



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

Nota Técnica Nº 178 /2012 (atualizada em 03/12/2015)

Brasília, maio de 2012.

Princípio Ativo: **ácido ibandrônico/ibandronato de sódio.**

Nomes Comerciais¹: **Bonviva[®], Osteoban[®], Sintezys[®], Osteotec[®].**

Medicamento de Referência^{2 e 3}: **Bonviva[®].**

Medicamentos Genéricos⁴: **Ibandronato de sódio[®].**

Sumário

1. O que é o ácido ibandrônico? 2
2. O medicamento possui registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA? Para qual finalidade? 2
3. O medicamento possui preço registrado na Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos – CMED? 3
4. Há estudo de Revisão Sistemática para o medicamento desta Nota Técnica?.... 3
5. Quais foram os alertas sanitários emitidos para o ácido ibandrônico? 4
6. Quais os países, com sistemas públicos de saúde semelhantes ao do Brasil, já **Erro! Indicador não definido.**

¹ Saliente-se que:

- Receituário com nome de Medicamento de Referência: pode-se dispensar o Medicamento de Referência ou o Medicamento Genérico.

- Receituário com nome de Medicamento Similar: pode-se dispensar apenas o Medicamento Similar.

- Receituário com nome do fármaco (DCB ou DCI): pode-se dispensar qualquer medicamento das três categorias: Referência, Similar e Genérico.

Nesse sentido, a fim de minimizar o custo das ações judiciais envolvendo medicamentos intercambiáveis, é de salutar importância a observância de possível alteração de prescrição médica.

Fontes: Portaria Nº 3.916 de 30 de outubro de 1998; Resolução – RDC Nº 16, DE 05/03/2007; Resolução – RDC Nº 134/2003 e Resolução – RDC Nº 17, de 05/03/2007; Resolução – RDC Nº 51, de 15 de agosto de 2007. Lei Nº 9.787, de 10 de fevereiro de 1999.

² **Medicamento de Referência:** de acordo com a definição legal, medicamento de referência é o medicamento inovador registrado no órgão federal responsável pela vigilância sanitária e comercializado no País, cuja eficácia, segurança e qualidade foram comprovadas cientificamente junto ao órgão federal competente, por ocasião do registro. A eficácia e a segurança do medicamento de referência são comprovadas através de apresentação de estudos clínicos analisados pela ANVISA.

³ BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Medicamento de Referência. Lista A. Disponível em:

<http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/c863ca004ac55443b86ff9185ecb8c81/Lista+A+30-11-2015.pdf?MOD=AJPERES> [Acesso: 03/12/2015].

⁴ **Medicamento Genérico:** de acordo com a definição legal, medicamento genérico é o medicamento análogo a um produto de referência, que pretende ser com este (Medicamento de Referência) intercambiável, geralmente produzido após a expiração ou renúncia da proteção patentária ou de outros direitos de exclusividade, comprovada a sua eficácia, segurança e qualidade, e designado pela DCB ou, na sua ausência, pela DCI.



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

7. Quais são os efeitos colaterais e os riscos associados ao medicamento? 4
8. O que o SUS oferece para as doenças tratadas pelo medicamento? 5

A presente Nota Técnica foi elaborada por farmacêuticos que fazem parte do corpo técnico e consultivo do Ministério da Saúde e possui caráter informativo, não se constituindo em Protocolo Clínico ou Diretriz Terapêutica. A Nota apresenta a política pública oferecida pelo Sistema Único de Saúde - SUS e tem por objetivos subsidiar a defesa da União em juízo e tornar mais acessível, aos operadores jurídicos em geral, informações de cunho técnico e científico, disponibilizadas em documentos oficiais produzidos pelos órgãos competentes do SUS e/ou outras agências internacionais, sem substituí-los.

1. O que é o ácido ibandrônico?

O ácido ibandrônico é a substância ativa dos medicamentos com os nomes comerciais acima expostos.

O ácido ibandrônico (ibandronato de sódio ou ibandronato de sódio monoidratado) é um bisfosfonato de terceira geração, pertencente ao grupo dos bisfosfonatos nitrogenados, que age sobre o tecido ósseo e inibe especificamente a atividade do osteoclasto, não interferindo com o recrutamento de osteoclastos.

Sua forma de apresentação é em comprimido revestido 150mg e solução injetável 1mg/ml.

2. O medicamento possui registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA? Para qual finalidade?

Sim, possui registro vigente⁵. O uso aprovado pela ANVISA é:

Comprimido⁶:

Para o tratamento da osteoporose pós-menopausa, com a finalidade de reduzir o risco de fraturas vertebrais. Em um subgrupo de pacientes de risco, com escore T < -3,0 DP no colo do fêmur, Bonviva® também demonstrou reduzir o risco de fraturas não vertebrais.

Tratamento da osteoporose: a osteoporose pode ser confirmada pelo achado de baixo índice de massa óssea (escore T < -2,0 DP) e pela presença de histórico de fratura osteoporótica ou de baixo índice de massa óssea (escore T < -2,5DP) na ausência de fratura osteoporótica preexistente documentada.

Solução injetável⁷:

⁵ BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Registro de Medicamento. Disponível em: http://www7.anvisa.gov.br/datavisa/consulta_produto/Medicamentos/frmConsultaMedicamentosPersistir.asp [Acesso: 03/12/2015].

⁶ BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Bulário Eletrônico. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=1760862015&pIdAnexo=2484082 [Acesso: 03/12/2015].



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

Para o tratamento da osteoporose (enfraquecimento dos ossos) pós-menopausa, para reduzir o risco de fraturas vertebrais. Em um subgrupo de pacientes de maior risco de sofrer fraturas não vertebrais (escore T<-3,0 DP no colo do fêmur), Bonviva® também demonstrou reduzir o risco de fraturas não vertebrais.

CASO o medicamento seja usado fora de tais indicações, configurar-se-á uso fora da bula, não aprovado pela ANVISA, isto é, uso terapêutico do medicamento que a ANVISA não reconhece como seguro e eficaz. Nesse sentido, o uso e as consequências clínicas de utilização desse medicamento para tratamento não aprovado e não registrado na ANVISA é de responsabilidade do médico.

3. O medicamento possui preço registrado na Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos – CMED?

A Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos – CMED, regulamentada pelo Decreto nº 4.766 de 26 de Junho de 2003, tem por finalidade a adoção, implementação e coordenação de atividades relativas à regulação econômica do mercado de medicamentos, voltados a promover a assistência farmacêutica à população, por meio de mecanismos que estimulem a oferta de medicamentos e a competitividade do setor.

Consoante informações na página eletrônica da ANVISA⁸, o medicamento **possui** preço registrado na CMED^{9 e 10}.

4. Há estudo de Revisão Sistemática para o medicamento desta Nota Técnica?

Estudo de coorte extenso e retrospectivo (*Evaluation Of Ibandronate Efficacy (VIBE)*) comparou as taxas de fraturas clínicas entre pacientes tratados com ibandronato 150mg mensal (7.345) *versus* bisfosfonatos semanais (56.837) – **alendronato*** e risedronato –, utilizando informações de bases de dados americanas. Os bisfosfonatos têm sido utilizados há muitos anos no tratamento da osteoporose pós-menopáusia e isso tornou disponível extensa base de dados de pacientes. O estudo durou 12 meses e incluiu mulheres com osteoporose ou osteopenia, com idade \geq 45 anos. Foi observado risco semelhante de fraturas não-vertebrais e

⁷ Disponível em: http://www.dialogoroche.com.br/content/dam/dialogo/pt_br/Bulas/B/Bonviva-Injetavel/Bula-Bonviva-Injetavel-Paciente.pdf [Acesso: 03/12/2015].

⁸ BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Consulta de Produtos – Medicamentos. Disponível em: http://www7.anvisa.gov.br/datavisa/consulta_produto/rconsulta_produto_detalhe.asp [Acesso: 03/12/2015].

⁹ BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Regulação de Mercado. Listas de Preços de Medicamentos. Disponível em:

http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/anvisa/home!/ut/p/c5/04_SB8K8xLLM9MSSzPy8xBz9CP0os3hnd0cPE3MfAwMDMydnA093Uz8z00B_AwN_Q6B8pFm8AQ7gaEBAzjIPjwqjCDyeMz388jPTdUvyI0wyDjxVAQA7-yfGA!!/?1dmy&urile=wcm%3apath%3a/anvisa+portal/anvisa/pos+-+comercializacao+-+pos+-+uso/regulacao+de+mercado/assunto+de+interesse/mercado+de+medicamentos/listas+de+precos+d e+medicamentos+03. [Acesso: 03/12/2015].

¹⁰ BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos – CMED. PREÇOS FÁBRICA E PREÇO MÁXIMO AO CONSUMIDOR. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/61b903004745787285b7d53fbc4c6735/Lista_conformidade_020512.pdf?MOD=AJPERES [Acesso: 03/12/2015].



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

quadril com ibandronato mensal e bisfosfonatos semanais (RR 0,88, p = 0,26; RR = 1,06, p = 0,84, respectivamente). **Comparando ibandronato mensal com alendronato e risedronato individualmente, foram encontrados resultados semelhantes. Estes achados de incidência de fratura não-vertebral estão de acordo com metanálises prévias e demonstram que o ibandronato mensal tem eficácia comparável a dos outros bisfosfonatos. Esses dados sugerem que, em um cenário de vida real, o risco de fraturas de quadril ou não-vertebrais é semelhante em pacientes que receberam ibandronato 150 mg mensal ou bisfosfonatos semanais¹¹.**

Revisão sistemática e meta-análise foi realizada para determinar a eficácia do tratamento e os resultados de segurança entre ibandronato mensal por via oral 150mg, 70 mg de alendronato semanal, e ibandronato 2,5 mg diário, e um placebo. **Estudo concluiu que ibandronato 150 mg uma vez por mês foi clinicamente comparável ao alendronato* 70mg por semana¹².**

5. Quais foram os alertas sanitários emitidos para o ácido ibandrônico?

O Comitê da Agência Europeia de Medicamentos de Medicamentos para Uso Humano (CHMP) concluiu que raras fraturas atípicas de fêmur são um efeito da classe dos bisfosfonatos¹³.

A Agência Europeia de Medicamentos (EMA) anunciou que o Comitê dos Medicamentos para Uso Humano (CHMP) concluiu que existe um aumento do risco de osteonecrose da mandíbula em pacientes em uso de bisfosfonatos (incluindo ácido alendrônico, ácido clodrônico, etidrônico, ácido ibandrônico, neridrônico, ácido pamidrônico, risedrônico, ácido tiludrônico e ácido zoledrônico)¹⁴.

6. Quais são os efeitos colaterais e os riscos associados ao medicamento?

Doença de refluxo gastroesofágico; diarreia; dor abdominal; dispepsia; náusea; flatulência; cefaleia; síndrome influenza-like (eventos relatados como reações de fase aguda ou sintomas tais como mialgia, artralgia, febre, calafrios, fadiga, náusea,

¹¹ Reginster JY, Barr CE, Blumentals WA, Harris ST. *Similar non vertebral antifracture efficacy demonstrated with monthly ibandronate versus weekly bisphosphonate therapy: a retrospective cohort study* (Eficácia antifratura não-vertebral semelhante demonstrada com terapia com ibandronato mensal versus bisfosfonato semanal: um estudo de coorte retrospectivo). *Ann Rheum Dis* 67(Suppl II):539, 2008. *Universidade de Liège, Bélgica; Roche Laboratories; Universidade da Califórnia, Estados Unidos.*

¹² Lee YH, Song GG. Efficacy and safety of monthly 150 mg oral ibandronate in women with postmenopausal osteoporosis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Korean J Intern Med.* 2011 Sep;26(3):340-7. Epub 2011 Sep 13.

¹³ European Medicines Agency – EMA. European Medicines Agency concludes class review of bisphosphonates and atypical fractures. 2011. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2011/04/WC500105281.pdf [Acesso: 03/12/2015].

¹⁴ World Health Organization – WHO. WHO Pharmaceuticals Newsletter. Bisphosphonates Review on the risk of osteonecrosis of the jaw. No. 6, 2009 & No. 1, 2010. Disponível em: http://www.who.int/medicines/publications/newsletter/2009news6_1.pdf [Acesso: 03/12/2015].



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

perda de apetite ou dor óssea); fadiga; artralgia; mialgia; distúrbios cutâneos e exantema.

7. O que o SUS oferece para as doenças tratadas pelo medicamento?

Este medicamento **não pertence à Relação Nacional de Medicamentos Essenciais – RENAME¹⁵** e não faz parte de nenhum programa de medicamentos de Assistência Farmacêutica no Sistema Único de Saúde – SUS estruturado pelo Ministério da Saúde e, portanto, o Sistema não definiu que o mesmo seja financiado por meio de mecanismos regulares.

Alternativamente, o SUS oferece os medicamentos **alendronato, carbonato de cálcio, associação carbonato de cálcio + colecalciferol e fosfato de cálcio tribásico + colecalciferol**, por meio do Componente Básico da Assistência Farmacêutica – CBAF¹⁶, que é a primeira linha de cuidado medicamentoso do sistema. Esse Componente é regulamentado pela Portaria GM/MS nº 1.555, de 30 de julho de 2013. Segundo tal norma, editada em consenso com todos os Estados e Municípios, cabe à União, aos Estados e aos Municípios o financiamento conjunto dos medicamentos fornecidos pelo referido componente, sendo que **os Estados, o Distrito Federal e os Municípios são responsáveis pela seleção, programação, aquisição, armazenamento, controle de estoque e prazos de validade, distribuição e dispensação dos medicamentos e insumos desse Componente, constantes dos Anexos I e IV da RENAME vigente, conforme pactuação nas respectivas CIB¹⁷.**

Salienta-se que, conforme a Portaria já citada, os medicamentos padronizados no CBAF não são associados a um rol taxativo de patologias, ao contrário, são dispensados na Atenção Básica bastando à apresentação de receituário médico.

Para a enfermidade **Osteoporose (CID 10: M80.0, M80.1, M80.2, M80.3, M80.4, M80.5, M80.8, M81.0, M81.1, M81.2, M81.3, M81.4, M81.6, M81.8, M82.0, M82.1, M82.8)**, o SUS oferece tratamento medicamentoso por meio do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica – CEAF¹⁸, o qual busca prover a integralidade de tratamento no âmbito do sistema. Esse Componente é regulamentado pela Portaria GM/MS nº 1.554, de 30 de julho de 2013. Segundo tal norma, editada em consenso com todos os Estados e Municípios, cabe às SES programar o quantitativo de todos os medicamentos que fazem parte desse Componente. Os medicamentos disponibilizados são: **calcitonina** (injetável), **pamidronato** (injetável), **risedronato** (comprimido), **raloxifeno** (comprimido). Estes medicamentos pertencem ao Grupo 2 cujo financiamento, aquisição e dispensação

¹⁵ BRASIL. Ministério da Saúde – MS. Portal da Saúde. Assistência Farmacêutica. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Artigos_Publicacoes/Rename/Rename-2014-Julho2015.pdf [Acesso: 03/12/2015].

¹⁶ BRASIL. Ministério da Saúde – MS. Biblioteca Virtual em Saúde. Saúde Legis. CBAF. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2013/prt1555_30_07_2013.html [Acesso: 03/12/2015].

¹⁷ Comissões Intergestores Bipartite (CIB), são instâncias colegiadas integradas por representantes das Secretarias Estaduais de Saúde e das Secretarias Municipais de Saúde, responsáveis pela pactuação do financiamento e resolução de outras questões pertinentes à gestão no âmbito estadual.

¹⁸ BRASIL. Ministério da Saúde – MS. Biblioteca Virtual em Saúde. Saúde Legis. CEAF. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2013/prt1554_30_07_2013.html [Acesso: 03/12/2015].



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

destes medicamentos à população é de responsabilidade das Secretarias de Estado da Saúde. Salienta-se que, conforme a Portaria já citada, os medicamentos padronizados no CEAF são associados a um rol taxativo de patologias, sendo que a dispensação requer o cumprimento de determinados requisitos e posterior análise técnica, por um profissional da área da saúde designado pelo gestor estadual.

O Protocolo Clínico¹⁹ dessa doença está regulamentado por meio da **Portaria SAS/MS nº 451, de 09 de junho de 2014**, onde se observa as diretrizes terapêuticas de tratamentos da enfermidade Osteoporose.

De acordo com o referido protocolo, cabe transcrever:

“Por não haver comprovação de superioridade clínica em relação às alternativas recomendadas, não são contemplados neste Protocolo os seguintes medicamentos:

...

- **Denosumabe e ibandronato, por não ter sido demonstrada superioridade em desfechos clínicos comparativamente aos bifosfonatos antes relacionados; para o denosumabe faltam evidências de segurança em longo prazo (59,60).** ”

À União cabe **financiar, adquirir e distribuir aos Estados** os medicamentos do Grupo 1A. Por sua vez, aos Estados cabe dispensar os medicamentos do Grupo 1A à população.

À União cabe **financiar** os medicamentos do Grupo 1B, cabendo às SES adquirir e dispensar à população os medicamentos do Grupo 1B.

Aos Estados cabe **financiar, adquirir e dispensar** à população os medicamentos do Grupo 2.

Aos Municípios cabe financiar, conjuntamente com a União e Estados, adquirir e dispensar à população os medicamentos do Grupo 3, os quais estão inseridos no Componente Básico da Assistência Farmacêutica.

A solicitação de medicamentos para atendimento pelo **Componente Especializado da Assistência Farmacêutica** corresponde ao pleito do paciente ou seu responsável na unidade designada pelo gestor estadual. Para a solicitação dos medicamentos, o paciente ou seu responsável deve cadastrar os seguintes documentos em estabelecimentos de saúde vinculados às unidades públicas designados pelos gestores estaduais.

- a) Cópia do Cartão Nacional de Saúde (CNS);
- b) Cópia de documento de identidade;

¹⁹ BRASIL. Ministério da Saúde – MS. Portal da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – PCDT. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2014/dezembro/15/Osteoporose.pdf> [Acesso: 03/12/2015].



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

- c) Laudo para Solicitação, Avaliação e Autorização de Medicamentos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (LME), adequadamente preenchido;
- d) Prescrição Médica devidamente preenchida;
- e) Documentos exigidos nos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas publicados na versão final pelo Ministério da Saúde, conforme a doença e o medicamento solicitado; e
- f) Cópia do comprovante de residência.

Esta solicitação deve ser tecnicamente avaliada por um profissional da área da saúde designado pelo gestor estadual e, quando adequada, o procedimento deve ser autorizado para posterior dispensação. **O cadastro do paciente, avaliação, autorização, dispensação e a renovação da continuidade do tratamento são etapas de execução do CEAF, sendo que a logística operacional destas etapas é de responsabilidade dos gestores estaduais.** Todos os medicamentos dos Grupos 1 e 2 devem ser dispensados somente de acordo com as recomendações dos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas e para as doenças (definidas pelo CID-10) contempladas no CEAF.