

## Exclusão do risedronato 5mg para tratamento de pacientes com doença de paget

## Exclusão do risedronato 5mg para tratamento de pacientes com doença de paget



2020 Ministério da Saúde.

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde

Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias em Saúde

Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-3466

Site: <http://conitec.gov.br/>

E-mail: [conitec@saude.gov.br](mailto:conitec@saude.gov.br)

*Elaboração Geral*

COORDENAÇÃO DE GESTÃO DE PROTOCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS –  
CPCDT/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

#### **Elaboração do Relatório**

Dalila Fernandes Gomes – CPCDT/DGITIS

Ivonne Natalia Solarte Agredo – CPCDT/DGITIS

#### **Revisão**

Coordenação de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas - CPCDT

Jorgiany Souza Emerick Ebeidalla – Coordenadora CPCDT/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Sarah Nascimento Silva – Coordenadora Substituta - CPCDT/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

#### **Supervisão**

Clementina Corah Lucas Prado – Coordenadora-Geral CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Vânia Cristina Canuto Santos – Diretora DGITIS/SCTIE/MS

A Lei nº 8.080/1990, em seu art. 19-Q, estabelece que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde (MS). Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec).

A análise da Comissão deve ser baseada em evidências científicas, publicadas na literatura, sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas. É imprescindível que a tecnologia em saúde possua registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e, no caso de medicamentos, preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED).

Em seu art. 19-R, a legislação prevê que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem. Ou seja, a partir do momento em que o demandante protocola um pedido de análise para a Conitec, até a decisão final, o prazo máximo é de 270 (duzentos e setenta) dias.

A estrutura de funcionamento da Conitec é composta por Plenário e Secretaria-Executiva, definidas pelo Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, que regulamenta, também, suas competências, seu funcionamento e seu processo administrativo. A gestão e a coordenação das atividades da Conitec, bem como a emissão do relatório de recomendação sobre as tecnologias analisadas são de responsabilidade da Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE/MS).

O Plenário é composto por 13 (treze) membros: representantes de cada uma das 07 (sete) Secretarias do Ministério da Saúde – sendo o presidente do Plenário, o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) – e 01 (um) representante das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa; Agência Nacional de Saúde Suplementar – ANS; Conselho Nacional de Saúde – CNS; Conselho

Nacional de Secretários de Saúde – Conass; Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde – Conasems; e Conselho Federal de Medicina - CFM.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas no relatório final da Conitec, que é encaminhado ao Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

O Decreto nº 7.646/2011 estipulou o prazo de 180 (cento e oitenta) dias para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas ao Sistema Único de Saúde (SUS) e a efetivação de sua oferta à população brasileira.

De acordo com o Decreto nº 9.795/2019, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que tem como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população.

A demanda de incorporação tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec, de acordo com o artigo art. 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, deve apresentar número e validade do registro da tecnologia em saúde na Anvisa; evidência científica que demonstre que a tecnologia pautada é, no mínimo, tão eficaz e segura quanto aquelas disponíveis no SUS para determinada indicação; estudo de avaliação econômica comparando a tecnologia pautada com as tecnologias em saúde disponibilizadas no SUS; e preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), no caso de medicamentos.

Dessa forma, as demandas elegíveis para a avaliação pelo DGITIS são aquelas que constam no Decreto nº 7.646/2011 e devem ser baseadas nos estudos apresentados no Quadro 1 que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

**Quadro 1-** Principais tipos de estudos utilizados no processo de incorporação ou exclusão de tecnologias em saúde no âmbito do SUS.

Tipo de Estudo	Descrição
<b>Revisão Sistemática com ou sem meta-análise</b>	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
<b>Parecer Técnico-científico</b>	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
<b>Avaliação econômica completa (estudos de custo-efetividade, custo-utilidade, custo-minimização e custo-benefício)</b>	Estudo que avalia a eficiência da tecnologia em saúde, por meio de análise comparativa que pondera os custos dos recursos aplicados e os desfechos em termos de saúde
<b>Análise de Impacto Orçamentário</b>	Estudo que avalia o incremento ou redução no desembolso relacionado à incorporação da tecnologia em saúde
<b>Monitoramento do Horizonte Tecnológico</b>	a) Alertas: Estudos que avaliam uma tecnologia nova ou emergente para uma condição clínica. b) Informes: Estudos detalhados que apresentam o cenário de potenciais medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para uma condição clínica. c) Seções de MHT nos relatórios de recomendação: Estudos que apontam os medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para a condição clínica abordada nos relatórios de recomendação de medicamentos em análise pela Conitec.

As tecnologias a serem avaliadas devem ser relevantes para o cidadão e para o sistema de saúde. Destaca-se que não compete ao DGITIS a realização de estudos epidemiológicos primários, que objetivam avaliar a incidência e prevalência de determinada condição clínica; e estudos que visam a regulação sanitária ou de preços das tecnologias.



.....	2
<b>MARCO LEGAL</b> .....	4
<b>AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE</b> .....	6
1. APRESENTAÇÃO .....	9
2. CONFLITOS DE INTERESSE .....	9
<b>3. RESUMO EXECUTIVO</b> .....	10
4. A DOENÇA.....	11
5. TRATAMENTO .....	12
6. JUSTIFICATIVA DA EXCLUSÃO .....	12
7. RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC .....	13
8. DECISÃO.....	13
9. REFERÊNCIAS .....	14



## **1. APRESENTAÇÃO**

Algumas demandas de avaliação de tecnologias no SUS são analisadas pela Conitec de forma simplificada, não sendo submetidas à consulta pública. Esta demanda se enquadra nesse critério, por se tratar de uma solicitação de exclusão de uma apresentação (posologia) de medicamento incorporado ao SUS, mas que atualmente não é comercializado no país. Desse modo, este relatório se refere à avaliação de exclusão do risedronato 5mg para o tratamento da doença de paget no SUS, demandada pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) do Ministério da Saúde (MS), por meio do processo 25000.061148/2019-60.

## **2. CONFLITOS DE INTERESSE**

Os autores declararam não ter conflitos de interesses com a matéria.



### 3. RESUMO EXECUTIVO

**Tecnologia:** Risedronato comprimidos de 5 mg

**Nome Comercial:** ACTONEL® 5 mg da Sanofi-Aventis

**Indicação:** Tratamento de Doença de Paget óssea

**Demandante:** Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE/MS)

**Contexto:** A Doença de Paget é uma doença óssea hipermetabólica que se caracteriza por áreas de reabsorção óssea aumentada. O risedronato é um medicamento inibidor da reabsorção óssea que pode ser utilizado no controle da atividade da doença. O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Paget foi aprovado na PORTARIA CONJUNTA Nº 2, DE 17 DE JANEIRO DE 2020. Nele recomendou-se o uso de risedronato 35 mg para o tratamento da doença de paget.

**Justificativa da exclusão:** A apresentação de “Risedronato 5 mg” não está em comercialização no Brasil e não apresenta comodidade posológica aos pacientes, visto que a dose recomendada é 35 mg em dose única diária e essa dosagem está disponível para o tratamento, evitando a ingestão de muitos comprimidos diários pelo paciente.

**Deliberação final:** Os membros da Conitec presentes na 89ª reunião ordinária, no dia 06 de agosto de 2020, deliberaram, por unanimidade, recomendar a exclusão do risedronato 5mg para o tratamento da Doença de Paget no Sistema Único de Saúde. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 546/2020.

**Decisão:** Excluir o risedronato 5mg para tratamento de paciente com doença de Paget, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, conforme Portaria nº 35, publicada no Diário Oficial da União nº 167, seção 1, página 134, em 31 de agosto de 2020.



#### 4. A DOENÇA

Doença de Paget é uma doença óssea hipermetabólica que acomete um ou mais ossos e se caracteriza por áreas de reabsorção óssea aumentada mediada por osteoclastos, seguida de reparo osteoblástico desorganizado (1,2). Apesar de não ser uma doença genética, a história familiar está presente em cerca de 5-40% dos casos e existem mutações em genes que aumentam a suscetibilidade para o seu desenvolvimento (1,2,3). Além disso, algumas infecções virais também tem sido alvo de investigação como possíveis agentes patogênicos (1). Como consequência desse processo, há desestruturação da arquitetura nos tecidos ósseos acometidos, o que resulta em aumento de volume e maior fragilidade óssea, que podem se manifestar com dor, fraturas, deformidades ou compressão de estruturas vasculares e nervosas (2,3). Transformação neoplásica das lesões (especialmente osteossarcoma) ocorre raramente (menos de 1% dos pacientes) (1,2). A doença costuma acometer ossos do crânio, pelve, vértebras, fêmur e tíbia (2,3).

A DPO acomete homens e mulheres e sua prevalência aumenta com a idade (raramente se manifesta antes dos 40 anos) (1,3). É uma doença mais comum nos países da Europa ocidental, América do Norte, Austrália e Nova Zelândia com taxas de prevalência que variam de 0,7 a 4,6% (1). No Brasil, um estudo realizado em Recife observou uma prevalência em adultos maiores de 45 anos de 0,68% e uma incidência de 50,3 por 1.000 pessoas-ano (2,4). As características epidemiológicas e apresentação clínica parecem ser semelhantes nos pacientes brasileiros com aquelas descritas na literatura internacional (2,3).



## 5. TRATAMENTO

O tratamento da Doença de Paget óssea (DPO) tem por objetivo melhorar os sintomas de dor e evitar complicações crônicas decorrentes de compressão de estruturas adjacentes ou fraturas ósseas, sendo feito com bisfosfonatos, orais ou intravenosos (IV), ou calcitonina (5). Antes de iniciar o tratamento com bisfosfonatos, é importante que se garanta o aporte adequado de cálcio e vitamina D, o que é alcançado com reposição de cálcio e colecalciferol.

Dentre os bisfosfonatos, o alendronato, o risedronato e o ácido zoledrônico podem ser empregados no tratamento da DPO (2,5,6,7,8,9,10,11,12). Recomenda-se que o tratamento para DPO em atividade seja preferencialmente feito com bisfosfonatos sendo a calcitonina reservada para aqueles pacientes que tenham contraindicação (insuficiência renal com DCE abaixo de 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) ou que não tolerem os bisfosfonatos.

### 5.1. Esquema de administração do Risedronato:

**Risedronato sódico:** 35 mg por via oral, em dose única diária, por 2 meses. Deve ser ingerido pela manhã, meia hora antes da refeição, com 300 mL de água. O paciente deve ficar de pé ou sentado por no mínimo 30 minutos após a administração do medicamento.

A dose do risedronato mais estudada e recomendada para o tratamento da DPO é 30 mg diários, porém a apresentação disponível no Brasil é somente a de 35 mg.

## 6. JUSTIFICATIVA DA EXCLUSÃO

A apresentação de “Risendronato 5 mg” não apresenta comodidade posológica aos pacientes, visto que a dose recomendada é 35 mg em dose única diária. A dose de 35 mg em um único comprimido está disponível para o tratamento dos pacientes com Doença de Paget.

A apresentação Risendronato 5 mg não é mais comercializada. Foi excluída da Lista A de Medicamentos de Referência da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, disponível em:

<http://portal.anvisa.gov.br/registros-e-autorizacoes/medicamentos/produtos/medicamentos-de-referencia/lista>. A exclusão foi realizada em 29/01/2016 por ter seu registro cancelado (13).

## 7. RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC

Os membros da Conitec presentes na 89ª reunião ordinária, no dia 06 de agosto de 2020, deliberaram, por unanimidade, recomendar a exclusão do risedronato 5mg para o tratamento da Doença de Paget no Sistema Único de Saúde. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 546/2020.

## 8. DECISÃO

PORTARIA SCTIE-MS Nº 35, DE 28 DE AGOSTO DE 2020

Torna pública a decisão de excluir o risedronato 5mg para tratamento de paciente com doença de Paget, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

Ref.: 25000.061148/2019-60, 0016447457.

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE, DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais e, nos termos dos art. 20 e art. 23, do Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Fica excluído o risedronato 5mg no tratamento da doença de Paget, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

Art. 2º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC) sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: <http://conitec.gov.br/>.

Art. 3º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

HÉLIO ANGOTTI NETO



## 9. REFERÊNCIAS

1. Singer FR, Bone HG, Hosking DJ, Lyles KW, Murad MH, Reid IR, Siris ES, Endocrine Society. Paget's disease of bone: an endocrine society clinical practice guideline. *J ClinEndocrinolMetab.* 2014 Dec;99(12):4408-22.
2. Griz L, Fontan D, Mesquita P, Lazaretti-Castro M, Borba VZ, Borges JL, Fontenele T, Maia J, Bandeira F, Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism. Diagnosis and management of Paget's disease of bone. *ArqBras EndocrinolMetabol.* 2014 Aug;58(6):587-99.
3. Werner de Castro GR, Heiden GI, Zimmermann AF, Morato EF, Neves FS, Toscano MA, de Magalhães Souza Fialho SC, Pereira IA. Paget's disease of bone: analysis of 134 cases from an island in Southern Brazil: another cluster of Paget's disease of bone in South America. *Rheumatol Int.* 2012 Mar;32(3):627-31.
4. Reis RL, Poncell MF, Diniz ET, Bandeira F. Epidemiology of Paget's disease of bone in the city of Recife, Brazil. *Rheumatol Int.* 2012 Oct;32(10):3087-91
5. Mahmood W, McKenna M. Proposed new approach for treating Paget's disease of bone. *Irish Journal of Medical Science* (2011) 180:1 (121-124).
6. Reid IR, Nicholson GC, Weinstein RS, Hosking DJ, Cundy T, Kotowicz MA, et al. Biochemical and radiologic improvement in Paget's disease of bone treated with alendronate: a randomized, placebo-controlled trial. *Am J Med.* 1996;101(4):341-8.
7. Siris ES, Chines AA, Altman RD, Brown JP, Johnston CC, Jr., Lang R, et al. Risedronate in the treatment of Paget's disease of bone: an open label, multicenter study. *J Bone Miner Res.* 1998;13(6):1032-8.
8. Gutteridge DH, Retallack RW, Ward LC, Stuckey BG, Stewart GO, Prince RL, et al. Clinical, biochemical, hematologic, and radiographic responses in Paget's disease following intravenous pamidronate disodium: a 2- year study. *Bone.* 1996;19(4):387-94.
9. Miller PD, Brown JP, Siris ES, Hoseyni MS, Axelrod DW, Bekker PJ. A randomized, double-blind comparison of risedronate and etidronate in the treatment of Paget's disease of bone. Paget's Risedronate/Etidronate Study Group. *Am J Med.* 1999;106(5):513-20.
10. Walsh JP, Ward LC, Stewart GO, Will RK, Criddle RA, Prince RL, et al. A randomized clinical trial comparing oral alendronate and intravenous pamidronate for the treatment of Paget's disease of bone. *Bone.* 2004;34(4):747-
11. Nishida Y, Yamada Y, Tsukushi S, Sugiura H, Urakawa H, Ishiguro N. Midterm outcome of risedronate therapy for patients with Paget's disease of bone in the central part of Japan. *Clinical Rheumatology* (2013) 32:2 (241-245).

12. Ohara M, Imanishi Y, Nagata Y, Ishii A, Kobayashi I, Mori K, Ito M, Miki T, Nishizawa Y, Inaba M. Clinical efficacy of oral risedronate therapy in Japanese patients with Paget's disease of bone. *J Bone Miner Metab.* 2015 Sep;33(5):584-90.
13. ANVISA. Agencia Nacional de Vigilancia de Medicamentos e Alimentos. Regularização de produtos – Medicamentos. Lista de Medicamentos de Referência. Disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/registros-e-autorizacoes/medicamentos/produtos/medicamentos-de-referencia/lista>. Data de acesso 22/07/20.

