

Relatório de **recomendação**

M E D I C A M E N T O

Novembro/2021

Exclusão de cloridrato de ranitidina solução injetável 25 mg/mL, cloridrato de ranitidina xarope 15 mg/mL e cloridrato de ranitidina comprimido 150 mg

Brasília - DF

2021

2021 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

Elaboração do Relatório

COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO E AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE - CMATS/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

COORDENAÇÃO-GERAL DE ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA BÁSICA – CGAFB/DAF/SCTIE/MS

MARCO LEGAL

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.

AValiação de Tecnologias em Saúde

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 abaixo, que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

Tipo de Estudo	Descrição
Revisão Sistemática com ou sem metanálise	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde.
Parecer Técnico-científico	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde.
Avaliação econômica completa (estudos de custo-efetividade, custo-utilidade, custo-minimização e custo-benefício)	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.
Análise de Impacto Orçamentário	Estudo que avalia o incremento ou redução no desembolso relacionado à incorporação da tecnologia em saúde
Monitoramento do Horizonte Tecnológico	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 à regulação sanitária ou de preços das tecnologias.

SUMÁRIO

1.	APRESENTAÇÃO	6
2.	CONFLITO DE INTERESSES.....	6
3.	RESUMO EXECUTIVO	7
4.	A DOENÇA	8
5.	TRATAMENTO	8
6.	JUSTIFICATIVA DA DEMANDA.....	10
7.	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC.....	12
8.	REFERÊNCIAS	13



1. APRESENTAÇÃO

Este relatório se refere à avaliação da exclusão de cloridrato de ranitidina solução injetável 25 mg/mL, cloridrato de ranitidina xarope 15 mg/mL e cloridrato de ranitidina comprimido 150 mg, no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), demandada pelo Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos (DAF) da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE), do Ministério da Saúde (MS). O documento foi elaborado pela Coordenação-Geral de Assistência Farmacêutica Básica (CGAFB/DAF/SCTIE/MS).

2. CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram não possuir conflitos de interesses com a matéria.

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologias: cloridrato de ranitidina solução injetável 25 mg/mL, cloridrato de ranitidina xarope 15 mg/mL e cloridrato de ranitidina comprimido 150 mg.

Indicações para exclusão: Úlcera duodenal e gástrica; doença do refluxo gastroesofágico; síndrome de Zollinger-Ellison; hipersecreção gástrica; erradicação de *Helicobacter pylori*, em combinação com antimicrobianos; esofagite erosiva; dispepsia funcional; prevenção de úlcera por estresse.

Demandante: Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, do Ministério da Saúde (DAF/SCTIE/MS).

Contexto: Dados constantes no *Global Burden of Disease* (GBD) mostram que em 2019 a incidência de casos de doença do sistema digestivo superior foi de 7.209 novos casos para 100.000. De acordo com o Formulário Terapêutico Nacional (FTN), disponibilizado no aplicativo MedSUS, o cloridrato de ranitidina é utilizado nas seguintes indicações terapêuticas: úlcera duodenal e gástrica; doença do refluxo gastroesofágico; síndrome de Zollinger-Ellison; hipersecreção gástrica; erradicação de *Helicobacter pylori*, em combinação com antimicrobianos; esofagite erosiva; dispepsia funcional; prevenção de úlcera por estresse.

Justificativa da demanda: A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) publicou no Diário Oficial da União, de 27 de agosto de 2020, a Resolução-RE nº 3.259, de 26 de agosto de 2020, que determina a proibição da comercialização, distribuição, fabricação, importação, manipulação e propaganda do cloridrato de ranitidina, de forma definitiva. O motivo apresentado foi a possibilidade de formação da substância N-nitrosodimetilamina (NDMA) nos medicamentos contendo o insumo farmacêutico ativo cloridrato de ranitidina, originada pela degradação da própria molécula, de forma espontânea, dentro das formulações, não sendo até o momento identificada uma possibilidade para a estabilização da molécula frente a essa degradação. Tendo em vista que a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename) de 2020, em seu Anexo I - Relação Nacional de Medicamentos do Componente Básico da Assistência Farmacêutica, apresenta o medicamento cloridrato de ranitidina nas apresentações 25 mg/mL (solução injetável), 15 mg/mL (xarope) e 150 mg (comprimido), faz-se necessário sua exclusão no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS).

Recomendação preliminar da Conitec: O Plenário da Conitec, em sua 103ª Reunião Ordinária, no dia 11 de novembro de 2021, deliberou que a matéria fosse disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar favorável à exclusão de cloridrato de ranitidina solução injetável 25 mg/mL, cloridrato de ranitidina xarope 15 mg/mL e cloridrato de ranitidina comprimido 150 mg. Os membros da Conitec consideraram que a disponibilização das apresentações de ranitidina no SUS, de fato, terá de ser interrompida por conta da determinação da Anvisa. Entretanto, foi destacada a necessidade de se avaliar, com urgência, a inclusão de outras opções terapêuticas para os pacientes que necessitavam de ranitidina, visando não deixar essa população com uma necessidade não atendida e, portanto, descoberta no âmbito do SUS.

4. A DOENÇA

Dados constantes no *Global Burden of Disease* (GBD) mostram que em 2019 a incidência de casos de doença do sistema digestivo superior foi de 7.209 novos casos para 100.000 pessoas (1). Dentre as principais doenças destaca-se o refluxo gastroesofágico com incidência de 6.807 novos casos para 100.000; gastrite e duodenite com 379 novos casos para 100.000 e úlcera péptica com 23 novos casos para 100.000 pessoas.

5. TRATAMENTO

De acordo com o Formulário Terapêutico Nacional (FTN), disponibilizado no aplicativo MedSUS, o cloridrato de ranitidina é utilizado nas seguintes indicações terapêuticas: úlcera duodenal e gástrica; doença do refluxo gastroesofágico; síndrome de Zollinger-Ellison; hipersecreção gástrica; erradicação de *Helicobacter pylori*, em combinação com antimicrobianos; esofagite erosiva; dispepsia funcional; prevenção de úlcera por estresse.

Abaixo, o esquema de administração para o público infantil e adulto constante no FTN para as indicações citadas:

Crianças

Úlcera duodenal e gástrica

- 2 mg a 4 mg, por quilo, por via oral, a cada 12 horas, até o máximo de 300 mg/dia. Manutenção com 2 mg a 4 mg, por quilo, por via oral, uma vez ao dia.

Esofagite erosiva, doença de refluxo gastroesofágico

- 5 mg a 10 mg/kg/dia, por via oral, divididos em duas tomadas.

Dispepsia funcional

- Somente acima de 12 anos de idade, dar 75 mg a 150 mg, por via oral, uma a duas vezes ao dia, meia hora antes ou uma hora depois das principais refeições, até o máximo de 300 mg por dia.

Adulto

Úlcera duodenal e gástrica

- 150 mg, por via oral, duas vezes ao dia, durante 4 a 6 semanas ou 300 mg depois do jantar ou ao deitar por 2 a 4 semanas. Dose de manutenção 150 mg, por via oral, ao deitar.



Doença do refluxo gastroesofágico

- 150 mg a 300 mg, por via oral, duas vezes ao dia, durante 8 a 12 semanas.

Síndrome Zollinger-Ellison

- 150 mg, por via oral, duas vezes ao dia, até o máximo de 6 g por dia nos casos graves.

Erradicação de Helicobacter pylori.

- 150 mg, por via oral, duas vezes ao dia, em combinação com terapia quádrupla.

Esofagite erosiva

- 150 mg, por via oral, quatro vezes ao dia.

Dispepsia funcional

- 150 mg, por via oral, uma ou duas vezes ao dia.

Prevenção de úlcera por estresse

- 50 mg, por infusão intravenosa, por 15 a 20 minutos, a cada 6 a 8 horas.

6. JUSTIFICATIVA DA DEMANDA

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) publicou no Diário Oficial da União, de 27 de agosto de 2020, a Resolução-RE Nº 3.259, de 26 de agosto de 2020 (2), que determina a proibição da comercialização, distribuição, fabricação, importação, manipulação e propaganda do cloridrato de ranitidina, de forma definitiva. O motivo apresentado foi a possibilidade de formação da substância N-nitrosodimetilamina (NDMA) nos medicamentos contendo o insumo farmacêutico ativo cloridrato de ranitidina, originada pela degradação da própria molécula, de forma espontânea, dentro das formulações, não sendo até o momento identificada uma possibilidade para a estabilização da molécula frente a essa degradação.

De acordo com o sítio eletrônico da Anvisa, em consulta realizada em 13 de outubro de 2021, há 36 registros válidos para o medicamento cloridrato de ranitidina, em diferentes apresentações (Figura 1). A busca por “ranitidina” indica apenas um registro, contemplado no resultado de “cloridrato de ranitidina”. Destaca-se que a consulta detalhada dos produtos apresenta o alerta de Medida Cautelar ativa, com suspensão de comercialização, distribuição e uso, exceto para produtos de cinco empresas.

Consultas

ANVISA - AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

Resultado da Consulta de Produtos							
	Nome Comercial	Princípio Ativo	Registro	Processo	Nome da Empresa Detentora do Registro - CNPJ	Situação	Vencimento
<input type="checkbox"/>	ANTIDIN	CLORIDRATO DE RANITIDINA	103700622	25351.551961/2014-32	LABORATÓRIO TEUTO BRASILEIRO S/A - 17.159.229/0001-76	Válido	05/2025
<input type="checkbox"/>	CLORIDRATO DE RANITIDINA	CLORIDRATO DE RANITIDINA	104810119	25351.959489/2016-44	1FARMA INDUSTRIA FARMACEUTICA LTDA - 48.113.906/0001-49	Válido	05/2026
<input type="checkbox"/>	CLORIDRATO DE RANITIDINA	CLORIDRATO DE RANITIDINA	105730605	25351.849221/2018-67	Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A - 60.659.463/0029-92	Válido	01/2027
<input type="checkbox"/>	CLORIDRATO DE RANITIDINA	CLORIDRATO DE RANITIDINA	143810179	25351.701434/2010-88	CIMED INDUSTRIA S.A. - 02.814.497/0001-07	Válido	11/2025

Figura 1. Busca por registro sanitário válido de cloridrato de ranitidina no Brasil, indicando quatro dos 36 resultados encontrados.

Fonte: Anvisa (3).

Atualmente, a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais vigente (Rename 2020), apresenta o medicamento cloridrato de ranitidina nas apresentações 25 mg/mL (solução injetável), 15 mg/mL (xarope) e 150 mg (comprimido). De acordo com o referido documento, esse medicamento compõe a Relação Nacional de Medicamentos do Componente Básico da Assistência Farmacêutica e seu Grupo Principal Anatômico (1º nível do Sistema de Classificação Anatômica Terapêutica Química - ATC) é o *A: Aparelho Digestivo e Metabolismo*.

A Rename é instrumento promotor do uso racional e lista orientadora do financiamento de medicamentos na Assistência Farmacêutica, uma vez que ela compreende a seleção e a padronização de medicamentos indicados para atendimento de doenças ou de agravos no âmbito do SUS (Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011). O Formulário Terapêutico Nacional (FTN), documento disponível no aplicativo MedSUS e que visa subsidiar profissionais de saúde para a prescrição, dispensação e uso dos medicamentos da Rename, apresenta as seguintes indicações terapêuticas para o cloridrato de ranitidina: úlcera duodenal e gástrica; doença do refluxo gastroesofágico; síndrome de Zollinger-Ellison; hipersecreção gástrica; erradicação de *Helicobacter pylori*, em combinação com antimicrobianos; esofagite erosiva; dispepsia funcional; prevenção de úlcera por estresse. Para tais condições clínicas não há Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) elaborados e publicados pelo Ministério da Saúde. Considerando que a Rename 2020 está em processo de atualização pela Subcomissão Técnica de Atualização da Rename e do FTN, considera-se pertinente e oportuna a avaliação da **exclusão de: (i) cloridrato de ranitidina 25 mg/mL solução injetável; (ii) cloridrato de ranitidina 15 mg/mL xarope; e (iii) cloridrato de ranitidina 150 mg comprimido**, para que a Rename 2022 esteja atualizada em relação a esse medicamento.

Informações obtidas da Base Nacional de Dados de Ações e Serviços da Assistência Farmacêutica (BNAFAR) para os anos de 2019, 2020 e 2021 indicam os seguintes quantitativos movimentados de cloridrato de ranitidina em estabelecimentos do SUS:

Quadro 1. Quantidades de cloridrato de ranitidina movimentadas nos estabelecimentos do SUS, entre 2019 e 2021.

Produto	Quantidade de entradas	Quantidade de dispensada
RANITIDINA, CLORIDRATO 15 MG/ML XAROPE 120 ML	433.586	101.662
RANITIDINA, CLORIDRATO 150 MG COMPRIMIDO	102.668.174	43.817.408
RANITIDINA, CLORIDRATO 25 MG/ML SOLUÇÃO INJETÁVEL 2 ML	5.458.999	143.887

Observa-se, no entanto, que nem todos os estabelecimentos da Assistência Farmacêutica registram os dados em sistemas informatizados e que não há parâmetros de fidedignidade e representatividade definidos.

Tendo em vista que a exclusão das diferentes apresentações de cloridrato de ranitidina não estará acompanhada da inclusão de medicamento para substituí-la, são necessários estudos de Avaliação de Tecnologias em Saúde para identificação e resolução de possível(is) lacuna(s) terapêutica(s) na Rename.

7. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Pelo exposto, o Plenário da Conitec, em sua 103ª Reunião Ordinária, no dia 11 de novembro de 2021, deliberou que a matéria fosse disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar favorável à exclusão de cloridrato de ranitidina solução injetável 25 mg/mL, cloridrato de ranitidina xarope 15 mg/mL e cloridrato de ranitidina comprimido 150 mg. Os membros da Conitec consideraram que a disponibilização das apresentações de ranitidina no SUS, de fato, terá de ser interrompida por conta da determinação da Anvisa. Entretanto, foi destacada a necessidade de se avaliar, com urgência, a inclusão de outras opções terapêuticas para os pacientes que necessitavam de ranitidina, visando não deixar essa população com uma necessidade não atendida e, portanto, descoberta no âmbito do SUS.

8. REFERÊNCIAS

1. GBD Compare | IHME Viz Hub [Internet]. [cited 2021 Oct 13]. Available from: <https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/>
2. ANVISA. RESOLUÇÃO-RE Nº 3.259, DE 26 DE AGOSTO DE 2020 - RESOLUÇÃO-RE Nº 3.259, DE 26 DE AGOSTO DE 2020 - DOU - Imprensa Nacional [Internet]. [cited 2021 Oct 13]. Available from: <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-re-n-3.259-de-26-de-agosto-de-2020-274384354>
3. Consultas - Agência Nacional de Vigilância Sanitária [Internet]. [cited 2021 Oct 13]. Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/>

