intolerantes al tratamiento con bisfosfonatos, especialmente en aquellas con fracturas vertebrales (recomendación condicional ²). Esta GPC menciona que cuando las pacientes mujeres cambian de bisfosfonatos orales a teriparatida, el aumento de la densidad mineral ósea (DMO) en columna y cadera es menor en comparación a su uso en personas sin tratamiento previo (Nivel de Evidencia IIB)³.

Al evaluarse con la herramienta AGREE II, la GPC elaborada por la NOGG presenta limitaciones metodológicas importantes que deben considerarse al interpretar sus recomendaciones emitidas. En primer lugar, la guía no detalla ni menciona el proceso de búsqueda sistemática ni los criterios de selección de la evidencia utilizada para formular las recomendaciones. Esta omisión impide que se pueda replicar el proceso que llevó a la selección de la evidencia que soporta cada recomendación, y disminuye la posibilidad de que el cuerpo de evidencia considerado haya incluido la mejor evidencia disponible. En segundo lugar, no hay una relación clara entre la evidencia presentada por la GPC y la recomendación emitida ni tampoco se mencionan los métodos y criterios utilizados para formular la recomendación, ni se describe la metodología empleada para evaluar el balance entre beneficios y daños. Esta falta de transparencia dificulta la evaluación de la metodología y el razonamiento con el que se formularon dichas recomendaciones; lo que cobra mayor importancia al considerar que la mayoría de los estudios citados por la GPC NOGG evaluaron teriparatida en la primera línea de tratamiento. Adicionalmente, el 36.8% (7/19) de los miembros del panel declararon conflictos de interés financieros con la industria farmacéutica. Si bien ninguno reportó un conflicto específico con la empresa fabricante de

² Según lo mencionado en la GPC de la NOGG: “Una recomendación condicional se aplica cuando el profesional de la salud evalúa la evidencia dentro del contexto sanitario y social más amplio y dialoga con el paciente sobre las opciones disponibles, teniendo en cuenta los valores y las preferencias del paciente; o cuando la documentación de la discusión sobre los beneficios y los riesgos de una intervención es el indicador de calidad, más que la decisión tomada en sí misma.”

³ Nivel de evidencia que incluye estudios realizados en una población inadecuada o que carecen de un grupo control interno.

teriparatida, es importante considerar que dichos conflictos podrían influenciar las recomendaciones de la GPC.

La ETS realizada por NICE recomienda teriparatida como una opción de tratamiento para prevenir las fracturas osteoporóticas en mujeres posmenopáusicas que cumplan las siguientes dos condiciones: i) no pueden tomar alendronato o risedronato, ya sea por una contraindicación, por intolerancia o por una respuesta insatisfactoria a estos medicamentos; ii) edad mayor de 65 años con un T-score de -4.0 DE o menor o un T-score de -3.5 DE o inferior que hayan sufrido más de dos fracturas o entre 55 y 64 años con un T-score de -4.0 DE o menor y han tenido más de dos fracturas. Para la evaluación de la eficacia y seguridad de teriparatida, NICE analizó tres ECA en mujeres posmenopáusicas y una RS. Entre los ECA, un ensayo comparó teriparatida con alendronato en mujeres con osteoporosis (sin considerar específicamente a aquellas con fracturas previas). Los otros dos ECA fueron controlados con placebo, el que tuvo el mayor tamaño de muestra fue realizado en participantes con osteoporosis severa, mientras que el ECA con menor muestra evaluó participantes con osteoporosis establecida o que tuvieran osteoporosis y hayan recibido terapia de remplazo hormonal durante al menos dos años.

Según NICE, el ECA de mayor tamaño de muestra encontró que la administración de teriparatida (20 µg por día) a mujeres con osteoporosis establecida redujo el riesgo de fracturas vertebrales (RR: 0.35; IC95%: 0.22 a 0.55) y de fracturas no vertebrales agrupadas (RR: 0.65; IC95%: 0.43 a 0.98) en comparación con placebo. Cuando se analizaron por separado las fracturas vertebrales, los datos no demostraron que teriparatida prevenga fracturas de cadera (RR: 0.50; IC95%: 0.09 a 2.73), fracturas de muñeca (RR: 0.54; IC95%: 0.22 a 1.35), ni fracturas de húmero (RR: 0.80, IC95%: 0.22 a 2.98) en comparación con el placebo. El ECA que comparó teriparatida con alendronato utilizó una dosis de teriparatida de 40 µg/día, que es el doble de la dosis aprobada en el mercado (Body et al., 2002). En este estudio no se hallaron diferencias significativas en la incidencia de fracturas no vertebrales entre ambos tratamientos (RR: 0.30; IC95%: 0.09 a 1.05), y no se reportaron datos sobre fracturas vertebrales. No obstante, se observó una menor frecuencia de dolor de espalda en el grupo tratado con teriparatida (6% frente a 19%; $p = 0.012$). El tercer ECA incluyó mujeres adultas con osteoporosis posmenopáusica primaria que habían recibido terapia de reemplazo hormonal durante al menos un año, con osteoporosis primaria. Este ECA comparó la adición de teriparatida (dosis de 25 µg por vía subcutánea diario) a la terapia de reemplazo hormonal frente a la terapia hormonal de reemplazo con placebo (Cosman et al., 2001). Los resultados de este estudio mostraron una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.02$) en la incidencia de fracturas vertebrales. En cuanto a los eventos adversos, uno de los ECA controlados con placebo reportó una mayor incidencia de náuseas con teriparatida y mayor incidencia de molestias en el sitio de inyección (Neer et al., 2001). NICE también estimó una adherencia a teriparatida entre 70 a 83% (Body et al., 2002; Cosman et al., 2001; Neer et al., 2001).

El análisis de costo-efectividad realizado por NICE para teriparatida como tratamiento de segunda línea mostró que su uso podría ser costo-efectivo para el sistema de salud del Reino Unido bajo ciertos umbrales específicos de T-score para ciertos grupos etarios y

factores de riesgo clínicos. El tratamiento con teriparatida tuvo un índice de costo-efectividad incremental (ICER, por sus siglas en inglés) inferior a GBP 30,000 (umbral de costo-efectividad para el Reino Unido equivalente a PEN 145,491)⁴ por año de vida ajustado por calidad (QALY, por sus siglas en inglés) ganado cuando se aplica a pacientes con T-scores que oscilan entre -3.5 y -5.0. Este resultado varió según la edad y el número de factores de riesgo clínicos independientes para fractura. Los T-scores requeridos para que teriparatida sea costo-efectiva fueron progresivamente menores con el aumento de la edad y el número de factores de riesgo. Sin embargo, NICE mencionó que el costo por QALY solo cae por debajo de GBP 30,000 cuando se asumió que existe un beneficio de teriparatida sobre las fracturas de cadera (RR 0.50, IC95%: 0.09 a 2.73) y que las mujeres entre los 70 y 80 años tienen un alto riesgo de fractura.

La ETS de la *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC) aprobó la inclusión de teriparatida en el *Pharmaceutical Benefits Scheme* (PBS)⁵ de Australia basándose en la combinación de una necesidad clínica significativa, un potencial beneficio terapéutico en pacientes con fracturas persistentes y una reducción en el precio negociado. Sin embargo, aunque se reconoció su valor en un subgrupo específico de pacientes con osteoporosis severa, el alto costo y la falta de evidencia concluyente sobre su superioridad frente a los antirresortivos convencionales limitaron que los criterios de uso estén restringidos en el sistema de salud australiano. Por este motivo, para ser elegibles para el tratamiento de teriparatida con financiamiento del PBS, los pacientes deben presentar osteoporosis severa con un alto riesgo de fractura, definido por la presencia de al menos dos fracturas previas y un T-score ≤ -3.0 en mujeres posmenopáusicas. Además, la PBAC considera teriparatida solo si el paciente ha sufrido al menos una nueva fractura tras 12 meses de tratamiento continuo con un antirresortivo o si estos fármacos están contraindicados o causan una intolerancia severa que obligará a su suspensión permanente en el paciente.

Para evaluar la eficacia de teriparatida, la PBAC revisó el ensayo GHAC, que mostró que teriparatida reducía el riesgo de fracturas vertebrales en un 65% en comparación con el placebo (RR: 0.35, IC95%: 0.22 a 0.55). También, la PBAC revisó el ensayo FIT-VFA, que evidenció que el alendronato (un bifosfonato) reducía el riesgo de fractura vertebral en un 47% en comparación con el placebo (RR: 0.53, IC95%: 0.41 a 0.69). Sin embargo, el análisis indirecto de ambos estudios previamente descritos (GHAC y FIT-VFA) que comparó teriparatida y alendronato realizado por la PBAC no encontró diferencias estadísticamente significativas en fracturas vertebrales entre ambos medicamentos (RR: 0.66, IC95%: 0.30 a 1.12, $p=0.121$).

Desde el punto de vista económico, se realizó un análisis de costo-utilidad comparando teriparatida con alendronato. En el análisis base, se estimó que el costo incremental por QALY sería menor a AUD 15,000 (equivalente a PEN 35,100)⁶, sugiriendo una relación de costo-efectividad favorable para el contexto australiano. Sin embargo, al asumir que solo el

⁴ Tasa de cambio del 09 de junio: GBD 1 = PEN 4.92. Este tipo de cambio se utiliza para todas las conversiones de GBD a PEN en el documento.

⁵ Programa público que financia medicamentos en Australia

⁶ Tasa de cambio del 09 de junio: AUD 1 = PEN 2.34. Este tipo de cambio se utiliza para todas las conversiones de AUD a PEN en el documento.

30% de las fracturas vertebrales causan disutilidad, el ICER aumentó significativamente y se encontró entre AUD 45,000 y AUD 75,000 por QALY (equivalente a PEN 105,300 a 175,500 por QALY)⁶. A pesar de este resultado, la PBAC concluyó que la teriparatida podría ser costo-efectiva en pacientes con osteoporosis severa que continúan fracturándose a pesar del tratamiento con antirresortivos. La evaluación del impacto presupuestario estimó que la inclusión de teriparatida en el PBS tendría un costo menor a AUD 10 millones por año (equivalente a aproximadamente PEN 23.4 millones)⁶, con una población objetivo de menos de 10,000 pacientes anuales. No obstante, en la evaluación se advirtió que estas proyecciones eran inciertas y que el impacto financiero real podría ser mayor.

La ETS de CONITEC evaluó la incorporación de teriparatida en el Sistema Único de Salud (SUS)⁷ de Brasil para pacientes con osteoporosis grave y falla terapéutica a los medicamentos actualmente disponibles en el sistema de salud pública (que incluyen bifosfonatos como alendronato, risedronato y raloxifeno). Este informe incluyó cuatro estudios que evaluaron teriparatida con los medicamentos disponibles en el SUS. Los resultados de la evaluación clínica mostraron que teriparatida redujo en 54% el riesgo de fracturas vertebrales (RR: 0.46; 0.36 a 0.59, I²: 0%), pero no redujo el riesgo de las fracturas no vertebrales (RR: 0.79; IC95%: 0.08 a 7.51, I²: 0%) en comparación con risedronato (un bifosfonato). La certeza de la evidencia fue baja para ambos desenlaces. Por otro lado, al comparar teriparatida y alendronato, los resultados fueron inconclusos debido a la muy baja certeza de la evidencia. En términos de DMO de cuello femoral, teriparatida mostró una mejora en la DMO respecto alendronato (diferencia de medias [DM]: 3.21%; IC95%: 2.83 a 3.59) y risedronato (diferencia de medias [DM]: 1.34%; IC95%: 0.08 a 2.60), con una certeza de evidencia moderada y baja, respectivamente. No obstante, cuando se evaluaron los eventos adversos graves y no graves, se encontró que teriparatida no aumentó significativamente el riesgo en comparación con risedronato (RR: 1.33; IC95%: 0.57 a 3.09), con una certeza de evidencia alta.

El análisis de costo-efectividad de CONITEC comparó teriparatida, alendronato y risedronato en mujeres con una edad promedio de 70 años, con antecedentes de fracturas y con falla terapéutica a los tratamientos disponibles del SUS (que incluye alendronato, pamidronato, raloxifeno y risedronato). Se utilizó un modelo de Markov con un horizonte temporal de 10 años, considerando un período de persistencia del efecto postratamiento por 10 años. Los resultados comparativos entre teriparatida y alendronato mostraron que teriparatida genera costos incrementales de BRL 46,334 por paciente (equivalente a PEN 30,117)⁸, con beneficios limitados (0.068 fracturas evitadas, -0.039 QALY ganados) y un ICER elevado (BRL 676,608 por fractura evitada, equivalente a PEN 439,795)⁸. CONITEC no calculó ni reportó un ICER por QALY ganado en la comparación de alendronato con teriparatida debido a que la cantidad de QALYs ganados con teriparatida fue negativa con un costo mayor. De forma similar, los resultados comparativos entre teriparatida y risedronato mostraron que teriparatida generó costos incrementales de BRL 45,830 por paciente comparado con risedronato, con beneficios marginales (0.068 fracturas evitadas, 0.000 QALY ganados) y

⁷ Sistema público de salud de Brasil

⁸ Tasa de cambio del 09 de junio: BRL 1 = PEN 0.65. Este tipo de cambio se utiliza para todas las conversiones de BRL a PEN en el documento.

ICER elevados (BRL 675,822 por fractura evitada y BRL 1,614,172 por QALY, equivalentes a PEN 439,284 por fractura evitada y PEN 1,048,712 por QALY)⁸.

Con estos resultados, la evaluación económica concluyó que teriparatida no fue costo-efectivo en comparación con los tratamientos convencionales en el contexto del SUS. El impacto presupuestario de la incorporación de teriparatida desde una perspectiva del SUS con un horizonte temporal de 5 años fue estimado en BRL 978.3 millones en cinco años (equivalente a aproximadamente PEN 639 millones)⁸, considerando la elegibilidad de aproximadamente 15,000 pacientes por año. En su análisis de sensibilidad, la variación del impacto osciló entre BRL 808 millones y BRL 1.1 mil millones (equivalente a aproximadamente PEN 528 a 719 millones)⁸ dependiendo de la prevalencia de osteoporosis y la tasa de adopción del tratamiento. Se identificó que la adición de teriparatida elevaría significativamente el gasto sanitario, incluso en escenarios donde se incluyeron otros medicamentos disponibles.

Con los resultados descritos anteriormente, CONITEC emitió una recomendación desfavorable para la incorporación de teriparatida, fundamentada en la incertidumbre sobre su beneficio clínico en pacientes con osteoporosis grave y falla terapéutica, así como en el alto costo asociado a su tratamiento. Sin embargo, tras un período de consulta pública, se recibieron las contribuciones del público y sociedades científicas que resaltaron los beneficios clínicos de las tecnologías evaluadas, así como la importancia de disponer de estas alternativas terapéuticas en el SUS, contribuciones en cuanto a la evaluación económica y la evidencia incluida. Entre las contribuciones a la evaluación económica, la empresa Eli Lilly do Brasil (fabricante de teriparatida) ofreció un descuento del 48.32% sobre el precio utilizado por CONITEC para los análisis económicos. Este descuento propuesto redujo el costo a BRL 1097.84 (equivalente a PEN 714.59)⁸ frente al precio original de BRL 2124.31.

Ante esta propuesta, se realizó un análisis de sensibilidad para evaluar el impacto presupuestario. El impacto presupuestario acumulado en cinco años se redujo de BRL 9,782,640.78 a BRL 1,090,064.06 (equivalente a PEN 710,066,98.18)⁸ al considerar únicamente los costos de adquisición. En el análisis de costo-efectividad con dicho descuento, se evidenció que al compararlo con alendronato, teriparatida generó costos incrementales de BRL 235.98 por paciente, con beneficios limitados (0.056 fracturas evitadas, 0.114 QALY ganados y 0.117 años de vida ganados) y con ICER más favorables (BRL 421,263 por fractura, BRL 207,392 por QALY y BRL 201,823 por año de vida ganado; equivalentes a PEN 273,821 por fractura, PEN 134,804 por fractura y PEN 131,184 por QALY)⁸. En la comparación con risedronato, teriparatida generó costos incrementales de BRL 233.66 por paciente, con beneficios limitados (0.054 fracturas evitadas, 0.111 QALY ganados y 0.117 años de vida ganados) y con ICER más favorables (BRL 435,562 por fractura, BRL 210,354 por QALY y BRL 199,920 por año de vida ganado; equivalente a PEN 283,115 por fractura, PEN 136,730 por QALY y PEN 129,948 por año de vida ganado)⁸. Aún con estos nuevos resultados, la evaluación económica determinó que teriparatida no es costo-efectiva en comparación con los tratamientos disponibles en el SUS.

Los principales aportes dados en la consulta pública sobre teriparatida fueron tanto de pacientes y profesionales de salud que resaltaron: la importancia del acceso al tratamiento; los beneficios clínicos y en la calidad de vida; y el menor riesgo de efectos adversos. Por lo mencionado en párrafos anteriores y después de los beneficios mencionados en la consulta pública, CONITEC decidió aprobar la incorporación de teriparatida al SUS para pacientes con osteoporosis grave y falla terapéutica. Sin embargo, es importante comentar que posteriormente, debido a que la empresa presentó una propuesta comercial con precios mayores a los que se había propuesto inicialmente, el Departamento de Asistencia Farmacéutica y Suministros Estratégicos del Ministerio de Salud solicitó que CONITEC procediera con la reevaluación de teriparatida. En un nuevo análisis de costo-minimización se comparó teriparatida con romosozumab, otro medicamento utilizado en el tratamiento de la osteoporosis severa. Finalmente, en dicho documento se decidió excluir a teriparatida del SUS.

La ETS realizada por CDA-AMC recomendó no incluir teriparatida en la lista de medicamentos financiados públicamente para su uso en mujeres con osteoporosis severa con tratamiento antirresortivo previo (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, 2010). Los principales argumentos para esta decisión incluyeron su alto costo en comparación con otras terapias, y porque no se identificaron ECA que cumplieran con la pregunta que el comité evaluador propuso para evaluar teriparatida en mujeres previamente tratadas con terapias antirresortivas.

La CDA-AMC evaluó el estudio GHCS, un ECA doble ciego, que durante 24 semanas comparó la eficacia y los eventos adversos de tres dosis de teriparatida (10 µg, 20 µg o 40 µg diarios) con placebo en mujeres japonesas posmenopáusicas con alto riesgo de fractura (Miyauchi et al., 2010). En este estudio, los participantes tratados con teriparatida (20 µg) presentaron un incremento del 6.4% en la DMO de la columna lumbar, frente al 0.7% en el grupo placebo ($p < 0.001$); y también para la DMO de cadera (1.9% versus 0.2%), pero no se reportó la significancia estadística del cambio de DMO de cadera (Miyauchi et al., 2010). En cuanto a la seguridad, el informe menciona que hubo solo una "pequeña proporción" (sin especificar el valor numérico) de participantes que tuvieron eventos adversos serios o discontinuaron el tratamiento debido a eventos adversos en el brazo intervención y el brazo placebo, que no fue estadísticamente significativa. Esta evaluación también consideró estudios observacionales como EUROFORS y EFOS (Blumsohn et al., 2011; Karras et al., 2012), que reportaron resultados adicionales positivos en cuanto a la DMO; aunque ambos presentaron limitaciones metodológicas importantes como la ausencia de un grupo comparador y altas tasas de abandono, disminuyendo la certeza de la evidencia y dificultando su interpretación de los datos.

La evaluación económica realizada por la CDA-AMC encontró que el costo de un tratamiento de 18 meses de teriparatida en Canadá es de CAD 15,688 (equivalente a PEN 41,499)⁹, lo que equivale entre 15 a 40 veces el costo del tratamiento con bisfosfonatos. Los análisis de costo-utilidad utilizando un modelamiento de Markov concluyeron que, comparado con

⁹ Tasa de cambio del 09 de junio: CAD 1 = PEN 2.65. Este tipo de cambio se utiliza para todas las conversiones de CAD a PEN en el documento.

alternativas como alendronato o risedronato, teriparatida no puede ser considerada costo-efectiva para el contexto canadiense.

El Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) de Argentina elaboró un informe de respuesta rápida concluyendo que teriparatida presentó un impacto positivo en la reducción del riesgo de fracturas vertebrales con evidencia de calidad moderada. No se encontraron estudios de costo-efectividad e impacto presupuestario realizados en Argentina en pacientes posmenopáusicas con osteoporosis y con alto riesgo de fractura (Salvi et al., 2019). El IECS recomienda que la decisión de su cobertura tenga en cuenta otros factores (carga de enfermedad, equidad, intervenciones preventivas, requerimientos organizacionales, aspectos socioculturales).

El IECS analizó dos ECA (cuyos resultados fueron publicados en 3 artículos) y dos RS con MA (Díez-Pérez et al., 2019; Murad et al., 2012) para evaluar la eficacia y seguridad de teriparatida. Según el informe de IECS, evidencia de alta certeza indicó que teriparatida, en comparación con risedronato, reduce significativamente el riesgo de fractura vertebral en pacientes posmenopáusicas con osteoporosis y alto riesgo de fractura. Mientras que, evidencia de certeza moderada sugiere que, en pacientes con osteoporosis refractaria a al menos un bifosfonato, teriparatida podría asociarse con un menor riesgo de fracturas vertebrales y no vertebrales en comparación con bifosfonatos o denosumab. El mayor beneficio de teriparatida se observó en pacientes altamente seleccionados, con muy alto riesgo de fractura o con antecedentes de fracturas previas, un T-score < -3.5 y fracaso a dos líneas previas de tratamiento con bifosfonatos.

El informe de IECS menciona que existe un consenso parcial entre las GPC revisadas al recomendar su uso en pacientes con osteoporosis y muy alto riesgo de fractura, principalmente vertebrales, que han fallado o no toleran los bifosfonatos. La mayoría de las políticas de cobertura analizadas por el IECS cubren teriparatida para pacientes con osteoporosis grave y alto riesgo de fractura, especialmente en aquellos de edad avanzada con fracturas osteoporóticas previas, uso crónico de glucocorticoides y un T-score inferior a -3. Por otro lado, el IECS no encontró estudios de costo-efectividad en Argentina de teriparatida. En contraste, el IECS mencionó que otras evaluaciones económicas realizadas en Europa y Brasil sugieren que teriparatida podría ser costo-efectiva en pacientes muy seleccionados con osteoporosis grave y alto riesgo de fractura que han fracasado en una terapia previa con bifosfonatos.

Se decidió seleccionar el ECA "*VERtebral fracture treatment comparisons in Osteoporotic women*" (VERO) por incluir una comparación entre teriparatida con un bifosfonato, la inclusión de participantes que han utilizado previamente bifosfonatos (52.8%) y la evaluación de desenlaces clínicos (Geusens et al., 2018; Kendler et al., 2018).

El estudio VERO fue un ECA de fase 4, doble ciego, aleatorizado que comparó la eficacia antifractura de teriparatida frente a risedronato durante 24 meses en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis severa y fracturas vertebrales preexistentes. En este estudio se incluyeron mujeres posmenopáusicas mayores de 45 años con una densidad

ósea con T-score menor o igual a -1.5 en columna lumbar, cadera total o cuello femoral; al menos dos fracturas vertebrales moderadas (reducción entre 26 a 40% en altura) o una fractura vertebral severa (mayor del 40% de reducción en altura) según la evaluación visual cualitativa semicuantitativa. Se excluyeron participantes que tuvieran enfermedades esqueléticas que no fueran osteoporosis, tumores malignos en los últimos 5 años, osteonecrosis de la mandíbula, fracturas femorales subtrocantéricas atípicas, insuficiencia hepática grave, depuración de creatinina <30 mL/min. Aunque se permitió la inclusión de pacientes que estuvieran recibiendo terapia contra la osteoporosis, el medicamento debía ser discontinuado en la primera visita, pero se excluyeron a pacientes que hayan recibido: ácido zoledrónico vía intravenosa 12 meses antes del tamizaje, ibandronato o pamidronato vía intravenosa 3 meses antes del tamizaje, denosumab 6 meses antes del tamizaje, y a cualquier paciente que haya recibido hormona paratiroidea, teriparatida previa o fluoruro a dosis terapéuticas.

Las participantes fueron asignadas aleatoriamente en un ratio de 1:1 a recibir teriparatida 20 µg/día administrado vía subcutánea y placebo administrado de forma semanal vía oral en el brazo intervención, o risedronato 35 mg/semana administrado vía oral y placebo administrado vía subcutánea diario en el brazo comparador. Como desenlace primario del estudio VERO se evaluó el porcentaje de pacientes con al menos una nueva fractura vertebral¹⁰ durante el período de estudio de 24 meses. Entre los desenlaces secundarios se evaluaron fracturas vertebrales nuevas, fracturas vertebrales nuevas o empeoradas, fracturas clínicas combinadas (que incluyó fracturas vertebrales y no vertebrales sintomáticas), fracturas no vertebrales por fragilidad¹¹, fracturas no vertebrales mayores por fragilidad¹², fracturas vertebrales moderadas o severas¹³, fracturas vertebrales nuevas, fracturas no vertebrales combinadas por fragilidad o traumática. y calidad de vida (evaluado con el instrumento EQ-5D-5L¹⁴).

Aquellas participantes que utilizaron previamente medicamentos contra la osteoporosis fueron clasificados en 3 categorías mutuamente excluyentes: usuarios previos de bisfosfonatos, usuarios previos de medicamentos para la osteoporosis distintos de los bisfosfonatos y pacientes sin tratamiento previo para la osteoporosis. La categoría de usuarios previos de bisfosfonatos incluyó a aquellos pacientes que habían recibido 3 meses de bisfosfonatos orales (risedronato, alendronato, ibandronato, etidronato, neridronato), intramusculares (clodronato) o intravenosos (ibandronato, pamidronato, clodronato), o 1 dosis de ácido zoledrónico intravenoso. En cuanto al uso reciente de bisfosfonatos, se definió como un total de 6 o más meses de tratamiento con cualquier bisfosfonato oral de forma intermitente o continua, dentro de los 3 años previos al tamizaje; o ácido zoledrónico

¹⁰Una nueva fractura vertebral se define como el incremento de uno o más grados de severidad en la clasificación semicuantitativa visual (SQ) de un cuerpo vertebral que no presentaba fractura al inicio del estudio.

¹¹Una fractura se consideró una "fractura por fragilidad" si el trauma asociado no habría provocado una fractura en un hueso normal, e incluye fracturas por traumatismos de baja energía.

¹²Incluyó fracturas de cadera, radio, húmero, costillas, pelvis y tobillo y excluyó fracturas patológicas, fracturas de cráneo, cara, dedos, metacarpianos y dedos del pie.

¹³Una fractura vertebral fue clasificada como moderada (grado SQ2) cuando se observó una reducción del 25% al 40% en la altura de al menos una de las partes del cuerpo vertebral (anterior, central o posterior), evaluada mediante morfometría cuantitativa y confirmada por lectura semicuantitativa visual. En cambio, se consideró fractura severa (grado SQ3) si la reducción en altura fue de 40% o más.

¹⁴Cuestionario estandarizado que mide la calidad de vida relacionada con la salud a través de cinco dimensiones con cinco niveles de severidad, más una escala visual analógica.

intravenoso a cualquier dosis dentro de los 2 años previos al tamizaje; o ibandronato o pamidronato intravenoso a cualquier dosis dentro de los 12 meses previos al tamizaje.

En el ECA VERO, se utilizaron tres conjuntos de análisis según lo establecido en el plan estadístico. El conjunto de análisis completo ("*Full Analysis Set*") incluyó a todos los pacientes aleatorizados que recibieron al menos una dosis de alguno de los tratamientos en investigación. Este conjunto fue empleado para los análisis de eficacia de: la incidencia de fracturas clínicas combinadas, la incidencia de fracturas no vertebrales por fragilidad, así como la incidencia de fracturas mayores no vertebrales por fragilidad, y la calidad de vida relacionada con la salud. Por otro lado, el conjunto de análisis completo modificado ("*Modified Full Analysis Set*") consideró únicamente a los pacientes que contaban con al menos una radiografía de columna evaluable al inicio del estudio y al menos una radiografía evaluable posterior. Este conjunto se utilizó para analizar el desenlace primario, así como varios desenlaces secundarios, incluyendo las fracturas vertebrales nuevas o empeoradas, las fracturas vertebrales moderadas o severas, y las fracturas vertebrales múltiples nuevas. Finalmente, los análisis de seguridad se realizaron en los pacientes aleatorizados que recibieron al menos una dosis del tratamiento del estudio y se analizaron de acuerdo con el tratamiento recibido ("*Safety Set*").

En total, en el estudio VERO se incluyeron 1,360 participantes (680 participantes para cada brazo), de los cuales el 75% culminaron el estudio. Dentro de las características basales de los participantes del ECA VERO¹⁵, se observó que la media de edad fue de 72.6 años (DE 8.8) en el grupo teriparatida y de 71.6 años (DE 8.6) en el grupo risedronato, y el índice de masa corporal promedio fue de 26.9 kg/m² (DE 4.6) y 27.1 kg/m² (DE 4.6), respectivamente. En cuanto a la densidad mineral ósea basal, la media del T-score fue similar tanto para columna lumbar (-2.27 [DE: 1.24] vs -2.29 [DE: 1.22], $p = 0.764^{16}$), en cuello femoral (-2.27 [DE: 0.76] vs -2.24 [DE: 0.74], $p = 0.460^{17}$) y cadera (-1.95 [DE: 0.87] vs -1.95 [DE: 0.82], $p > 0.99^{18}$) en los grupos teriparatida y risedronato, respectivamente. En cuanto a fracturas previas, el 89% (606/680) y el 90% (612/680) del brazo intervención y control presentaban una fractura vertebral severa, respectivamente; mientras que el 44% (298/680) y 42% (284/680) de las participantes tuvo una fractura no vertebral en el grupo teriparatida y risedronato, respectivamente. El 59% (402/680) del brazo de teriparatida y el 57% (386/680) del brazo de risedronato recibieron bifosfonatos previamente.

En cuanto a los resultados de eficacia, se presentan únicamente los resultados de los subgrupos de interés que son más cercanos a la pregunta PICO del presente dictamen que incluyen: el uso previo de medicamentos antiosteoporóticos y el uso reciente de bifosfonatos. En cuanto a participantes con uso previo de medicamentos antiosteoporóticos con bifosfonatos (brazo de teriparatida: $n=359$, 52.8%; brazo de risedronato: $n=356$,

¹⁵ Las características basales mencionadas del ECA VERO son aquellas que describen a los participantes incluidos en el "*Full Analysis Set*".

¹⁶ El valor p fue calculado por equipo técnico en STATA v.18 con el comando: `ttesti 680 -2.27 1.24 680 -2.29 1.22`

¹⁷ El valor p fue calculado por equipo técnico en STATA v.18 con el comando: `ttesti 680 -2.27 0.76 680 -2.24 0.74`

¹⁸ El valor p fue calculado por equipo técnico en STATA v.18 con el comando: `ttesti 680 -1.95 0.87 680 -1.95 0.82`

52.4%)¹⁹, el brazo de teriparatida tuvo una disminución del riesgo estadísticamente significativa en los siguientes desenlaces: “nuevas fracturas vertebrales y empeoradas agrupadas” (RR: 0.46; IC95%: 0.27 a 0.80) y “fracturas clínicas agrupadas” (HR: 0.48; IC95%: 0.26 a 0.88). Mientras que, en este mismo subgrupo, no se observó una diferencia estadísticamente significativa entre el brazo de teriparatida y el brazo de risedronato para los desenlaces de “fracturas no vertebrales por fragilidad” (HR: 0.58; IC95%: 0.28 a 1.22) y “fracturas no vertebrales mayores por fragilidad” (HR: 0.53; IC95%: 0.23 a 1.25).

Los resultados evaluados de eficacia en el subgrupo de participantes con uso reciente de bifosfonatos (brazo de teriparatida: n=266, 39.1%; brazo de risedronato: n=268, 39.4%)²⁰ evidenciaron una reducción de riesgo estadísticamente significativa en el brazo de teriparatida comparado con el brazo de risedronato en el desenlace de “nuevas fracturas vertebrales y empeoradas agrupadas” (RR: 0.50; IC95%: 0.27 a 0.91). Por otro lado, el brazo de teriparatida en comparación con risedronato no mostró una diferencia estadísticamente significativa en el riesgo de “fracturas clínicas agrupadas” (HR: 0.54; IC95%: 0.28 a 1.04), “fracturas no vertebrales por fragilidad” (HR: 0.76; IC95%: 0.33 a 1.72), y “fracturas no vertebrales mayores por fragilidad” (HR: 0.69; IC95%: 0.26 a 1.80).

En cuanto a los desenlaces de seguridad, estos fueron evaluados únicamente en la totalidad de participantes aleatorizados que recibieron al menos una dosis del tratamiento del ECA VERO. El brazo de teriparatida reportó una mayor incidencia de eventos adversos en comparación con risedronato para dolor en las extremidades (5.4% vs. 2.6%), mareo (4.4% vs. 1.8%) e hipercalcemia (2.2% vs. 0.1%). Además, el riesgo de eventos adversos serios fue 40% mayor en el brazo de teriparatida en comparación con el brazo de risedronato (RR: 1.40; IC95%: 0.97 a 2.00)²¹, aunque el resultado no fue estadísticamente significativo. El evento adverso serio más frecuente fueron las caídas, presentándose en un 2.2% de los pacientes tratados con teriparatida en comparación con un 2.8% en aquellos que recibieron risedronato. La discontinuación debido a eventos adversos fue mayor en el grupo de teriparatida (9.9%) comparado con el grupo de risedronato (7.1%), con un aumento del riesgo del 40% en el brazo de teriparatida comparado con el brazo de risedronato (RR: 1.40; IC95%: 0.97 a 2.00)²², resultado que no fue estadísticamente significativo. El evento adverso más común que llevó a la interrupción del tratamiento fueron las náuseas (0.6% en ambos grupos). El estudio reportó que existieron 22 fallecimientos, 15 (2.2%) en el brazo de teriparatida y 7 (1.0%) en el brazo de risedronato, que se traduce en un aumento del 37% del riesgo de fallecimiento en el brazo de teriparatida comparado al brazo de risedronato (RR: 1.37; IC 95%: 1.03 a 1.83), resultado que sí fue estadísticamente significativo²³. Al respecto, los autores señalaron que ninguna de las muertes estuvo relacionada con los medicamentos de estudio, sin embargo, no mencionaron los detalles de las muertes de los participantes de ambos grupos.

¹⁹ En el texto se muestra el número de participantes acorde al “Full analysis set”; mientras que para el “Modified full analysis set modified” fue brazo intervención: n=280, 54.3%; brazo de risedronato: n=281, 52.7%.

²⁰ En el texto se muestra el número de participantes acorde al “Full analysis set”; mientras que para el “Modified full analysis set” fue brazo intervención: n=207, 40.1%; brazo de risedronato: n=209, 39.2%.

²¹ Calculado por el equipo metodológico en STATA v.18 con el comando: csi 137 543 115 565

²² Calculado por el equipo metodológico en STATA v.18, con el comando csi 67 48 613 632

²³ Calculado por el equipo metodológico en STATA v.18, con el comando csi 15 665 7 673

En cuanto a la evaluación crítica del ensayo VERO, se observó que este ensayo calculó *hazard ratios* mediante una regresión de Cox proporcional, pero en los gráficos de Kaplan-Meier se observa un cruce entre las curvas para el desenlace "primera fractura vertebral clínica" y "primera fractura clínica" (desenlaces que obtuvieron resultados estadísticamente significativos) durante los primeros 6 meses de seguimiento. Los autores no mencionan en el protocolo ni en el artículo la evaluación del supuesto de proporcionalidad de los hazard ni tampoco mencionan si utilizaron otras técnicas estadísticas que no requieran de dicho supuesto de proporcionalidad. Esto conllevaría al no cumplimiento del supuesto de proporcionalidad requerido para el uso de esta técnica estadística. Por estos motivos, es importante interpretar con cautela los HR reportados para los dos desenlaces mencionados. Adicionalmente, no se evaluó de forma disgregada el desenlace de fracturas no vertebrales según la localización de la fractura no vertebral, sobre todo las fracturas de cadera, húmero proximal y muñeca, que en otro estudio ha resultado en diferencias estadísticamente no significativas (Neer et al., 2001). En el ECA VERO, el número de eventos de estas fracturas (cadera, húmero proximal y muñeca) fue bajo, generando una incertidumbre sobre su efecto real.

En cuanto a la evaluación del riesgo de sesgo con la herramienta *RoB 1*, el estudio fue considerado de alto riesgo de sesgo. Esto debido a que no se menciona si se evaluó una adecuada aleatorización de los pacientes y una adecuada ocultación de la asignación, lo que conllevaría a un potencial sesgo de selección. Un punto importante es el conjunto de datos utilizados. Para los desenlaces de fracturas se utilizó lo que se denominó "*Modified full analysis set*", que únicamente incluyó a 516 participantes (75.5%) en el grupo de teriparatida y 533 (78.0%) en el grupo de risedronato, por lo que se consideró como un alto riesgo de sesgo de desgaste, lo que también pudo haber ocurrido en los análisis de subgrupos. Por otro lado, es importante considerar que el estudio VERO fue considerado como evidencia indirecta para el presente dictamen preliminar, pues sus criterios de inclusión no responden directamente a la pregunta PICO, y es un subgrupo de pacientes (con menor tamaño de muestra) que cumple parcialmente con la PICO del presente dictamen. Otro punto importante para considerar es que el estudio VERO evaluó únicamente durante 24 meses a los participantes, sin embargo, no evaluó los efectos de teriparatida a largo plazo. Adicionalmente, el comparador fue risedronato, un bifosfonato que no está disponible actualmente en el petitorio de EsSalud, pero que posiblemente tenga similar eficacia y seguridad comparado con los bifosfonatos actualmente presentes en el Petitorio Farmacológico de EsSalud (alendronato y ácido zoledrónico).

Debido a que el ECA VERO no cumple con todos los elementos de la pregunta PICO propuesta para el presente dictamen, se decidió incluir ensayos clínicos sin grupo comparador. Por esta razón, se incluyó el ensayo clínico no comparativo de Jobke et al.

El estudio realizado por Jobke et al. tuvo como objetivo evaluar la eficacia de teriparatida en mujeres con osteoporosis posmenopáusica que habían presentado una respuesta inadecuada al tratamiento previo con bisfosfonatos orales (Jobke et al., 2011). El estudio fue un ensayo clínico, sin grupo comparador, e incluyó a 25 mujeres con una media de edad de 69 años. Los criterios de inclusión fueron la presencia de fracturas osteoporóticas y un

puntaje $T \leq -2.5$ en columna lumbar o cadera total que aparecieron aún con el uso adecuado de bifosfonatos durante un promedio de 42 meses. La intervención consistió en la administración diaria de 20 µg de teriparatida por vía subcutánea durante 18 meses, inmediatamente después de la suspensión de los bifosfonatos. Todas las participantes recibieron suplementación con calcio (500 mg/día) y vitamina D (400 UI/día). El estudio realizó evaluaciones clínicas, densitometría ósea, y biopsias óseas en tres momentos (inicio, 6 y 18 meses). Veinte participantes completaron el seguimiento de 18 meses, con una adherencia superior al 90% según los registros de uso del medicamento.

El estudio encontró un aumento en la densidad mineral ósea de la columna lumbar. El T-score aumentó desde -2.96 al inicio del estudio hasta -2.10 en el mes 18. Sin embargo, no se observaron cambios estadísticamente significativos en la DMO de cadera total. No se documentaron nuevas fracturas durante el período de seguimiento, aunque el tamaño muestral fue insuficiente para evaluar formalmente desenlaces de fractura como variable de eficacia. En cuanto a los desenlaces de seguridad, cuatro pacientes presentaron hipercalcemia leve y transitoria durante los primeros tres meses, que resolvió al reducir la suplementación con calcio. No se reportaron efectos adversos graves relacionados con el medicamento.

Este estudio es relevante para el presente dictamen de ETS, pues cumple con la población y la intervención. Sin embargo, presenta serias limitaciones metodológicas que incluyen la ausencia de grupo control, el reducido tamaño muestral, y la ausencia de evaluación de desenlaces clínicos (p. ej. fracturas). Otro aspecto relevante es que se consideraron únicamente desenlaces subrogados, los cuales no han demostrado una correlación sólida con el riesgo real de nuevas fracturas. Un ejemplo de ello es el T-score de la densidad mineral ósea, cuya asociación con el riesgo de fractura continúa siendo objeto de estudio. Por tanto, su uso e interpretación como desenlace clínico deben abordarse con cautela.

En resumen, las GPC recomiendan teriparatida para su uso como segunda línea en pacientes con muy alto riesgo de fracturas y osteoporosis severa en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis primaria, pero basan su recomendación en estudios que evaluaron el uso de teriparatida como tratamiento de primera línea que no cumplen con la pregunta PICO propuesta en el presente dictamen de ETS. Por este motivo, su uso para la toma de decisión del presente dictamen sería limitado. Existen diversas decisiones entre las ETS que han evaluado preguntas similares a la del presente dictamen. Las dos agencias evaluadoras que han recomendado y mantienen su recomendación favorable para teriparatida provienen de países de altos ingresos económicos (Reino Unido, Australia), otra agencia recomendó teriparatida inicialmente, pero retiró su recomendación inicial (Brasil), y otras dos agencias (una latinoamericana) no recomendaron el uso de teriparatida (Argentina, Canadá). Las ETS que no recomendaron el uso de teriparatida mencionan como razón la ausencia de evidencia directa que pueda responder la pregunta, el alto costo que teriparatida representa, y la ausencia de estudios de costo-efectividad en sus contextos. No hubo evidencia proveniente de ECA que responda directamente a la pregunta PICO planteada en el presente dictamen de ETS. No obstante, se consideró incluir al estudio VERO a modo de evidencia indirecta debido a que consideró pacientes que habían recibido bisfosfonatos

previamente, no obstante, el comparador fue risedronato, un bisfosfonato no disponible en el petitorio de EsSalud. Este ECA concluyó que teriparatida disminuye el riesgo de nuevas fracturas vertebrales comparado con risedronato, pero que no disminuye el riesgo de fracturas no vertebrales por fragilidad. Además, encontró que el grupo de teriparatida tuvo mayor riesgo de mortalidad por todas las causas en comparación con risedronato, resultado que fue estadísticamente significativo. En la evaluación crítica, el ECA VERO se consideró como alto riesgo de sesgo por sesgo de selección, desgaste, y limitaciones en el análisis estadístico. Adicionalmente, se consideró incluir la evidencia de un ECNA que fue considerado no suficiente debido a que incluye únicamente desenlaces intermedios y no brindó resultados comparativos sobre los efectos de teriparatida.

En conclusión, se consideraron los siguientes argumentos para tomar una decisión: i) En EsSalud, las pacientes adultas posmenopáusicas que presentan osteoporosis severa refractaria a bifosfonatos continúan recibiendo los bifosfonatos disponibles en el petitorio de EsSalud (ácido zoledrónico o alendronato). ii) Los estudios sobre los cuales las GPC basan su recomendación evaluaron el uso de teriparatida como tratamiento de primera línea que no cumplen con la pregunta PICO propuesta en el presente dictamen de ETS. iii) Las ETS incluidas emitieron decisiones diferentes: tres instituciones de países de altos ingresos aprobaron el uso de teriparatida, y otras dos no la aprobaron debido a la ausencia de evidencia directa y que teriparatida no fue costo-efectiva en su contexto. iv) No se identificaron ECA que respondan directamente a la pregunta PICO planteada en el presente dictamen. El ECA VERO brindó evidencia indirecta al incluir pacientes que habían recibido bifosfonatos previamente y al utilizar un comparador que no está disponible en el petitorio de EsSalud. Este estudio no encontró que teriparatida brinde beneficio para fracturas no vertebrales por fragilidad en los subgrupos de pacientes que usaron previamente medicamentos antiosteoporóticos o bifosfonatos en comparación con el risedronato. Además, reportó que el grupo de teriparatida tuvo mayor riesgo de mortalidad por todas las causas. v) La evidencia proveniente de un ECNA no permite emitir conclusiones respecto a la eficacia y seguridad de teriparatida en la pregunta PICO del presente dictamen. A pesar de la búsqueda exhaustiva, no se encontraron otros ensayos clínicos o estudios observacionales comparativos que respondan la pregunta PICO planteada. vi) Dada la alta incertidumbre sobre la eficacia y seguridad de teriparatida en la población de interés, así como los resultados de algunas ETS que reportaron una costo-efectividad desfavorable y un elevado impacto presupuestario, el IETSI concluye que teriparatida presenta un perfil de costo-oportunidad desfavorable para alcanzar el objetivo institucional de maximizar los beneficios para los asegurados con los recursos disponibles. Por tanto, no se identificaron fundamentos técnicos suficientes que justifiquen su financiamiento en la actualidad.

VI. CONCLUSIÓN

Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación-IETSI no aprueba el uso de teriparatida para pacientes mujeres adultas posmenopáusicas con osteoporosis severa refractaria a bisfosfonatos.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Blick, S. K. A., Dhillon, S., & Keam, S. J. (2008). Teriparatide: a review of its use in osteoporosis: A Review of its Use in Osteoporosis. *Drugs*, 68(18), 2709-2737. doi:10.2165/0003495-200868180-00012
- Bliuc, D., Nguyen, N. D., Nguyen, T. V., Eisman, J. A., & Center, J. R. (2013). Compound risk of high mortality following osteoporotic fracture and refracture in elderly women and men. *Journal of Bone and Mineral Research: The Official Journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, 28(11), 2317-2324. doi:10.1002/jbmr.1968
- Blumsohn, A., Marin, F., Nickelsen, T., Brixen, K., Sigurdsson, G., González de la Vera, J., ... EUROFORS Study Group. (2011). Early changes in biochemical markers of bone turnover and their relationship with bone mineral density changes after 24 months of treatment with teriparatide. *Osteoporosis International: A Journal Established as Result of Cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*, 22(6), 1935-1946. doi:10.1007/s00198-010-1379-y
- Body, J.-J., Gaich, G. A., Scheele, W. H., Kulkarni, P. M., Miller, P. D., Peretz, A., ... Hodsman, A. B. (2002). A randomized double-blind trial to compare the efficacy of teriparatide [recombinant human parathyroid hormone (1-34)] with alendronate in postmenopausal women with osteoporosis. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 87(10), 4528-4535. doi:10.1210/jc.2002-020334
- Camacho, P. M., Petak, S. M., Binkley, N., Diab, D. L., Eldeiry, L. S., Farooki, A., ... Watts, N. B. (2020). American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis-2020 update. *Endocrine Practice: Official Journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*, 26(Suppl 1), 1-46. doi:10.4158/GL-2020-0524SUPPL
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. (2010, marzo 17). *CEDAC Final Recommendation: Teriparatide ACP Submission*.
- Cipriani, C., Pepe, J., Bertoldo, F., Bianchi, G., Cantatore, F. P., Corrado, A., ... Pedrazzoni, M. (2018). The epidemiology of osteoporosis in Italian postmenopausal women according to the National Bone Health Alliance (NBHA) diagnostic criteria: a multicenter cohort study. *Journal of Endocrinological Investigation*, 41(4), 431-438. doi:10.1007/s40618-017-0761-4
- CONITEC. (2022). *Denosumabe e teriparatida para o tratamento indivíduos com osteoporose grave e falha terapêutica aos medicamentos disponíveis no Sistema Único de Saúde*. Recuperado de https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2022/20220722_relatorio_denosumabe_teriparatida_osteoporose_742_final2022.pdf
- Cosman, F., Nieves, J., Woelfert, L., Formica, C., Gordon, S., Shen, V., & Lindsay, R. (2001). Parathyroid hormone added to established hormone therapy: effects on vertebral fracture and maintenance of bone mass after parathyroid hormone withdrawal. *Journal of Bone and Mineral Research: The Official Journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, 16(5), 925-931. doi:10.1359/jbmr.2001.16.5.925
- Diez-Perez, A., Adachi, J. D., Agnusdei, D., Bilezikian, J. P., Compston, J. E., Cummings, S. R., ... IOF CSA Inadequate Responders Working Group. (2012). Treatment failure in osteoporosis. *Osteoporosis International: A Journal Established as Result of Cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National*

- Osteoporosis Foundation of the USA*, 23(12), 2769-2774. doi:10.1007/s00198-012-2093-8
- Díez-Pérez, A., Marin, F., Eriksen, E. F., Kendler, D. L., Krege, J. H., & Delgado-Rodríguez, M. (2019). Effects of teriparatide on hip and upper limb fractures in patients with osteoporosis: A systematic review and meta-analysis. *Bone*, 120, 1-8. doi:10.1016/j.bone.2018.09.020
- Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas. (2023). Forteo®. Teriparatida. Recuperado de https://www.digemid.minsa.gob.pe/Archivos/FichasTecnicas/Biologicos/FT_PB_BE00438_V01.pdf
- Dyer, S. M., Crotty, M., Fairhall, N., Magaziner, J., Beaupre, L. A., Cameron, I. D., ... Fragility Fracture Network (FFN) Rehabilitation Research Special Interest Group. (2016). A critical review of the long-term disability outcomes following hip fracture. *BMC Geriatrics*, 16, 158. doi:10.1186/s12877-016-0332-0
- Eastell, R., O'Neill, T. W., Hofbauer, L. C., Langdahl, B., Reid, I. R., Gold, D. T., & Cummings, S. R. (2016). Postmenopausal osteoporosis. *Nature Reviews. Disease Primers*, 2, 16069. doi:10.1038/nrdp.2016.69
- Food and Drug Administration. (2024). Forteo® (teriparatide). Recuperado 15 de febrero de 2025, de <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=021318>
- Geusens, P., Marin, F., Kendler, D. L., Russo, L. A., Zerbini, C. A., Minisola, S., ... Fahrleitner-Pammer, A. (2018). Effects of teriparatide compared with risedronate on the risk of fractures in subgroups of postmenopausal women with severe osteoporosis: The VERO trial. *Journal of Bone and Mineral Research: The Official Journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, 33(5), 783-794. doi:10.1002/jbmr.3384
- Hawley, S., Javaid, M. K., Rubin, K. H., Judge, A., Arden, N. K., Vestergaard, P., ... Prieto-Alhambra, D. (2016). Incidence and predictors of multiple fractures despite high adherence to oral bisphosphonates: A binational population-based cohort study. *Journal of Bone and Mineral Research: The Official Journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, 31(1), 234-244. doi:10.1002/jbmr.2595
- Hernlund, E., Svedbom, A., Ivergård, M., Compston, J., Cooper, C., Stenmark, J., ... Kanis, J. A. (2013). Osteoporosis in the European Union: medical management, epidemiology and economic burden. A report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). *Archives of Osteoporosis*, 8(1-2), 136. doi:10.1007/s11657-013-0136-1
- IETSI-EsSalud. (2018). *Eficacia y seguridad de ácido zoledrónico para el tratamiento de pacientes con diagnóstico de osteoporosis con contraindicación a uso de bifosfonatos orales por compromiso esofágico. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 016—SDEPFYOTS-DETS IETSI-2018*. Recuperado de https://ietsi.essalud.gob.pe/wp-content/uploads/2021/12/DICT_016_SDEPFYOTS_DETS_IETSI_2018_compressed.pdf
- Jobke, B., Muche, B., Burghardt, A. J., Semler, J., Link, T. M., & Majumdar, S. (2011). Teriparatide in bisphosphonate-resistant osteoporosis: microarchitectural changes

- and clinical results after 6 and 18 months. *Calcified Tissue International*, 89(2), 130-139. doi:10.1007/s00223-011-9500-6
- Karras, D., Stoykov, I., Lems, W. F., Langdahl, B. L., Ljunggren, Ö., Barrett, A., ... Marin, F. (2012). Effectiveness of teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis and glucocorticoid use: 3-year results from the EFOS study. *The Journal of Rheumatology*, 39(3), 600-609. doi:10.3899/jrheum.110947
- Kendler, D. L., Marin, F., Zerbini, C. A. F., Russo, L. A., Greenspan, S. L., Zikan, V., ... López-Romero, P. (2018). Effects of teriparatide and risedronate on new fractures in postmenopausal women with severe osteoporosis (VERO): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. *Lancet*, 391(10117), 230-240. doi:10.1016/S0140-6736(17)32137-2
- Marinho, B. C. G., Guerra, L. P., Drummond, J. B., Silva, B. C., & Soares, M. M. S. (2014). The burden of osteoporosis in Brazil. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*, 58(5), 434-443. doi:10.1590/0004-2730000003203
- Ministerio de Salud. (2018). *Carga de enfermedad en el Perú: Estimación de los años de vida saludables perdidos*. Recuperado de <https://www.gob.pe/institucion/minsa/informes-publicaciones/276778carga-de-enfermedad-en-el-peru-estimacion-de-los-anos-de-vida-saludables-perdidos-2016>
- Miyauchi, A., Matsumoto, T., Sugimoto, T., Tsujimoto, M., Warner, M. R., & Nakamura, T. (2010). Effects of teriparatide on bone mineral density and bone turnover markers in Japanese subjects with osteoporosis at high risk of fracture in a 24-month clinical study: 12-month, randomized, placebo-controlled, double-blind and 12-month open-label phases. *Bone*, 47(3), 493-502. doi:10.1016/j.bone.2010.05.022
- Murad, M. H., Drake, M. T., Mullan, R. J., Mauck, K. F., Stuart, L. M., Lane, M. A., ... Montori, V. M. (2012). Clinical review. Comparative effectiveness of drug treatments to prevent fragility fractures: a systematic review and network meta-analysis. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 97(6), 1871-1880. doi:10.1210/jc.2011-3060
- National Institute for Health and Care Excellence. (2018). *Raloxifene and teriparatide for the secondary prevention of osteoporotic fragility fractures in postmenopausal women*. Recuperado de <https://www.nice.org.uk/guidance/ta161>
- Neer, R. M., Arnaud, C. D., Zanchetta, J. R., Prince, R., Gaich, G. A., Reginster, J. Y., ... Mitlak, B. H. (2001). Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *The New England Journal of Medicine*, 344(19), 1434-1441. doi:10.1056/NEJM200105103441904
- Ouzzani, M., Hammady, H., Fedorowicz, Z., & Elmagarmid, A. (2016). Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. *Systematic Reviews*, 5(1), 210. doi:10.1186/s13643-016-0384-4
- Qaseem, A., Hicks, L. A., Etzeandía-Ikobaltzeta, I., Shamliyan, T., Cooney, T. G., Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians, ... Tufte, J. E. (2023). Pharmacologic treatment of primary osteoporosis or low bone mass to prevent fractures in adults: A living clinical guideline from the American College of Physicians. *Annals of Internal Medicine*, 176(2), 224-238. doi:10.7326/M22-1034
- Salvi, R., Bardach, A., Pichon, R. A., Augustovski, F., García, M. S., Alcaraz, A., ... Ciapponi, A. (2019, julio). *Teriparatida en osteoporosis refractaria a bifosfonatos y alto riesgo de fractura. Documento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias – Informe de Respuesta Rápida N° 723*. Recuperado de www.iecs.org.ar
- Shoback, D., Rosen, C. J., Black, D. M., Cheung, A. M., Murad, M. H., & Eastell, R. (2020). Pharmacological Management of osteoporosis in Postmenopausal Women: An

endocrine society guideline update. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 105(3), 587-594. doi:10.1210/clinem/dgaa048

Stevenson, M., Jones, M. L., De Nigris, E., Brewer, N., Davis, S., & Oakley, J. (2005). A systematic review and economic evaluation of alendronate, etidronate, risedronate, raloxifene and teriparatide for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Health Technology Assessment (Winchester, England)*, 9(22), 1-160. doi:10.3310/hta9220

VIII. MATERIAL SUPLEMENTARIO

ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

Base de datos	PubMed Fecha de búsqueda: 16 de enero de 2025		Resultado
Estrategia	#1	(Osteoporosis. Postmenopausal[Mesh] OR Perimenopausal Osteoporos*[tiab] OR Postmenopausal Osteoporos*[tiab] OR Postmenopausal Bone-Loss[tiab] OR Perimenopausal Bone-Loss[tiab]) AND (Teriparatida[Mesh] OR Teriparatida[tiab] OR Parathyroid Hormone*[tiab] OR Forteo[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 (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]))	371

Base de datos	Cochrane Library Fecha de búsqueda: 16 de enero de 2025		Resultado
Estrategia	#1	MH Osteoporosis. Postmenopausal	79
	#2	(Perimenopausal NEAR/3 Osteoporos*):ti.ab.kw	10
	#3	(Postmenopausal NEAR/3 Osteoporos*):ti.ab.kw	4026
	#4	(Postmenopausal NEAR/3 Bone-Loss):ti.ab.kw	544
	#5	(Perimenopausal NEAR/3 Bone-Loss):ti.ab.kw	13
	#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	4327
	#7	MH Teriparatida	6
	#8	Teriparatida:ti.ab.kw	911
	#9	(Parathyroid NEAR/1 Hormone*):ti.ab.kw	4459
	#10	Forteo:ti.ab.kw	61
	#11	#8 OR #9 OR #10	5085
	#12	#6 AND #11	629

Base de datos	LILACS Fecha de búsqueda: 16 de enero de 2025		Resultado
Estrategia	#1	((mh: (osteoporosis. postmenopausal) OR (postmenopausal osteoporos*) OR (osteoporosis postmenopáusica) OR (osteoporose pós-menopausa) OR (osteoporosis perimenopáusica) OR (osteoporose perimenopausal) OR (postmenopausal bone-loss) OR (pérdida ósea posmenopáusica) OR (perda ósea pós-menopausa) OR (perimenopausal bone loss) OR (pérdida ósea en la perimenopausia) OR (perda ósea na perimenopausa)) AND (mh: (teriparatida) OR (teriparatid*) OR (parathyroid hormone*) OR (hormona paratiroid*) OR (hormônio da paratiroides) OR (forteo))) AND ((pt: (systematic review) OR (systematic review) OR (revisión sistemática) OR (revisão sistemática) pt: (meta-analysis) OR (meta-analys*) OR (meta-analis*) OR (metaanalysis) OR (metaanális*) OR (metanalysis) OR (metanális*) OR ((medline) AND (cochrane)) OR pt: (guideline) OR pt: (practice guideline) OR ti: (guideline*) OR ti: (guia) OR ti: (guide line*) OR (consens*) OR ti: (recommendation*) OR ti: (recomendacion*) OR ti: (recomendaç*) OR pt: (clinical trial) OR ti: (random*) OR ti: (aleatori*) OR (controlled trial*) OR (ensaio controlado) OR (ensaio controlado) OR (control trial*) OR mh: (technology assessment. biomedical) OR (technology assessment) OR (evaluación de tecnología) OR (technology appraisal) OR (avaliação de tecnologia) OR (hta) OR (ets) OR (ats) OR ti: (overview))) AND db: ("LILACS" OR "BRISA") AND instance:"lilacsplus"	16