

## ATUALIZAÇÃO DO ROL DE PROCEDIMENTOS E EVENTOS EM SAÚDE

| RESUMO EXECUTIVO                   |   |
|------------------------------------|---|
| <b>Ciclo</b>                       | 2019/2020                                       |
| <b>Nº UAT</b>                      | 408   |
| <b>Fonte</b>                       | CONITEC   |
| <b>Tecnologia em Saúde</b>         | Ácido Zoledrônico                               |
| <b>Indicação de uso</b>            | Tratamento da Doença de Paget                   |
| <b>Tipo de Tecnologia em Saúde</b> | Medicamento                                     |
| <b>Tipo de PAR</b>                 | Incorporação de nova tecnologia em saúde no Rol |

Legenda:

UAT – Unidade de Análise Técnica

PAR – Proposta de Atualização do Rol

### RECOMENDAÇÃO CONITEC

Nº, título e URL do Relatório de Recomendação: **Relatório 416 - Ácido Zoledrônico no tratamento da Doença de Paget**  
[http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Recomendacao/Relatorio\\_acidozoledronico\\_Paget.pdf](http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Recomendacao/Relatorio_acidozoledronico_Paget.pdf)

Nº, data de publicação e URL da Portaria: **PORTARIA Nº 85, DE 20 DE DEZEMBRO DE 2018**  
[http://conitec.gov.br/images/Relatorios/Portaria/2018/DOUPortaria\\_-SCTIE\\_85\\_2018.pdf](http://conitec.gov.br/images/Relatorios/Portaria/2018/DOUPortaria_-SCTIE_85_2018.pdf)

Recomendação:

Torna pública a decisão de incorporar o ácido zoledrônico para doença de Paget no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS. Dada pela Portaria nº 85, de 20 de dezembro de 2018, publicada no Diário Oficial da União nº 245, seção 1, página 830.

### CONTEXTO

A doença de Paget óssea (DPO) ou osteíte deformante é uma doença osteometabólica local em que ocorre remodelação óssea intensa, uni ou multifocal, caracterizada por aumento importante do número, tamanho e atividade dos osteoclastos, causando várias deformidades esqueléticas. A reabsorção óssea aumentada está associada à atividade de neoformação óssea, mediada por osteoblastos, produzindo um osso estruturalmente inferior nos locais afetados, facilmente deformado por sobrecargas ou forças tensionais musculares.

Existem poucos dados consistentes sobre a prevalência e incidência da doença no Brasil. Em estudo realizado em Recife por Reis et al(8), a prevalência de DPO entre 2006-2009 foi de 6,8 casos a cada 1.000 habitantes ou uma densidade de incidência de 50,3 casos para 10.000 pacientes-ano, sendo essas taxas comparáveis com as do Sul da Europa. A idade média dos casos de DPO em Recife foi de 69,53 anos (8). A prevalência de casos de DPO aumentou de 2006 para 2009, sendo a maioria em homens. Em outros estudos de casos realizados no Brasil sugerem-se uma predominância de DPO em pacientes de descendência Europeia.

O tratamento da DPO é feito com bisfosfonatos, que aliviam a dor, diminuem o turnover ósseo e promovem a deposição de osso lamelar normal nos locais das lesões, com normalização ao longo do tempo dos níveis de FAs e de outros marcadores. Os bisfosfonatos são inibidores potentes da reabsorção óssea caracteristicamente aumentada nesta doença, sendo os osteoclastos o principal alvo destes medicamentos. O pamidronato (o mais antigo), alendronato, risedronato e o ácido zoledrônico (ZOL)

são exemplos de bisfosfonatos. Com o uso dos bisfosfonatos, há diminuição substancial dos índices bioquímicos da atividade da doença e melhora sintomática importante. Os níveis séricos de FAs diminuem e há melhora radiológica e cintilográfica das lesões, com melhora da dor e das deformidades ósseas. Há relação positiva entre a resposta bioquímica inicial ao medicamento e a duração da remissão alcançada, mas não há relação positiva entre o prolongamento do tratamento e a remissão mais longa. A supressão efetiva e sustentada da atividade dos osteoclastos, com intensidade e tempo suficientes, prevenirá recrutamento de novos osteoclastos doentes com eventual destruição da população anormal. Portanto, medicamentos antirreabsortivos mais potentes oferecem a possibilidade de uma maior supressão da atividade osteoclástica anormal, eliminando a necessidade de tratamentos contínuos por longos período. O controle em longo prazo da atividade da doença é uma meta importante do tratamento pela possibilidade de redução das complicações futuras (deformidades, fraturas e degeneração articular óssea). Os bisfosfonatos são retidos intactos dentro do osso durante o tratamento e podem, na sequência, reexercer efeito sobre os osteoclastos quando este local sofrer remodelação. Atualmente, os bisfosfonatos são considerados tratamento de escolha para a DPO, por serem efetivos em suprimir o turnover ósseo aumentado. O alendronato e risedronato são administrados pela via oral (VO), enquanto o pamidronato e ZOL são administrados via IV.

Vale esclarecer que o tratamento com bisfosfonatos orais (alendronato e risedronato), com o bisfosfonado intravenoso (pamidronato) e demais medicações, conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para DOENÇA DE PAGET – OSTEÍTE DEFORMANTE do Ministério da Saúde, não possui cobertura assegurada na saúde suplementar.

O PCDT recomenda que o tratamento para DPO em atividade seja preferencialmente feito com bisfosfonados orais, devendo serem levadas em consideração a função renal e a tolerância do paciente. Nos pacientes com contraindicação aos bisfosfonados orais em função de dismotilidade esofágica ou impossibilidade de manter ortostase após ingestão dos comprimidos, o bisfosfonado intravenoso (pamidronato) deve ser a terapia de escolha. Como os bisfosfonatos não devem ser administrados a pacientes com insuficiência renal (DCE abaixo de 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), para eles a calcitonina constitui o tratamento de escolha.

## **TECNOLOGIA EM SAÚDE**

O ZOL é um bisfosfonato heterocíclico, portador de nitrogênio, com potência antireabsortiva pelo menos 120 vezes maior que o pamidronato, desenvolvido também para administração IV. Com pequena dose clinicamente ativa, espera-se poucos efeitos adversos na mineralização do osso e em comparação com os outros agentes. É administrado em dose única de 5 mg por infusão IV, diluído em 100 mL de soro fisiológico ou dextrose 5% em solução, durante pelo menos 15 minutos. Esse tipo de aplicação é realizado em ambiente hospitalar ou ambulatorial, oferecendo maior conveniência e adesão ao tratamento. O ZOL tem aprovação para tratamento da DPO, para osteoporose de diferentes etiologias, para prevenção de fraturas e para aumentar a densidade óssea. A apresentação é frasco com solução pronta com 5 mg/100 mL de ZOL.

A posologia do tratamento de DPO com ZOL (5 mg em 100 mL, solução pronta para aplicação) recomendada em bula é de uma aplicação administrada intravenosamente por pelo menos 15 minutos. O retratamento da DPO consiste em uma nova dose de 5 mg de ZOL após um intervalo mínimo de 12 meses a partir do tratamento inicial.

## **SÍNTESE DAS INFORMAÇÕES ECONÔMICAS**

O Relatório CONITEC nº 416/2019 apresenta uma avaliação econômica de custo-efetividade com base em modelo de árvore de decisão, comparando os medicamentos para tratamento de indivíduos com DPO - alendronato, risedronato, pamidronato e ácido zoledrônico. Os custos considerados foram os diretos (aquisição), tendo o SIASG como fonte. A perspectiva do estudo foi a do Sistema Único de Saúde. O desfecho de efetividade foi o de redução de fosfatase alcalina até a normalidade. Como resultado, o

ácido zoledrônico foi o mais efetivo dos medicamentos, mas seu custo foi o mais elevado, com uma RCEI de R\$ 4.054,00.

O impacto orçamentário da incorporação do ácido zoledrônico ao Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde da ANS foi analisado considerando-se que os medicamentos orais alternativos não são cobertos pelas operadoras devido à legislação vigente e que, dessa forma, a medicação injetável entraria como única alternativa de tratamento para os portadores de Doença de Paget sintomáticos.

Como população elegível foram consideradas a quantidade de beneficiários de planos privados de saúde em julho de 2018 (SIB/ANS) e a incidência de 6,8 para cada 1.000 (0,68%) adultos acima de 45 anos com diagnóstico de Doença de Paget, descontando-se 70% da estimativa de pacientes que não apresentam sintomas. A estimativa da população elegível média anual foi de 33.836 pessoas.

Foram elaborados cenários que consideraram a velocidade de difusão do medicamento no setor ao valor unitário de R\$ 1.759,69 (CMED/ANVISA). No primeiro, o *market share* da tecnologia parte de 5% e chega a 25% em 5 anos, e no segundo parte de 40% e chega a 60% no último ano.

Como resultados, no primeiro cenário o impacto orçamentário incremental acumulado em cinco anos foi de R\$ 45.569.609,82, ou seja, a média anual de R\$ 9.113.922,00. No segundo cenário, o impacto orçamentário incremental foi de R\$ 150.097.823,85, sendo a média anual de R\$ 30.019.565,00.

#### **CAPACIDADE INSTALADA**

Capacidade instalada já existente. Similar aos procedimentos do Rol que contemplam medicamentos ambulatoriais.

#### **ANÁLISE TÉCNICA**

No que se refere às evidências científicas, o ZOL demonstrou ser superior aos demais bisfosfonatos para o desfecho dor óssea. Também demonstrou ser superior ao placebo e aos demais bisfosfonatos para o desfecho redução de níveis de FA, tanto como variável contínua quanto como variável binária (representado pela proporção de pacientes que atingiram níveis satisfatórios de FA), além de demonstrar uma redução de risco relativo significativa de 88% na proporção de pacientes com recidiva quando comparado ao pamidronato. Para o desfecho qualidade de vida, avaliado apenas no estudo cujo comparador foi o risedronato, o ZOL apresentou melhores resultados, apesar da magnitude dessa superioridade ser marginalmente relevante do ponto de vista clínico. Para o desfecho clinicamente relevante “fraturas”, reportado apenas no estudo cujo comparador foi risedronato, observou-se resultados inconclusivos para sua eficácia, por conta da imprecisão dos achados atribuída ao baixo número de eventos nos grupos. Em relação aos eventos adversos, o ZOL apresentou o mesmo perfil de eventos de seus comparadores ativos risedronato e pamidronato. O risco de viés dos estudos foi classificado como alto, pois, apesar de todos os estudos terem sido ECR, alguns dos principais domínios avaliados, segundo os critérios da Cochrane, estavam ou comprometidos ou não foram adequadamente reportados, deixando incertezas, principalmente, sobre o método de garantia de alocação sigilosa, critério mais importante que deve ser garantido em um ECR. Entretanto, os achados foram consistentes entre os estudos, demonstrando a maior eficácia do ZOL em relação aos comparadores para os desfechos substitutos avaliados.

#### **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Em relação às evidências científicas, os achados foram consistentes entre os estudos, demonstrando a maior eficácia do ZOL em relação aos comparadores para os desfechos substitutos avaliados. O impacto orçamentário incremental em cinco anos variou de R\$ 46 milhões a R\$ 150 milhões, conforme o cenário de difusão, ou seja, uma variação de R\$ 9,1 milhões a R\$ 30 milhões por ano, em média.

## NOTA TÉCNICA DE CONSOLIDAÇÃO DAS PROPOSTAS DE ATUALIZAÇÃO DO ROL

### RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR - RP:

Recomendar a incorporação do ÁCIDO ZOLEDRÔNICO no Tratamento da Doença de Paget no Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde nas segmentações ambulatorial, hospitalar (com e sem obstetrícia) e referência.

### DOCUMENTOS VINCULADOS

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Relatório de Recomendação nº 416/2018 – CONITEC: Ácido Zoledrônico no tratamento da Doença de Paget. 2018. Disponível em: [http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Recomendacao/Relatorio\\_acidozoledronico\\_Paget.pdf](http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Recomendacao/Relatorio_acidozoledronico_Paget.pdf)  
>. Acesso em 03/09/2020.