

# Ácido Zoledrônico no tratamento da Doença de Paget

Nº 416

Dezembro/2018



**medicamento**

## RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO



MINISTÉRIO DA SAÚDE

SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS

DEPARTAMENTO DE GESTÃO E INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

COORDENAÇÃO DE AVALIAÇÃO E MONITORAMENTO DE TECNOLOGIAS

# Ácido Zoledrônico no tratamento da Doença de Paget

Brasília – DF

(2018)



2018 Ministério da Saúde.

*Elaboração, distribuição e informações:*

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde

Coordenação de Avaliação e Monitoramento de Tecnologias

Esplanada dos Ministérios, bloco G, Edifício Sede, 8º andar.

CEP: 70058-900 – Brasília/DF

Tel: (61) 3315-3466

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

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

**Elaboração**

Avaliação das evidências de eficácia e segurança: Grupo Elaborador de PCDT – Hospital Alemão Oswaldo Cruz – HAOC

Avaliação do impacto orçamentário e avaliação econômica: Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde

**Revisão**

COORDENAÇÃO DE AVALIAÇÃO E MONITORAMENTO DE TECNOLOGIAS – CAMT/DGITS/SCTIE/MS

**Supervisão**

Vania Cristina Canuto Santos - DIRETORA DO DEPARTAMENTO DE GESTÃO E INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE (DGITS/SCTIE/MS)



## LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Fluxograma de tratamento do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Paget – osteíte deformante do Ministério da Saúde. Fonte: Brasil, 2012 (17). .....	16
Figura 2: Fluxograma da seleção das evidências. ....	24
Figura 3: Número de pacientes recebendo tratamento com pamidronato para o DPO (CID 10 M88.0 e M88.8) pelo SUS entre 2013 e 2017.....	34
Figura 4: Preços unitários praticados para compra de ZOL na apresentação de 5 mg/100 ml no Brasil e no exterior. ....	39

## LISTA DE QUADROS

QUADRO 1 – Apresentação de preços disponíveis* para o ácido zoledrônico no Brasil. ....	21
QUADRO 2 – Pergunta de pesquisa estruturada de acordo com o acrônimo PICO. ....	22
QUADRO 3 – Estratégia de buscas por evidências científicas nas bases de dados. Acesso: 19/07/2018. .	23

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Características dos estudos incluídos na revisão sistemática de Corral-Gudino e cols. (2017) (6). ....	25
Tabela 2: Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos na revisão sistemática de Corral-Gudino e cols. (2017) (6). ....	27
Tabela 3: Meta-análises do desfecho dor nos ossos comparando ácido zoledrônico com outros bisfosfonatos. ....	28
Tabela 4: Desfechos qualidade de vida comparando ácido zoledrônico com risedronato. ....	28
Tabela 5: Desfechos fratura nos estudos comparando ácido zoledrônico com risedronato. ....	29
Tabela 6: Porcentagem média da alteração da linha de base no nível sérico de fosfatase alcalina total..	29
Tabela 7: Número de participantes que atingiram a normalização dos níveis séricos de fosfatase alcalina (FAs) ou que apresentaram relapso de aumento de FAs. ....	30
Tabela 8: Número de participantes que experienciaram eventos adversos relacionados aos bisfosfonatos. ....	30
Tabela 9: Eventos adversos reportados nos estudos incluídos na revisão sistemática com meta-análise. ....	32
Tabela 10: Estimativa da população com DPO elegível ao tratamento com ZOL no Brasil.....	35
Tabela 11: Estimativa do custo anual de tratamento com ZOL de pacientes com DPO.....	36
Tabela 12: Impacto orçamentário do cenário base. ....	36
Tabela 13: Valores considerados na análise de sensibilidade. ....	37
Tabela 14: Resultados da análise de sensibilidade para o primeiro ano após incorporação. ....	37
Tabela 15: Resultados da análise de sensibilidade para cinco anos após incorporação. ....	37
Tabela 16: Países e páginas da internet utilizadas na busca de preços internacionais do ZOL. ....	38
Tabela 17: Custos de tratamento dos medicamentos para DPO. ....	40
Tabela 18: Análise de custo efetividade dos medicamentos para DPO. ....	40
Tabela 19: Estimativa de custo do tratamento com ZOL para DPO no Brasil, para o cenário referência da nova AIO, no horizonte temporal de 5 anos. ....	44
Tabela 20: Taxa de difusão de mercado do ZOL.....	44
Tabela 21: Estimativa do novo impacto orçamentário incremental da incorporação de ZOL 5mg para primeira linha de tratamento da DPO .....	44



## SUMÁRIO

SUMÁRIO.....	5
1. CONTEXTO .....	6
2. APRESENTAÇÃO .....	8
3. RESUMO EXECUTIVO.....	9
4. CONDIÇÃO CLÍNICA .....	12
4.1. ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS.....	12
4.2. TRATAMENTO RECOMENDADO NO PCDT DA DOENÇA DE PAGET.....	15
5. A TECNOLOGIA .....	17
5.1.....	17
5.2. DESCRIÇÃO .....	17
5.3. FICHA TÉCNICA.....	18
5.4. PREÇO PROPOSTO PARA INCORPORAÇÃO.....	21
6. ANÁLISE DAS EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS .....	22
6.1. BASES DE DADOS E ESTRATÉGIAS DE BUSCA.....	22
6.2. SELEÇÃO DAS EVIDÊNCIAS .....	23
6.3. DESCRIÇÃO DOS ESTUDOS E SEUS RESULTADOS .....	25
6.4. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO.....	34
6.4.1. ANÁLISE DE SENSIBILIDADE .....	37
6.4.2. BUSCA INTERNACIONAL DE PREÇOS.....	38
6.5. AVALIAÇÃO DE CUSTO EFETIVIDADE.....	39
6.6. AVALIAÇÃO POR OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS.....	41
6.7. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO.....	41
6.8. IMPLEMENTAÇÃO .....	41
6.9. CONSIDERAÇÕES GERAIS .....	42
6.10. INFORMAÇÕES ADICIONAIS.....	43
7. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC.....	45
8. CONSULTA PÚBLICA .....	46
8.1 Contribuições técnico-científicas .....	46
8.2. Contribuições sobre experiência ou opinião.....	54
8.3. Avaliação global das contribuições .....	57
9. DELIBERAÇÃO FINAL .....	58
10. DECISÃO .....	58
11. REFERÊNCIAS.....	59



## 1. CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401 que dispõe sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei é um marco para o SUS, pois define os critérios e prazos para a incorporação de tecnologias no sistema público de saúde. Define, ainda, que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica.

Tendo em vista maior agilidade, transparência e eficiência na análise dos processos de incorporação de tecnologias, a nova legislação fixa o prazo de 180 dias (prorrogáveis por mais 90 dias) para a tomada de decisão, bem como, inclui a análise baseada em evidências, levando em consideração aspectos como eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, além da avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já existentes.

A nova lei estabelece a exigência do registro prévio do produto na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para que este, possa ser avaliado para a incorporação no SUS.

Para regulamentar a composição, as competências e o funcionamento da CONITEC foi publicado o Decreto nº 7.646 de 21 de dezembro de 2011. A estrutura de funcionamento da CONITEC é composta por dois fóruns: Plenário e Secretaria-Executiva.

O Plenário é o fórum responsável pela emissão de recomendações para assessorar o Ministério da Saúde na incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias, no âmbito do SUS, na constituição ou alteração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas e na atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), instituída pelo Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011. É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: 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.

Cabem à Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE) – a gestão e a coordenação das atividades da CONITEC,



bem como a emissão deste relatório final sobre a tecnologia, que leva em consideração as evidências científicas, a avaliação econômica e o impacto da incorporação da tecnologia no SUS.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas ao relatório final da CONITEC, que, posteriormente, é encaminhado para o Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

Para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas no SUS, está estipulado no Decreto nº 7.646/ 2011 o prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.



## 2. APRESENTAÇÃO

**DEMANDANTE:** Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE)

O presente Parecer Técnico Científico (PTC) foi elaborado pelo Grupo Elaborador de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêutica (PCDT) do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (HAOC), em conjunto com o Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (CONITEC/DGITS), como parte da condução de revisão do PCDT de Doença de Paget - osteíte deformante - do Ministério da Saúde.

Este PTC tem o objetivo principal de avaliar as evidências de eficácia, segurança e impacto orçamentário do ácido zoledrônico para o tratamento da Doença de Paget após falha ao tratamento com pamidronato intravenoso, que é recomendado para os pacientes com contraindicação aos bisfosfonados orais em função de dismotilidade esofágica ou impossibilidade de manter ortostase após ingestão dos comprimidos, a fim de, embasar a avaliação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) a respeito de sua incorporação na versão atualizada do PCDT.





### 3. RESUMO EXECUTIVO

**Tecnologia:** Ácido zoledrônico

**Indicação:** Doença de Paget

**Demandante:** Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE)

**Introdução:** 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. 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. O Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica (PCDT) atual da DPO - osteíte deformante- do Ministério da Saúde (MS), publicado pela Portaria SAS/MS nº 456 de 21 de maio de 2012, preconiza o tratamento para melhorar sintomas de dor e evitar complicações crônicas decorrentes de compressão das estruturas adjacentes ou fraturas ósseas com bisfosfonatos orais (alendronato e risedronato) ou intravenoso (IV) (pamidronato) ou ainda calcitonina para pacientes com insuficiência renal. Nos pacientes com contraindicação aos bisfosfonatos orais por dismotilidade gástrica ou impossibilidade de ortostase após a ingestão do medicamento, a escolha é o pamidronato IV. Antes do tratamento com bisfosfonatos, deve-se garantir aporte adequado de cálcio e vitamina D. Atualmente, os bisfosfonatos são considerados tratamento de escolha para a DPO por serem altamente efetivos em suprimir o *turnover* ósseo aumentado, sendo o ácido zoledrônico uma alternativa a ser avaliada.

**Pergunta:** O uso do ácido zoledrônico (ZOL) é eficaz e seguro em pacientes com doença de Paget óssea refratários ao tratamento padrão quando comparado ao placebo e a outros bisfosfonatos?

**Evidências científicas:** A busca pela literatura identificou uma revisão sistemática que incluiu 3 ensaios clínicos randomizados que avaliaram o ácido zoledrônico na Doença de Paget com placebo, risedronato e pamidronato, respectivamente. Além dos 3 estudos originais, 2 outros artigos foram avaliados por representarem extensões de seguimento com maior tempo de acompanhamento (2 anos e 6,5 anos) do estudo que comparou ZOL com risedronato em 6 meses. Os estudos evidenciaram que o ZOL demonstrou ser superior aos demais bisfosfonatos para o desfecho dor óssea e 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). Observou-se também 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 foi favorável, embora a magnitude dessa superioridade ter sido marginalmente relevante do ponto de vista clínico. Para o desfecho clinicamente relevante “fraturas”, avaliado apenas no estudo cujo comparador foi risedronato, os resultados foram inconclusivos para a eficácia do ZOL, por conta da imprecisão dos achados. Em relação aos eventos adversos, o ZOL apresentou o mesmo perfil 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, com tamanhos de amostra importante, alguns dos principais domínios a serem avaliados, segundo os critérios da Cochrane, estavam ou comprometidos ou não foram adequadamente reportados. Entretanto, os achados foram consistentes entre os estudos, demonstrando a maior eficácia do ZOL em relação aos comparadores para os desfechos substitutos avaliados.

**Avaliação de Impacto Orçamentário:** Com base na estimativa de pacientes elegíveis de 2019 a 2023 e o custo de tratamento, foi possível estimar o cenário base do impacto orçamentário incremental da incorporação de ZOL no SUS após falha ao tratamento com bisfosfonatos orais. O resultado do cenário base foi de aproximadamente R\$ 9,7 milhões no primeiro ano e de aproximadamente R\$ 51 milhões ao longo dos 5 anos propostos após a incorporação. Após apreciação inicial do tema na 70ª Reunião da Conitec uma nova proposta de avaliação de impacto orçamentário foi sugerida e está apresentada nas considerações gerais deste relatório.

**Avaliação econômica:** A razão de custo efetividade incremental (RCEI) indica que o risedronato dominou o alendronato e o pamidronato, mas não o ácido zoledrônico, que foi mais efetivo que o risedronato, porém com maior custo.

**Experiência internacional:** O Scottish Medicines Consortium (SMC) recomenda a infusão de 5 mg de ZOL para o tratamento da DPO nos pacientes em que o uso do bisfosfonatos é indicado, sendo similar o alívio da dor a um bisfosfonato oral, mas com redução maior e mais sustentada da fosfatase alcalina.

**Monitoramento do horizonte tecnológico:** As pesquisas apontaram não haver medicamentos no horizonte tecnológico considerado na análise para o tratamento DPO.

**Considerações gerais:** Os estudos apontaram uma superioridade do ZOL em relação ao placebo, risedronato e pamidronato nos desfechos avaliados, além de vantagens no esquema de administração, visto que o medicamento é aplicado por via intravenosa uma vez ao ano. Na



análise econômica realizada, observou-se a possibilidade de reavaliação do valor proposto para o ZOL, considerando seus diferentes tipos de apresentação (5mg e 4 mg). Após apreciação inicial do tema na 70ª Reunião da Conitec, diante das evidências de superioridade de eficácia do ZOL em relação aos outros bisfosfonatos foi proposta a sua inclusão para primeira linha de tratamento, juntamente com alendronato e risedronado, vinculada à uma nova avaliação de impacto orçamentário que foi realizada e apresentou uma estimativa de aproximadamente R\$ 69,8 milhões no Cenário base de difusão de mercado após cinco anos de incorporação do ZOL 5 mg na primeira linha de tratamento de DPO.

**Recomendação preliminar da CONITEC:** Os membros do Plenário da CONITEC, presentes em sua 70ª reunião ordinária, no dia 29 de agosto de 2018, indicaram que o tema seja submetido à consulta pública com recomendação preliminar favorável à incorporação no SUS do ácido zoledrônico como primeira linha de tratamento da Doença de Paget juntamente com alendronato e risendronato, já incorporados ao SUS. Considerou-se que as evidências de eficácia do ZOL nos desfechos avaliados pelos estudos apresentados neste relatório, mostraram superioridade do ZOL em relação aos outros bisfosfonatos.

**Consulta Pública:** A Consulta Pública nº 55 foi realizada entre os dias 16/10/2018 e 05/11/2018. Foram recebidas 80 contribuições, sendo 71 pelo formulário técnico-científico e 9 pelo formulário de experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. Após apreciação das contribuições encaminhadas pela consulta pública o plenário manteve a recomendação da incorporação do ácido zoledrônico para o tratamento da doença de Paget, conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde.

**Deliberação final:** Aos 06 (seis) dias do mês de dezembro de 2018, reuniu-se a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC, regulamentada pelo Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, e os membros presentes deliberaram por unanimidade recomendar a incorporação do ácido zoledrônico para o tratamento da doença de Paget, conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde. Foi assinado o registro de deliberação nº 405/2018.

**Decisão:** 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.



## 4. CONDIÇÃO CLÍNICA

### 4.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos

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 (1, 2).

A DPO é o segundo distúrbio ósseo mais comum, após a osteoporose. Uma revisão sistemática demonstrou que a prevalência de DPO varia muito entre países, de 0,00028% no Japão a 5,4% no Reino Unido (3). No entanto, um declínio da prevalência e da incidência da DPO vêm ocorrendo na maioria dos países. É uma doença comum na Inglaterra, Escócia, Europa Central e Grécia, assim como em países com imigrantes europeus (Canadá, Austrália e Estados Unidos) (4, 5). A prevalência da doença aumenta com a idade, sendo mais frequente em indivíduos com mais de 55 anos e os homens são mais acometidos que as mulheres (3, 6). Na América Latina, a maioria dos casos de DPO foi detectada no Brasil e Argentina (7). 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 (9-11).

A etiologia da doença ainda não foi totalmente elucidada e tem sido objeto de controvérsias - a maioria das evidências suporta a influência de fatores ambientais e genéticos, mas outras propostas incluem distúrbios vasculares, imunológicos e metabólicos (2, 12). Acredita-se que a DPO seja uma doença dos osteoclastos, pois são as únicas células responsáveis pela reabsorção óssea. Os osteoclastos na DPO apresentam-se com aspecto anormal, em número aumentado e desproporcional, com muitos nucléolos e com corpos de inclusão nucleares, diferente das zonas de osso normal. Além disto, mostram hipersensibilidade à vitamina D e sua atividade osteoclástica é suprimida pelos medicamentos antireabsortivos usados no tratamento. O *turnover* ósseo é um processo dinâmico essencial para manter um



esqueleto saudável. Marcadores elevados de remodelação óssea têm sido associados ao risco de fratura tanto nos homens quanto nas mulheres na pós-menopausa, independentemente da densidade mineral óssea (13). O *turnover* ósseo acelerado resulta em deposição anormal de osso lamelar intercalado com tecido ósseo, com aspecto desorganizado ou de mosaico, com trabéculas grossas marginadas por numerosos osteoblastos. Este tecido desorganizado aumenta o volume ósseo, levando a complicações da doença (2) (3).

As lesões são usualmente encontradas na pelve, coluna, crânio, fêmur e tíbia. No estudo de DPO no Recife, os ossos pélvicos foram os mais frequentemente acometidos (11). Morfologicamente a doença se apresenta em 3 fases: reabsorção inicial ou osteolítica, vascular com reparação osteoblástica ou osteolítica-osteoblástica e a fase de cicatrização ou osteosclerótica (1, 2). Na maioria dos pacientes é assintomática, sendo o diagnóstico feito incidentalmente por imagem característica em exame radiológico para outra finalidade ou por elevação do nível sérico de fosfatase alcalina. Anormalidades no balanço de cálcio e fósforo também podem ocorrer, mas são infrequentes. As complicações clínicas mais comuns decorrem do aumento do volume do osso afetado e acontecem em até 30% dos pacientes, sendo dor da lesão propriamente dita, dor por osteoartrite, deformidade óssea, fraturas, síndromes de compressão neurológica e, raramente, tumor (5).

Os sintomas clínicos são acompanhados habitualmente de anormalidades nos marcadores bioquímicos de reabsorção e formação óssea. A doença multifocal extensa pode, raramente, estar associada à insuficiência cardíaca de alto débito. Devido à grande vascularidade do osso na DPO, sangramento excessivo pode ocorrer durante cirurgia ortopédica. Os pacientes que apresentam sintomatologia têm qualidade de vida significativamente prejudicada (1, 4, 14, 15).

A dor da lesão óssea ocorre com a doença mais avançada, com intensidade de leve a moderada e persiste durante o dia e o repouso da noite. As alterações periosteais, hiperemia ou microfraturas dos ossos que suportam peso são provavelmente a causa da dor. Além da dor e das deformidades, podem ocorrer artrite, radiculopatia por compressão nervosa, cefaleia, prejuízo funcional, dor crônica nas costas, cirurgia de substituição articular e perda de audição por comprometimento coclear (4).

Os achados laboratoriais são decorrentes do aumento do *turnover* ósseo e consequência da ação de osteoblastos e osteoclastos. A fosfatase alcalina sérica (FAs), assim como a fosfatase alcalina óssea (FAo) e as moléculas de propeptídioprolágeno tipo C-terminal (P1CP) e



propeptídioprocólágeno tipo 1 N-terminal (P1NP), estão usualmente elevadas em pacientes com DPO e medem produtos da formação óssea, dependente da ação dos osteoblastos. Os marcadores da reabsorção óssea dos osteoclastos são a hidroxiprolina urinária, a deoxipiridinolina (D-Pyr), as piridinolina, N-telopeptídio (NTX) e moléculas de degradação do colágeno C-telopeptídio (CTX) tipo I e tipo II. O grau de aumento pode estar associado com o grau de atividade e a extensão da doença, sendo que estes índices podem ser acompanhados durante o tratamento, considerando-se que houve remissão quando os mesmos normalizam. Os níveis de FAs são usualmente adequados para avaliar e acompanhar a atividade da doença e a resposta ao tratamento, sem necessidade da avaliação de outros marcadores. Os níveis de cálcio e fósforo estão comumente normais na maioria dos pacientes com DPO. A presença de hipercalemia sugere a presença de uma segunda doença e necessita de investigação adicional (2, 4, 16).

Exames de imagem, como raio-X e cintilografia óssea, são exames diagnósticos de lesão suspeita de DPO, com achados típicos que refletem o *turnover* anormal característico da DPO. A cintilografia é um exame mais sensível do que o raio-X, principalmente no período inicial da doença, sendo importante também para documentar a localização e extensão da doença. A tomografia computadorizada e a ressonância magnética são exames úteis para diagnóstico e identificação de lesões atípicas ou com suspeita de malignidade. Portanto, o diagnóstico da DPO é primariamente radiológico, em pacientes com a FA elevada na sua maioria e testes adicionais de *turnover* ósseo não são necessários. A realização de biópsia da lesão, normalmente, também não é necessária. O diagnóstico diferencial deve ser feito para doença metastática, osteomalácia, osteosarcoma, tumor ósseo de células gigantes, osteoartrite e hiperparatireoidismo (4).

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. (6) 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 períodos (1, 5, 14, 16). 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, reexercerem efeito sobre os osteoclastos quando este local sofrer remodelação (1, 16).

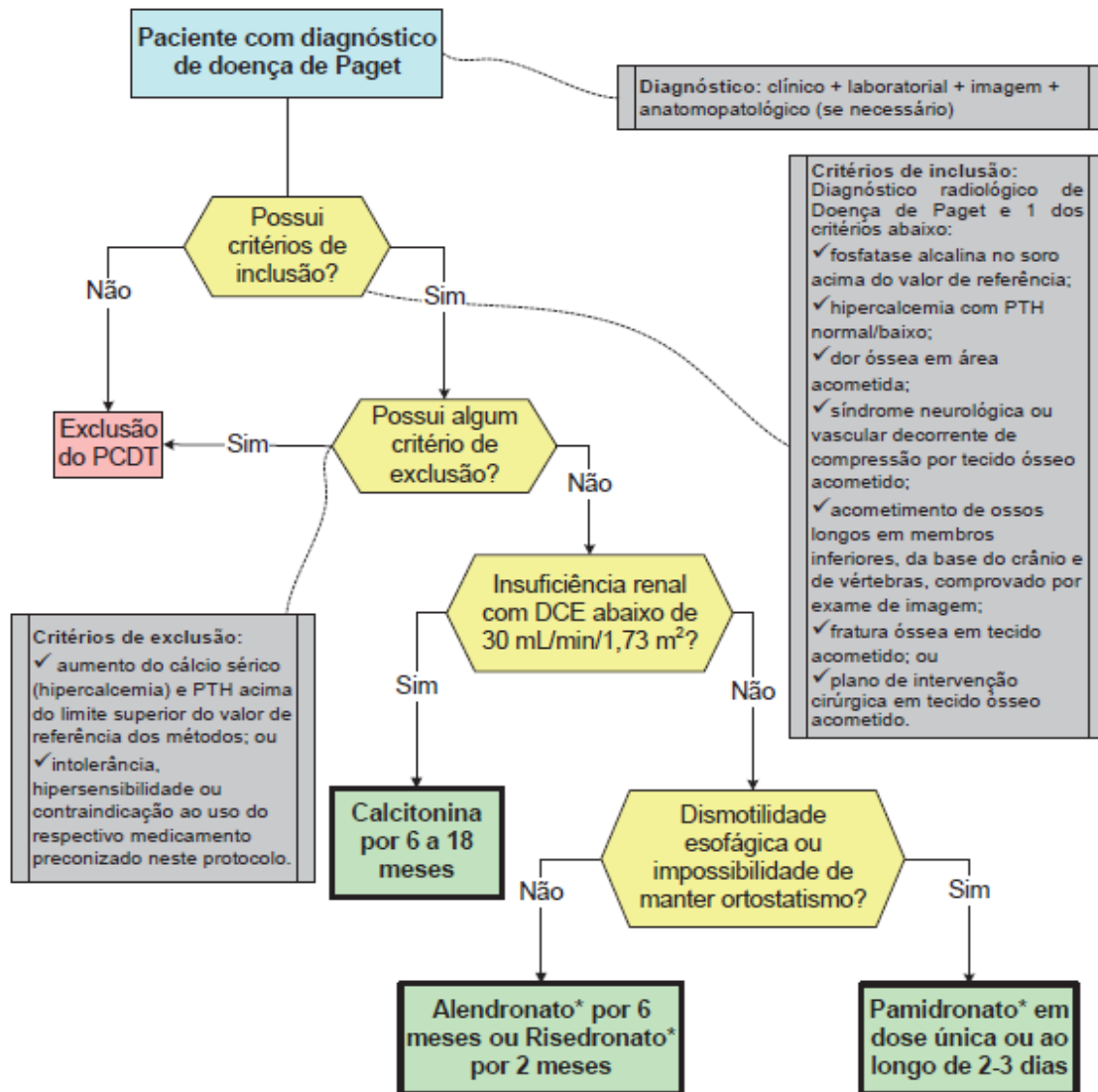
Pacientes com doença sintomática e ativa devem ser tratados, mesmo que a FAs esteja normal. O tratamento para pacientes com doença assintomática comprovada deve levar em conta a localização da doença e a presença de comorbidades, ou seja, doença bioquimicamente ativa em locais onde complicações podem acontecer, como no crânio, coluna, ossos de suporte e lesões contíguas a articulações. Quando a doença ocorrer em outros locais, é razoável iniciar o tratamento se a FAs estiver de 2 a 4 vezes maior que o limite superior da normalidade. Em pacientes com lesão única e sem alterações bioquímicas, sugere-se a avaliação cintilográfica e acompanhamento anual para sinais de progressão da doença. Há ainda indicação de tratamento para pacientes com DPO com planejamento de cirurgia no local da lesão óssea para evitar sangramentos excessivos ou para os raros pacientes com hipercalcemia por imobilização e doença polioestótica (multifocal) (4). Quando o tratamento é eficaz, observa-se a cicatrização radiológica das lesões líticas e diminuição da captação do isótopo na cintilografia óssea. Benefícios são alcançados também com analgésicos, anti-inflamatórios, reabilitação e cirurgia (15).

#### **4.2. Tratamento recomendado no PCDT da doença de Paget**

O PCDT vigente da Doença de Paget – osteíte deformante - do MS (17), publicado pela Portaria SAS/MS nº 456 de 21 de maio de 2012, preconiza o tratamento para melhorar sintomas de dor e evitar complicações crônicas decorrentes de compressão das estruturas adjacentes ou fraturas ósseas com bisfosfonatos, orais (alendronato e risedronato) ou intravenosos (IV) (pamidronato) ou calcitonina. É recomendada a utilização preferencial de bisfosfonatos orais,



levando em conta a função renal e a tolerância do paciente. Nos pacientes com contraindicação por dismotilidade gástrica ou impossibilidade de ortostase após a ingestão do medicamento, a escolha é o pamidronato IV. Antes do tratamento com bisfosfonatos, deve-se garantir aporte adequado de cálcio e vitamina D (17).



\*Antes de iniciar o tratamento com bisfosfonados, é importante que se garanta o aporte adequado de cálcio e vitamina D, o que é alcançado com reposição de comprimidos de carbonato de cálcio associado a colecalciferol

Figura 1: Fluxograma de tratamento do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Paget – osteíte deformante do Ministério da Saúde. Fonte: Brasil, 2012 (17).





## 5. A TECNOLOGIA

### 5.2. Descrição

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 pamidromato e ZOL são administrados via IV (4, 5, 14).

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 (1) (7). 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 (8). 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.

O ZOL é bem tolerado, embora alguns pacientes virgens de uso de bisfosfonatos possam apresentar sintomas similares à gripe após a administração, como febre, calafrios e dores musculares, ósseas, articulares e de cabeça. Esses sintomas são geralmente leves a moderados e desaparecem em 3 dias. Paracetamol ou ibuprofeno logo após a aplicação podem minimizá-los. Além disso, pode haver reações cutâneas e alérgicas, conjuntivite, dor na boca, mandíbulas e dentes, arritmias cardíacas e diminuição da diurese. Não é recomendada a administração em pacientes com taxa de filtração glomerular menor do que 30 a 35 mL/min. Podem ocorrer diminuições nos níveis de cálcio e fósforo nas primeiras 3 semanas do tratamento relacionadas às doses, que melhoram com reposição de vitamina D, prévia a aplicação do medicamento (1) (8) (10).



### 5.3. Ficha técnica

**Tipo:** Medicamento

**Princípio Ativo:** ácido zoledrônico (ZOL)

**Nome comercial:** Aclasta® ou Densis®

**Apresentação:** Solução para aplicação intravenosa de 5 mg/100mL, embalagens contendo 1 frasco de 100 mL de solução para aplicação intravenosa acondicionada em frascos plásticos, pronta para uso.

**Detentor do registro:** Novartis Biociências S.A. / Momenta Farmacêutica LTDA.

**Fabricante:** Novartis Pharma Stein AG, Stein, Suíça / Eurofarma Laboratórios S.A. Ribeirão Preto-SP, Brasil.

**Indicação aprovada na ANVISA:** Tratamento da osteoporose em mulheres na pós-menopausa para reduzir a incidência de fraturas do quadril, vertebrais e não vertebrais e para aumentar a densidade mineral óssea; prevenção de fraturas clínicas após fratura de quadril em homens e mulheres na pós-menopausa; tratamento para aumentar a densidade óssea em homens com osteoporose; tratamento e prevenção de osteoporose induzida por glicocorticoides; prevenção de osteoporose em mulheres com osteopenia na pós-menopausa; **tratamento da doença de Paget do osso.**

**Indicação proposta pelo demandante:** Tratamento de pacientes com doença de Paget óssea (DPO) refratários ao tratamento padrão com bisfosfonatos.

**Posologia e Forma de Administração:** Ácido zoledrônico (ZOL) (5 mg em 100 mL solução pronta para aplicação) é administrada intravenosamente por meio de uma via (equipo) com respiro, a uma velocidade constante. O tempo de aplicação não deve ser menor que 15 minutos. Não deve ser misturado ou administrado intravenosamente com qualquer outra medicação e deve ser administrado por meio de uma linha de perfusão independente, a uma taxa de infusão constante. Se refrigerado, permitir que a solução refrigerada atinja temperatura ambiente antes da administração. Técnicas assépticas devem ser seguidas durante o preparo da aplicação. Apenas para uso único. Qualquer quantidade não utilizada deve ser descartada. Somente a solução límpida, livre de partículas e sem alteração de cor deve ser utilizada.

Para o tratamento da DPO, a dose recomendada é uma única aplicação intravenosa de 5 mg de ZOL. Retratamento da DPO: dados de retratamento específico não estão disponíveis.



Após o tratamento com ZOL na DPO, foi observado um período extenso de remissão em pacientes responsivos. Entretanto, o retratamento com ZOL pode ser considerado em pacientes que tiveram recidiva, baseado nos aumentos de FAS; em pacientes que não conseguiram alcançar a normalização da FAS; ou em pacientes com sintomas, conforme ditado pela prática médica, 12 meses após a dose inicial. Em pacientes com DPO, a ingestão adequada de vitamina D é recomendada em associação com a administração de ZOL. Adicionalmente, é altamente recomendável a suplementação adequada de cálcio, correspondente a pelo menos 500 mg de cálcio elementar, duas vezes ao dia, garantidos em pacientes DPO, pelo menos durante os 10 dias após a administração de ZOL.

**Contraindicações:** Este medicamento é contraindicado para uso em pacientes com hipocalcemia; pacientes com insuficiência renal grave com clearance de creatinina  $< 35$  mL/min; em grávidas e lactantes; em pacientes com hipersensibilidade ao princípio ativo ou a qualquer um dos excipientes do produto ou a qualquer bisfosfonato. Este medicamento pertence à categoria D de risco na gravidez. Não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informar em caso de suspeita de gravidez.

**Precauções:** A dose de 5 mg de ZOL deve ser administrada em pelo menos 15 minutos. Os pacientes devem estar adequadamente hidratados antes da administração de ZOL, especialmente idosos com terapia diurética. Hipocalcemia pré-existente deve ser tratada por administração adequada de cálcio e vitamina D antes do início da terapia com ZOL, assim como, outros distúrbios de metabolismo mineral com monitoramento clínico para esses pacientes.

O uso de ZOL em pacientes **com insuficiência renal (IR) grave** (clearance – depuração - de creatinina  $< 35$  mL/min) é contraindicado devido a um aumento do risco de falência renal nesta população. Insuficiência renal foi observada após a administração de ZOL, especialmente em pacientes com comprometimento renal pré-existente ou outros fatores de risco incluindo idade avançada, o uso concomitante de medicamentos nefrotóxicos, terapia diurética concomitante ou desidratação que ocorre após a administração de ZOL. IR foi observada em pacientes após uma única administração. Necessidade de diálise ou morte por IR ocorreu raramente.

As seguintes precauções devem ser consideradas para minimizar o risco de reações adversas renais: clearance (depuração) de creatinina deve ser calculado (por exemplo, utilizando a fórmula de Cockcroft-Gault) antes de cada dose de ZOL. Um aumento transitório de creatinina sérica pode ser maior em pacientes com função renal comprometida subjacente. O



monitoramento temporário da creatinina sérica deve ser considerado em pacientes de risco; o ZOL deve ser utilizado com cautela quando usado concomitantemente com outros medicamentos que podem impactar a função renal; pacientes devem estar bem hidratados antes da administração de ZOL; uma única dose de ZOL não deve exceder 5 mg e a duração da aplicação não deve ser menor do que 15 minutos.

Deve ser feito **suplemento de cálcio e vitamina D** no tratamento de DPO que se caracteriza por remodelamento ósseo elevado. Devido ao rápido início do efeito do ZOL no remodelamento ósseo, hipocalcemia transitória, algumas vezes sintomática, pode se desenvolver com pico máximo geralmente dez dias após a aplicação de ZOL. A ingestão adequada de vitamina D é recomendada em associação com a administração de ZOL. Adicionalmente, é altamente recomendado que os pacientes com DPO recebam suplementação adequada de cálcio correspondente a pelo menos 500 mg de cálcio elementar, duas vezes ao dia, durante pelo menos 10 dias após administração de ZOL. Os pacientes devem ser informados sobre os sintomas de hipocalcemia. Monitoramento clínico para pacientes de risco deve ser feito.

Não houve relato frequente de dor muscular e/ou dor nas articulações e nos ossos que fosse grave ou ocasionalmente incapacitante em pacientes tomando bisfosfonatos, incluindo ZOL. A osteonecrose de mandíbula foi relatada predominantemente em pacientes com câncer tratados com bisfosfonatos, incluindo o ZOL. Muitos desses pacientes também estavam recebendo quimioterápicos e corticosteroides. A maioria dos casos relatados foi associada com procedimentos dentários, como extração dentária. Muitos apresentavam sinais de infecção local, incluindo osteomielite. Um exame dentário associado com uma odontologia preventiva apropriada deve ser considerado antes do tratamento com bisfosfonatos em pacientes com fatores de risco concomitantes (por exemplo, câncer, quimioterapia, medicamentos antiangiogênicos, corticosteroides, higiene bucal precária). Durante o tratamento com ZOL é prudente manter uma boa higiene oral, submetidos às avaliações dentárias de rotina, e comunicar imediatamente quaisquer sintomas orais. Durante o tratamento, estes pacientes, se possível, devem evitar procedimentos dentários invasivos. Para pacientes que desenvolveram osteonecrose de mandíbula durante a terapia com bisfosfonatos, a cirurgia dentária pode exacerbar esta condição. Para pacientes que necessitam de procedimentos dentários, não existem dados disponíveis que demonstrem se a descontinuação do tratamento com bisfosfonato reduz o risco de osteonecrose de mandíbula. A avaliação clínica do médico que está



tratando o paciente deve seguir o plano de conduta de cada paciente baseado na avaliação do risco/benefício individual. Fraturas atípicas do fêmur têm sido relatadas em associação com a terapia com bisfosfonatos e ocorrem após trauma mínimo ou mesmo sem trauma. Durante tratamento com bisfosfonatos, incluindo ZOL, os pacientes devem ser aconselhados a relatar qualquer dor na coxa, no quadril ou na virilha e qualquer paciente que apresente, tais sintomas devem ser avaliado para uma possível fratura do fêmur.

Quanto à gravidez e lactação, mulheres em idade fértil devem ser aconselhadas a evitar a gravidez durante o uso de ZOL. Há um risco teórico de dano fetal se a mulher engravidar durante o tratamento com bisfosfonatos. O impacto de variáveis como o tempo entre a cessação do tratamento com bisfosfonatos e a concepção, o tipo de bisfosfonato utilizado, e a via de administração sobre esse risco, não foram estabelecidos. O ZOL é contraindicado durante a gravidez. Não existem dados sobre o uso de ZOL em mulheres grávidas. Estudos em ratos demonstraram efeitos toxicológicos reprodutivos. O risco potencial em humanos é desconhecido. O ZOL é contraindicado em mulheres que estão amamentando. A fertilidade foi diminuída em ratos com doses por via subcutânea de 0,1 mg/kg/dia de ZOL. Não existem dados disponíveis em humanos.

**Eventos adversos:** As reações adversas mais comuns são pirexia, mialgias, artralgias e edema articular, fadiga, dor óssea, letargia, dispneia, dispepsia, dor abdominal, cefaleia, tonturas, náuseas, vômitos e diarreia, doenças tipo gripe, mal-estar. As menos comuns: anemia, diminuição de apetite, insônia, conjuntivite, hipertensão, rubor, tosse, constipação, boca seca, prurido, eritema. Muito rara: uveíte.

#### 5.4. Preço proposto para incorporação

A seguir encontra-se os preços disponíveis para o ZOL no Brasil (Quadro 1).

**QUADRO 1 – Apresentação de preços disponíveis\* para o ácido zoledrônico no Brasil.**

APRESENTAÇÃO	PMVG 0%**	Menor preço praticado em compras públicas***
Solução para aplicação intravenosa 5 mg/100mL	R\$ 1.361,47	R\$ 1.328,65

\* Acesso em 13/07/2018.

\*\* Preço Máximo de Venda ao Governo da Câmara de Regulação de Mercado de Medicamentos (CMED). Medicamento isento de ICMS, conforme convênio do CONFAZ IX - ácido zoledrônico - NBM/SH 3003.90.79 e NBM/SH 3004.90.69; Acrescido o inciso X à cláusula primeira pelo Conv. ICMS 62/09, efeitos a partir de 01.08.09 (18);

\*\*\* Preço de compra pública realizada pelo Departamento de Logística do Ministério da Saúde em 30/11/17 encontrado em busca nos últimos 6 meses nas bases do Banco de Preços em Saúde (BPS) e Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais (SIASG) (19).

OBS. Após apreciação inicial do tema na 70ª Reunião da Conitec, este valor foi reavaliado. O resultado desta nova avaliação está apresentado nas considerações finais deste relatório.



## 6. ANÁLISE DAS EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

### Pergunta PICO

O objetivo deste relatório foi analisar as evidências científicas sobre eficácia, segurança e impacto orçamentário do ácido zoledrônico (ZOL) para doença de Paget (DPO), visando avaliar a sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

Com o objetivo de nortear a busca da literatura foi formulada a pergunta estruturada, de acordo com o acrônimo PICO (População, intervenção, comparador e *outcomes*- desfechos), conforme quadro 2. Os desfechos foram definidos com base na sua importância, de acordo com a opinião dos especialistas participantes na reunião de escopo para revisão do PCDT de DPO vigente.

**QUADRO 2 – Pergunta de pesquisa estruturada de acordo com o acrônimo PICO.**

PICO	Descrição
População	Adultos diagnosticados com doença de Paget
Intervenção	Ácido zoledrônico
Comparador	Placebo, alendronato, risedronato, pamidronato
Desfechos	Redução do nível de FAs; Redução dos níveis de moléculas de P1CP, P1NP, D-Pyr, NTX, CTX i e II e hidroxiprolina urinária; Incidência de fraturas; Dor; Qualidade de vida.
Tipos de estudos	Revisões sistemáticas, meta- análises e ensaios clínicos randomizados

FAs: fosfatase alcalina sérica; P1CP: moléculas de propeptídioprocolágeno tipo C-terminal; P1NP: propeptídioprocolágeno tipo 1 N-terminal; D-Pyr: deoxipiridinolina; NTX: piridinolina, N-telopeptídeo; moléculas de degradação do colágeno C-telopeptídeo (CTX).

**Pergunta de Pesquisa:** O uso do ácido zoledrônico é eficaz e seguro em pacientes com doença de Paget óssea com falha no tratamento prévio quando comparado ao placebo e a outros bisfosfonatos?

Para responder à pergunta de pesquisa, foi realizada uma busca na literatura por artigos científicos, com o objetivo de localizar evidências sobre o tema.

### 6.1. Bases de dados e estratégias de busca

Foram realizadas buscas nas bases de dados MEDLINE via PubMed, Embase e Cochrane Library, com a data de acesso em 19 de junho de 2018. Foram utilizados os termos de buscas e



filtros validados de ensaios clínicos randomizados da colaboração Cochrane<sup>1</sup>, conforme descrito no Quadro 3. Não houve restrição de data ou idioma.

**QUADRO 3 – Estratégia de buscas por evidências científicas nas bases de dados. Acesso: 19/07/2018.**

Base	Estratégia	Localizados
Medline (via PubMed)	(((((("Osteitis Deformans"[Mesh] OR "Paget Disease Of Bone 4" [Supplementary Concept])) OR Paget Disease Of Bone[Title/Abstract])) AND (((("zoledronic acid" [Supplementary Concept]) OR "Diphosphonates"[Mesh])) OR Bisphosphonates[Title/Abstract]) OR zoledronic acid[Title/Abstract])) AND ((randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR clinical trials as topic[mesh:noexp] OR randomly[tiab] OR trial[ti] NOT (animals[mh] NOT humans [mh])))	121
Embase	((('paget bone disease'/exp OR 'paget bone disease' OR 'osteitis deformans':ab,ti) AND [embase]/lim) AND (('zoledronic acid'/exp OR 'zoledronic acid' OR 'bisphosphonic acid derivative'/exp OR 'bisphosphonic acid derivative') AND [embase]/lim) AND (('crossover procedure':de OR 'double-blind procedure':de OR 'randomized controlled trial':de OR 'single-blind procedure':de OR random*:de,ab,ti OR factorial*:de,ab,ti OR crossover*:de,ab,ti OR ((cross NEXT/1 over*):de,ab,ti) OR placebo*:de,ab,ti OR ((doubl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR ((singl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR assign*:de,ab,ti OR allocat*:de,ab,ti OR volunteer*:de,ab,ti) AND [embase]/lim)	239
Cochrane Library	Paget disease of bone in Cochrane Reviews	1

## 6.2. Seleção das evidências

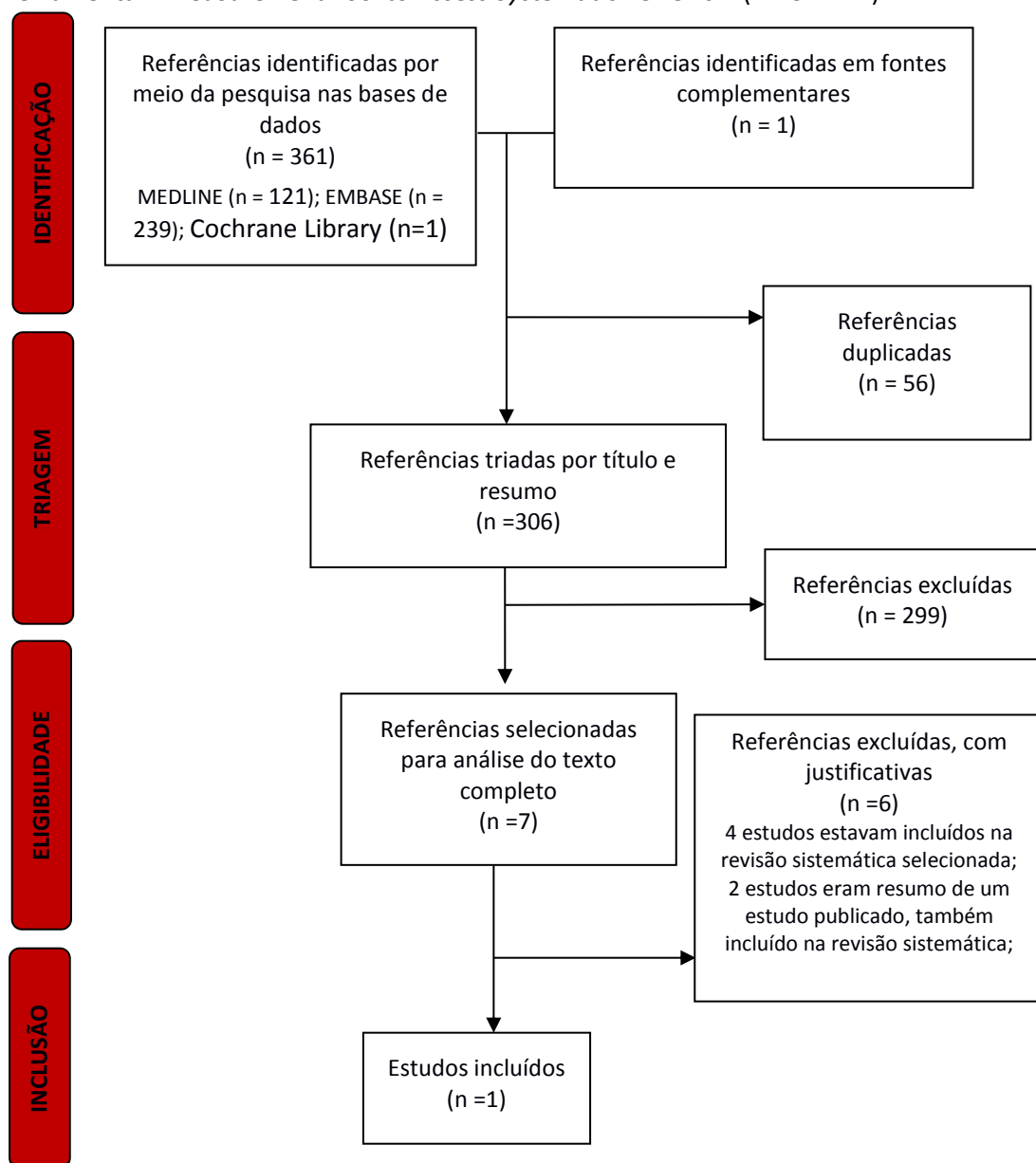
A busca nas bases de dados resultou em 362 referências (121 no MEDLINE, 239 no EMBASE, 1 no Cochrane Library e 1 referência identificada em fontes complementares). Destas, 56 estavam duplicadas. Trezentos e seis referências foram triadas pela leitura de título e resumo. Sete publicações tiveram seus textos avaliados na íntegra, para confirmação da elegibilidade. Destas, duas foram excluídas. Os motivos de exclusões, bem como o fluxograma de seleção de evidências, estão descritos na Figura 2. Ao final, cinco estudos foram identificados, sendo uma revisão sistemática e quatro ensaios clínicos randomizados (ECR). Entretanto, a revisão sistemática incluiu todos os quatro ECR originais identificados pela presente busca. Assim,

<sup>1</sup> Disponível em: <http://work.cochrane.org/rct-filters-different-databases>



apenas os resultados sistematizados pela revisão sistemática da Cochrane foram reportados (Figura 2).

O risco de viés dos estudos foi avaliado de acordo com o delineamento de pesquisa, por ferramenta específica. Apenas a conclusão desta avaliação foi reportada. Se o estudo apresentasse baixo risco de viés, significaria não haver nenhum comprometimento do domínio avaliado pela respectiva ferramenta. Se o estudo apresentasse alto risco de viés, os domínios da ferramenta que estavam comprometidos eram explicitados. Desta forma, como apenas a revisão sistemática de Corral-Gudino 2017 (6) foi considerada, o risco de viés foi avaliado pela ferramenta *A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews 2 (AMSTAR-2)*.



**FIGURA 2: Fluxograma da seleção das evidências.**





### 6.3. Descrição dos estudos e seus resultados

#### Revisão sistemática e meta-análise de Corral-Gudino e cols., 2017

Essa revisão sistemática com meta-análise avaliou a eficácia e segurança dos bisfosfonatos para DPO (6) e apresentou baixo risco de viés em todos os domínios analisados do AMSTAR-2. Incluiu 20 ensaios clínicos (25 artigos, 3168 participantes) considerando diversas moléculas distintas de bisfosfonatos versus comparadores ativos (bisfosfonatos) e placebo, além de avaliar desfechos para esquemas intensivos de tratamento versus tratamento sintomáticos dos pacientes com DPO.

A revisão sistemática incluiu 3 estudos que avaliaram especificamente a molécula de ácido zoledrônico com os seguintes comparadores: placebo (1), risedronato (16) e pamidronato (5) e dois estudos de extensão do estudo de Reid e cols. (2005) (16), com seguimentos de 2 e 6,5 anos, cujo comparador foi risedronato (20, 21). Adicionalmente, nessa revisão, os autores fizeram uma análise distinta das realizadas nos outros estudos, para os desfechos de dois estudos que avaliaram o tratamento intensivo comparado ao tratamento sintomático dos pacientes com DPO. Apesar de um desses estudos ter considerado o ZOL como tratamento de escolha no grupo intensivo (estudo de Tan e cols. (2017), PRISM-EZ (15), ele não foi considerado elegível para esse relatório porque apenas 28,1% dos 213 pacientes do grupo tratamento intensivo recebeu, de fato, o ZOL como intervenção, não sendo possível atribuir os achados ao uso de ZOL.

As populações participantes dos 3 estudos incluídos na revisão sistemática e meta-análise de Corral-Gudino e cols. (2017) eram homogêneas em termos de idade dos participantes (idade entre 70 a 71 anos) e sexo (61% a 69% do sexo masculino). A Tabela 1 exhibe as características principais desses estudos.

**TABELA 1: Características dos estudos incluídos na revisão sistemática de Corral-Gudino e cols. (2017) (6).**

Estudo	I	C	FAS	Seguimento	N	Idade	Masc	Sintomáticos	Previamente tratados
Buckler 1999(1)	ZOL	PLA	Sim	3 meses	176	71 anos	61%	NR	NR
Merlotti 2007(5)	ZOL	PAM	Sim	6 meses	90	70 anos	69%	99%	67%
Reid 2005(16) (Reid 2011)(20)	ZOL	RIS	Sim	6 meses (Extensão: 6.5 anos)	357	70 anos	68%	NR	54%

I: intervenção; C: comparador; FAS: mensuração da fosfatase alcalina sérica; Masc.: masculino; NR: não reportado.  
Fonte: Corral-Gudino e cols. (2017).



O estudo de Buckler e cols. (1999) (1) foi um ECR multicêntrico, duplo-cego, controlado por placebo, que incluiu 176 pacientes com DPO. O objetivo do estudo foi avaliar os efeitos no *turnover* ósseo de diferentes doses de ZOL (de 50, 100, 200 e 400 ug em aplicação IV única) ao longo de três meses. Os desfechos primários foram marcadores séricos de atividade de doença, de formação (fosfatase alcalina sérica - FAs) e reabsorção óssea (hidroxiprolina urinária), em 108 homens e 68 mulheres, com idade média de 71 anos e a maioria de raça branca. Para inclusão, os pacientes deveriam apresentar valores de FAs duas vezes acima do limite superior de normalidade. Como critérios de eficácia, os valores da FAs deveriam reduzir no mínimo 50% ou normalizar. Foi avaliada a proporção de resposta terapêutica em cada grupo, ao longo do estudo.

O estudo desenvolvido por Reid e cols. (2005) (16, 20) foi uma análise agrupada de dois ECR que seguiram protocolos idênticos, duplo-cegos e multicêntricos, com seguimento de 6 meses. O objetivo foi comparar o efeito do uso de ZOL (dose única de 5 mg, IV) com risedronato (30 mg/dia, por via oral, por dois meses), em 357 pacientes, nos índices bioquímicos de atividade da doença e na qualidade de vida dos pacientes portadores de DPO. A população compreendia homens e mulheres com idade maior que 30 anos e com FAs maior que 2 vezes o limite superior do normal na maioria. Todos os pacientes receberam cálcio e vitamina D diariamente. O desfecho primário foi a proporção de pacientes com resposta terapêutica baseado nos níveis de FAs (definida pela normalização dos níveis de FAs ou queda de pelo menos 75% em 6 meses). Os desfechos secundários avaliaram outros marcadores, qualidade de vida e segurança. Outros 2 estudos de extensão do estudo de Reid e cols. (2005) (16) foram publicados (20, 21), um (21) foi uma extensão de 2 anos de seguimento e o outro (20) representou um seguimento de 6,5 anos. A revisão sistemática considerou os achados do estudo original (16), por questões de comparabilidade com os demais estudos, e os achados do estudo de maior seguimento (6,5 anos) (20).

O estudo de Merlotti e cols. (2007) (5), foi um ECR aberto para comparar diferentes bisfosfonatos IV no tratamento da DPO ativa, ao longo de 15 meses. Noventa pacientes foram randomizados para receber ZOL (dose única de 4 mg, n=30) ou pamidronato (30 mg em 2 dias consecutivos a cada 3 meses, n=60) e foram acompanhados por 6 meses. Após este período, os pacientes que não responderam ao pamidronato (n=33) foram novamente randomizados para ZOL (dose única de 4 mg, n=18) ou neridronato (100 mg em 2 dias consecutivos, n=15). O desfecho primário foi a resposta terapêutica (definida como redução de 75% ou normalização



dos níveis séricos de FAs) e os secundários avaliaram dor óssea, tempo para o nível de FAs chegar ao nadir e tempo para a resposta terapêutica.

De acordo com os autores da revisão, o risco de viés nos estudos envolvidos foi classificado como alto por ausência de esquema de cegamento, viés de relato de desfecho e incertezas para muitos dos domínios avaliados. O detalhamento da avaliação do risco de viés pelos autores utilizando a ferramenta de Cochrane está apresentado na Tabela 2.

**TABELA 2: Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos na revisão sistemática de Corral-Gudino e cols. (2017) (6).**

Descrição	Buckler 1999	Merlotti 2007	Reid 2005
Randomização (Viés de seleção)	?		
Sigilo de alocação (Viés de seleção)	?	?	
Mascaramento dos participantes e investigadores (Viés de performance)			
Mascaramento dos avaliadores dos desfechos (Viés de detecção)	?		
Desfechos incompletos (Viés de atrito)			
Relato seletivo (Viés de relato)	?	?	
Outros vieses	?	?	?

?	Risco Incerto		Baixo Risco		Alto risco	
---	---------------	--	-------------	--	------------	--

Fonte: Corral-Gudino e cols. (2017).

### DOR ÓSSEA:

O estudo de Buckler e cols. (1999) (1), cujo comparador foi placebo, não reportou dados para esse desfecho. Os estudos que compararam ácido zoledrônico com risedronato (16) e ácido zoledrônico com pamidronato (5) evidenciaram uma superioridade do ácido zoledrônico em relação a ambos os comparadores. A diferença dessa magnitude entre os comparadores nos dois estudos não foi clinicamente diferente. Os autores também realizaram uma meta-análise considerando o grupo comparador como classe (somaram os grupos ácido zoledrônico dos dois estudos e somaram os grupos comparadores risedronato + pamidronato, considerando-os como classe), sendo o resultado da meta-análise muito similar aos resultados dos estudos que consideraram o comparador por molécula. Os dados quantitativos são apresentados na Tabela 3.



**TABELA 3: Meta-análises do desfecho dor nos ossos comparando ácido zoledrônico com outros bisfosfonatos.**

Desfecho	Tipo de estudo (n)	N	I	C	I n/N	C n/N	RR (IC 95%)	Valor de p	I <sup>2</sup>
	ECR (5)	89	ZOL	PAM	29/30: 97%	44/59: 75%	RR: 1,30 (1,10, 1,53)	0,0018	NA
Dor óssea	ECR (16)	347	ZOL	RIS	88/176: 50%	63/171: 37%	RR: 1,36 (1,06, 1,74)	0,015	NA
	ECR (n=2)	436	ZOL	PAM + RIS	117/206	107/230	RR: 1,31 (1,15, 1,51)	0,00008	0%

I: intervenção; C: comparador; ECR: ensaio clínico randomizado; ZOL: ácido zoledrônico; RIS: risedronato; PAM: pamidronato; N: número de participantes ou estudos; n: número de eventos; RR: risco relativo; IC 95%: intervalo de confiança; I<sup>2</sup>: heterogeneidade estatística.

Fonte: Buckler e cols. (1999).

### QUALIDADE DE VIDA:

Somente o estudo de Reid e cols. (2005) reportou dados de qualidade de vida. Nesse estudo, o ZOL foi comparado ao risedronato, sendo observada uma melhora no componente físico da qualidade de vida (RR: 1,30; IC95%: 1,18, 1,42). Uma proporção maior de pacientes no grupo ZOL alcançou uma melhora de qualidade de vida, mas esse resultado não foi estatisticamente significativo. A extensão do estudo Reid e cols. (2011), de 54 meses de seguimento, evidenciou uma melhora da qualidade de vida mensurada pelo SF-36 no grupo ZOL, com uma diferença de média de 3,8 pontos (IC 95% 3,12-4,49) em relação ao grupo risedronato, mas apenas nos participantes que apresentaram níveis normais de FA ao final do estudo original (6 meses de seguimento). Os dados quantitativos são apresentados na tabela 4.

**TABELA 4: Desfechos qualidade de vida comparando ácido zoledrônico com risedronato.**

Desfecho	N de estudos	Tipo de estudo	I	C	I n/N ou $\mu$ (DP)	C n/N ou $\mu$ (DP)	Medidas de associação (IC 95%)
Mudança na QV- componente físico	1	ECR	ZOL	RIS	1,5 (0,5)	0,2 (0,6)	DM: 1,30 (1,18 – 1,42)
Qualidade de vida	1	ECR	ZOL	RIS	48/176	36/171	RR: 1.30 (0.89, 1.89)
Mudança na QV- SF-36	1	Período de extensão de 1 ECR	ZOL	RIS	1.3 (3.1)	-2.5 (2.6)	DM: 3.8 (3.12, 4.49)

I: intervenção; C: comparador; QV: qualidade de vida; ECR: ensaio clínico randomizado; ZOL: ácido zoledrônico; RIS: risedronato; N: número de participantes; n: número de eventos; RR: risco relativo; DM: diferença entre médias; IC 95%: intervalo de confiança; I<sup>2</sup>: heterogeneidade estatística;  $\mu$ : média; DP: desvio padrão.

Fonte: Reid e cols. (2005).

### FRATURAS:

Somente o estudo de Reid e cols. (2005) (16) e sua extensão de 54 meses de seguimento (20) reportou dados para o desfecho fratura. Os dados são inconclusivos para esse desfecho,



não apresentando diferenças entre os grupos (Tabela 5). Os achados são inconclusivos, devido ao baixo número de eventos e consequente imprecisão. Os dados quantitativos são apresentados na tabela 5.

**TABELA 5: Desfechos fratura nos estudos comparando ácido zoledrônico com risedronato.**

Estudo	Desfecho	N de estudos	Tipo de estudo	I	C	I n/N ou $\mu$ (DP)	C n/N ou $\mu$ (DP)	Medidas de associação (IC 95%)
Reid e cols. 2005	Fraturas	1	ECR	ZOL	RIS	2/177	2/172	RR: 0.97 (0.14, 6.82)
Reid e cols. 2011	Fraturas	1	Período de extensão de 1 ECR	ZOL	RIS	3/152	1/115	RR: 2.30 (0.24, 22.36)

I: intervenção; C: comparador; QV: qualidade de vida; ECR: ensaio clínico randomizado; ZOL: ácido zoledrônico; RIS: risedronato; N: número de participantes; n: número de eventos; RR: risco relativo; DM: diferença entre médias; IC 95%: intervalo de confiança; I2: heterogeneidade estatística;  $\mu$ : média; DP: desvio padrão.

Fonte: Reid e cols. (2005) e Reid e cols. (2011).

#### NÍVEIS DE FOSFATASE ALCALINA (FA):

Dois estudos reportaram a diferença de médias entre grupo intervenção e controle para as alterações dos níveis de FA (diferença entre valor final e inicial, por grupo). No estudo de Buckler e cols. 1999 (1), o ZOL foi mais eficaz que o placebo na redução dos níveis de FA e essa diferença foi estatisticamente significativa [DM: -22,26 (IC 95%: -27,99, -16,53)]. No estudo de Reid e cols. 2005 (16), o ZOL também demonstrou ser mais eficaz que a risedronato na redução dos níveis de FA [DM: -22,70 (IC 95%: -26,13—19,27)]. Esses resultados estão apresentados na tabela 6.

**TABELA 6: Porcentagem média da alteração da linha de base no nível sérico de fosfatase alcalina total.**

Desfecho	Estudo	N de estudos	Tipo de estudo	I	C	I Média (DP)	C Média (DP)	Diferença entre médias (IC 95%)
% de mudança da FAs total	Buckler 1999	1	ECR	ZOL	Placebo	-28,86 (21,4)	-6,6 (13,6)	-22,26 (-27,99, -16,53)
	Reid 2005	1	ECR	ZOL	RIS	-49,00 (13,1)	-26,3 (18,0)	-22,70 (-26,13, -19,27)

I: intervenção; C: comparador; ECR: ensaio clínico randomizado; ZOL: ácido zoledrônico; RIS: risedronato; DP: desvio padrão; IC 95%: intervalo de confiança.

Fonte: Buckler e cols. (1999) e Reid e cols. (2005).

Além disso, uma maior proporção de participantes atingiu a normalização dos níveis séricos da FAs no grupo ZOL quando comparado ao risedronato e ao pamidronato. O ZOL



também foi mais eficaz do que o pamidronato ou risedronato em relação ao risco de relapso de níveis alto de FAs (Tabela 7) (6).

**TABELA 7: Número de participantes que atingiram a normalização dos níveis séricos de fosfatase alcalina (FAs) ou que apresentaram relapso de aumento de FAs.**

Desfecho	Referência e N de estudos	Tipo de estudo	I	C	I n/N	C n/N	RR (IC 95%)
N participantes que atingiram a normalização da FAs	(5) N=1	ECR	ZOL	PAM	27/30	21/60	2,57 (1,79, 3,70)
	(16) N=1	ECR	ZOL	RIS	155/176	98/170	1,53 (1,33, 1,76)
N participantes que experienciaram relapso de aumento	(5) N=1	ECR	ZOL	PAM	2/30	33/59	0,12 (0,03, 0,46)
	(16) N=1	ECR	ZOL	RIS	1/31	3/21	0,23 (0,03, 2,03)

I: intervenção; C: comparador; ECR: ensaio clínico randomizado; ZOL: ácido zoledrônico; RIS: risedronato; PAM: pamidronato; I: intervenção; C: comparador; ECR: ensaio clínico randomizado; FAs: níveis séricos de fosfatase alcalina. Fonte: Corral-Gudino e cols. (2017).

#### EVENTOS ADVERSOS:

Em relação aos eventos adversos relacionados ao uso dos bisfosfonatos, o ZOL apresentou um risco significativamente maior de eventos adversos do que o placebo (p: 0,0004) (Tabela 8). Em comparação ao risedronato e pamidronato, não foram observadas diferenças significantes em relação ao risco para eventos adversos (RR: 1,05; IC 95% 0,95 – 1,16).

**TABELA 8: Número de participantes que experienciaram eventos adversos relacionados aos bisfosfonatos.**

Desfecho	Referência N de estudos	Tipo de estudo	I	C	I n/N	C n/N	Diferença de Risco (IC 95%)
EA	(1) N= 1	ECR	ZOL	Placebo	62/141	6/35	0,27 (0,12, 0,42)
EA	(5) N=1	ECR	ZOL	PAM	18/30	39/60	-0,05 (-0,26, 0,16)
EA	(16) N=11	ECR	ZOL	RIS	146/176	133/171	0,05 (-0,03, 0,14)

I: intervenção; C: comparador; ECR: ensaio clínico randomizado; ZOL: ácido zoledrônico; RIS: risedronato; PAM: pamidronato; N: número de participantes; n: número de eventos; IC 95%: intervalo de confiança; I2: heterogeneidade estatística.

Fonte: Corral-Gudino e cols. (2017).

Em dois estudos, o risco de descontinuação devido aos eventos adversos ao ZOL foi maior quando comparado ao risedronato ou pamidronato, mas sem significância estatística (RR 2,04; IC 95%: 0,43- 9,59; n: 437).

O ZOL foi associado a um risco aumentado de febre ou fadiga (RR 2,57, 95% CI 1,21-5,44; 1 estudo, n: 176) comparado ao placebo. Não houve evidência suficiente para confirmar ou



excluir diferenças nos efeitos adversos dos bisfosfonatos. Na Tabela 9 estão descritos os eventos adversos reportados nos estudos incluídos na revisão sistemática de Corral-Gudino e cols. (2017) (6).



**TABELA 9: Eventos adversos reportados nos estudos incluídos na revisão sistemática com meta-análise.**

Desfecho	Eventos adversos reportados em ECR placebo controlados (Buckler 1999)			Eventos adversos reportados em ECR (Merlotti 2007)			Eventos adversos reportados em ECR com período de extensão (Reid 2005; Reidi 2011)		
	ZOL N (%)	Placebo N (%)	RR (IC 95)	ZOL N (%)	PAM N (%)	RR (IC 95)	ZOL N (%)	RIS N (%)	RR (IC 95)
<b>Fatiga</b>	12 (9%)	0 (0%)	6,34 (0,38, 104,5)	3 (6%)	8 (13%)	0,48 (0,13; 1,71)	Dia 1-3: 12 (6,8%)	Dia 1-3: 4 (2,3%)	Dia 1-3: 2,92 (0,96; 8,86)
<b>Febre/ pirexia</b>	7 (5%)	0 (0%)	3,80 (0,50, 28,88)	3 (6%)	4 (7%)	0,96 (0,23; 4,07)	Dia 1-3: 13 (7,3%)	Dia 1-3: 1 (0,6%)	Dia 1-3: 12,63 (1,67; 95,53)
<b>Dor de cabeça</b>	NR	NR	NR	4 (9%)	5 (8%)	1,02 (0,29, 3,59)	Dia 1-3: 12 (6,8%)	Dia 1-3: 7 (4,1%)	Dia 1-3: 1,67 (0,67; 4,13)
<b>Diarréia</b>	NR	NR	NR	1 (2%)	2 (3%)	0,64 (0,06; 6,83)	Depois do dia 3: 7 (4%)	Depois do dia 3: 10 (5,8%)	Depois do dia 3: 0,68 (0,26; 1,75)
<b>Artralgia</b>	15 (11%)	3 (9%)	1,24 (0,89, 1,77)	NR	NR	NR	Depois do dia 3: 8 (4,5%)	Depois do dia 3: 9 (5,2%)	Depois do dia 3: 0,86 (0,34; 2,19)
<b>Mialgia</b>	NR	NR	NR	3 (6%)	4 (7%)	0,96 (0,23; 4,07)	Depois do dia 3: 9 (5,1%)	Depois do dia 3: 19 (11%)	Depois do dia 3: 0,46 (0,21, 0,99)
<b>Rigor</b>	NR	NR	NR	NR	NR	NR	Dia 1-3: 13 (7,3%)	Dia 1-3: 6 (3,5%)	Dia 1-3: 2,11 (0,82; 5,41)
<b>Sintomas de influenza</b>	NR	NR	NR	NR	NR	NR	Dia 1-3: 12 (6,8%)	Dia 1-3: 1 (0,6%)	Dia 1-3: 11,66 (1,53; 88,72)
<b>Náusea</b>	NR	NR	NR	4 (9%)	5 (8%)	1,02 (0,29; 3,59)	Dia 1-3: 17 (9,6%)	Dia 1-3: 7 (4,1%)	Dia 1-3: 2,36 (1,0; 5,55)
<b>Nasofaringite</b>	NR	NR	NR	NR	NR	NR	Dia 1-3: 11 (6,2%)	Dia 1-3: 3 (1,7%)	Dia 1-3: 3,56 (1,01; 12,55)
	NR	NR	NR	NR	NR	NR	Depois do dia 3:	Depois do dia 3:	Depois do dia 3:





							9 (5,1%)	14 (8,1%)	0,62 (0,28; 1,41)
<b>Fibrilação atrial</b>	NR	NR	NR	NR	NR	NR	Extensão: 1 (0,7%)	Extensão: 1 (0,9%)	Extensão: 0,76 (0,05; 12,20)
<b>Flutuação atrial</b>	NR	NR	NR	NR	NR	NR	Extensão: 0 (0%)	Extensão: 2 (1,7%)	Extensão: 0,15 (0,01; 3,13)
<b>Osteonecrose mandibular</b>	NR	NR	NR	NR	NR	NR	Extensão: 0 (0%)	Extensão: 0 (0%)	Extensão: NA
<b>Dor nas costas</b>	14 (10%)	1 (3%)	3,47 (0,53; 23,02)	NR	NR	NR	Depois do dia 3: 4 (2,3%)	Depois do dia 3: 12 (7,0%)	Depois do dia 3: 0,32 (0,11; 0,98)
<b>Dor nos ossos</b>	11 (8%)	2 (6%)	1,37 (0,85; 2,19)	3 (6%)	6 (10%)	0,64 (0,17; 2,42)	Dia 1-3: 9 (5,1%)	Dia 1-3: 2 (1,2%)	Dia 1-3: 4,37 (0,96; 19,95)
<b>Dor nos braços e pernas</b>	NR	NR	NR	3 (6%)	4 (7%)	0,96 (0,23; 4,07)	Depois do dia 3: 13 (7,3%)	Depois do dia 3: 12 (7%)	Depois do dia 3: 1,05 (0,49; 2,24)
<b>Hipocalcemia</b>	3 (2%)	0 (0%)	1,78 (0,74; 4,24)	3 (6%)	1 (2%)	3,83 (0,41; 35,64)	NR	NR	NR
<b>Dermatite</b>	NR	NR	NR	1 (2%)	0 (0%)	0,42 (0,02; 10,17)	NR	NR	NR

ZOL: ácido zoledrônico; PAM: pamidronato; RIS: risodrenato; RR: risco relativo; IC 95%: intervalo de confiança de 95%; ECR: ensaio clínico randomizado; NR: não reportado.  
Fonte: Corral-Gudino e cols. (2017).

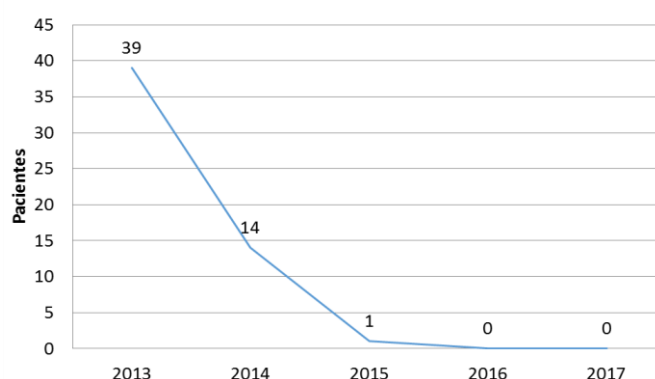


#### 6.4. Análise de impacto orçamentário

Com o objetivo de estimar os possíveis gastos do Ministério da Saúde com a incorporação do ácido zoledrônico para tratamento da DPO após falha ao tratamento padrão (bisfosfonatos), a Secretaria Executiva da CONITEC elaborou um modelo de impacto orçamentário na perspectiva do SUS. O primeiro ano assumido para a incorporação foi 2019 e o horizonte temporal foi de cinco anos (2019 até 2023).

O atual PCDT da Doença de Paget- osteíte deformante do MS preconiza o tratamento com bisfosfonatos orais (alendronato e risedronato). Em caso de contraindicação aos bisfosfonados orais em função de dismotilidade esofágica ou impossibilidade de manter ortostase após ingestão dos comprimidos, a terapia de escolha deve ser o bisfosfonado intravenoso (pamidronato). Em pacientes com insuficiência renal, o tratamento de escolha é a calcitonina (17). A indicação deste relatório para tratamento de DPO com ácido zolêdrônico (ZOL) é para pacientes que apresentam indicação de tratamento (sintomas), e que não responderam ao tratamento com outro bisfosfonato. Assim, por ser um medicamento de aplicação intravenosa, o ZOL seria o tratamento de escolha após a falha do tratamento com pamidronato IV.

Para estimar a população elegível ao tratamento com ZOL foi realizada busca nos registros do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) da quantidade de pacientes que receberam o tratamento com pamidronato para os CID 10 M88.0 e M88.8 entre os anos de 2013 e 2017 (Figura 3).



**Figura 3: Número de pacientes recebendo tratamento com pamidronato para o DPO (CID 10 M88.0 e M88.8) pelo SUS entre 2013 e 2017.**

Fonte: BRASIL (2018) (28).

Observa-se na figura 3 um declínio dos registros de utilização do pamidronato para DPO no SUS entre 2013 e 2017 e a ausência de registros de sua utilização nos anos de 2016 e 2017, não tornando possível o cálculo da população elegível ao tratamento com ZOL por essa



abordagem. Não foi possível concluir se esse fato ocorre por falha nos registros de dispensação do CEAF ou se, de fato, o pamidronato não tem sido utilizado na prática clínica para a referida doença. Como alternativa foi realizada uma abordagem epidemiológica com base em estimativas de prevalência de DPO aplicadas à população brasileira.

A DPO ocorre em todo mundo e é raramente diagnosticado antes dos 40 anos (22). Em estudo realizado na cidade de Recife, a população com DPO foi estimada em 6,8 para cada 1.000 habitantes (0,68%) acima de 45 anos de idade (8, 9). Para o cálculo da população elegível ao tratamento de DPO com ZOL essa proporção foi aplicada a toda a projeção da população brasileira acima de 45 anos de idade nos anos de 2019 a 2023 do IBGE (23). Posteriormente, foi aplicado um desconto de 70% da estimativa de pacientes com DPO que não apresentam sintomas (24). Também foi assumida a premissa de que 10% dos pacientes não tem recomendação à utilização de bisfosfonatos orais e que, da população restante, 55% falhariam ao tratamento com o bisfosfonato intravenoso pamidronato (5), resultando assim, na estimativa da população elegível ao tratamento com ZOL (Tabela 10). Outros cenários serão explorados posteriormente na análise de sensibilidade.

**Tabela 10: Estimativa da população com DPO elegível ao tratamento com ZOL no Brasil.**

	2019	2020	2021	2022	2023
População brasileira acima de 45 anos	64.983.467	66.762.810	68.587.410	70.451.902	72.361.067
Prevalência DPO (0,68%)	441.888	453.987	466.394	479.073	492.055
Apresentam sintomas (30%)	132.566	136.196	139.918	143.722	147.617
Contra-indicação aos bisfosfonatos orais (10%)	13.257	13.620	13.992	14.372	14.762
Falha ao pamidronato (55%)	7.291	7.491	7.696	7.905	8.119
<b>População elegível ao ZOL</b>	<b>7.291</b>	<b>7.491</b>	<b>7.696</b>	<b>7.905</b>	<b>8.119</b>

Para estimar o custo anual de tratamento com ZOL foi feita uma pesquisa de preços nas bases do Banco de Preços em Saúde (BPS) e Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais (SIASG) para encontrar o menor preço praticado nos últimos 6 meses (19). O preço assumido para ZOL (5 mg em 100 mL, solução pronta para aplicação), foi embasado em compra pública realizada pelo Departamento de Logística do Ministério da Saúde (DLOG/MS) em 30/11/2017, no valor de R\$ 1.328,65.

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. Há indicação em bula de que pacientes responsivos obtiveram até 7,7 anos de remissão (25), no entanto, para essa avaliação de impacto orçamentário foi considerado, de forma conservadora, o tratamento com 5 mg de ZOL uma vez ao ano. Há ainda a indicação de ingestão adequada de vitamina D e cálcio elementar (25), porém, esses custos não foram acrescidos no tratamento com ZOL, visto que, também são necessários para o tratamento com outros bisfosfonatos.

Com base nesses dados foi realizado o cálculo do custo anual por paciente elegível ao tratamento com ZOL, detalhado na tabela 11. Cada paciente elegível realizará uma aplicação de 5 mg de ZOL ao ano a um custo de R\$ 1.328,65.

**Tabela 11: Estimativa do custo anual de tratamento com ZOL de pacientes com DPO.**

Medicamento	Apresentação	Posologia	Preço	Custo anual
Ácido zoledrônico	Solução para aplicação intravenosa 5 mg/100mL	5 mg/ano	R\$ 1.328,65	R\$ 1.328,65

Com base na estimativa de pacientes elegíveis de 2019 a 2023 (Tabela 10) e o custo de tratamento (Tabela 11) foi possível estimar o cenário base do impacto orçamentário incremental da incorporação de ZOL no SUS após falha ao tratamento com bisfosfonatos orais (Tabela 12). Foram assumidas, de forma conservadora, as seguintes premissas: foi avaliado apenas o custo com a medicação, não foram avaliados custos de acompanhamento nem de redução de eventos clínicos; a difusão de mercado e a adesão foram consideradas como 100% em todos os anos; não foi aplicada uma taxa de mortalidade no horizonte temporal de 5 anos.

**Tabela 12: Impacto orçamentário do cenário base.**

Ano	População elegível ao tratamento com ZOL	Impacto Orçamentário
2019	7291	R\$ 9.687.379,80
2020	7491	R\$ 9.952.634,52
2021	7696	R\$ 10.224.635,91
2022	7905	R\$ 10.502.584,18
2023	8119	R\$ 10.787.192,05
<b>Total</b>	-	<b>R\$ 51.154.426,46</b>

Os resultados do cenário base foram de aproximadamente R\$ 9,7 milhões no primeiro ano e de aproximadamente R\$ 51 milhões ao longo dos 5 anos propostos após a incorporação.



#### 6.4.1. Análise de sensibilidade

Devido às incertezas inerentes ao modelo de impacto orçamentário foi realizada uma análise de sensibilidade univariada, a fim de observar quais as consequências da variação em cada parâmetro sobre o resultado final da análise. Foram incluídos os seguintes parâmetros na análise de sensibilidade: prevalência de DPO no Brasil; contraindicação aos bisfosfonatos orais e; preço do ácido zoledrônico (Tabela 13), e considerados dois cenários: baixo, utilizando o menor valor dos parâmetros avaliados, e alto, considerando o maior valor. O preço do ZOL 5 mg assumido no cenário baixo foi escolhido por se referir à compra pública realizada pelo Comando da Aeronáutica, Grupamento Militar de Belém, em 27/02/2018, no valor de R\$ 700,00 (19). Esse valor foi considerado muito discrepante de todas as outras compras públicas e aplicado somente na análise de sensibilidade. O preço do cenário alto refere-se ao PMVG 0%.

**Tabela 13: Valores considerados na análise de sensibilidade.**

Parâmetro	Cenário baixo	Cenário base	Cenário alto
Prevalência de DPO	0,4%	0,68%	1%
Contraindicação aos bisfosfonatos orais	5%	10%	20%
Preço do ácido zoledrônico (ZOL 5mg)	R\$ 700,00	R\$ 1.328,65	R\$ 1.361,47

Foram calculados os impactos orçamentários com base nos valores considerados na tabela 13 da análise de sensibilidade e apresentados os custos de tratamento de DPO com ZOL em pacientes com contraindicação ao tratamento com bisfosfonatos orais para o primeiro ano após a incorporação (2019) (Tabela 14) e após cinco anos da incorporação (2019-2023) (Tabela 15).

**Tabela 14: Resultados da análise de sensibilidade para o primeiro ano após incorporação.**

Parâmetro	Cenário baixo	Cenário base	Cenário alto
Prevalência de DPO	R\$ 5.698.458,71	R\$ 9.687.379,80	R\$ 14.246.146,77
Contraindicação aos bisfosfonatos orais	R\$ 4.843.689,90	R\$ 9.687.379,80	R\$ 19.374.759,60
Preço do ácido zoledrônico (ZOL 5mg)	R\$ 5.103.801,50	R\$ 9.687.379,80	R\$ 9.926.675,18

**Tabela 15: Resultados da análise de sensibilidade para cinco anos após incorporação.**

Parâmetro	Cenário baixo	Cenário base	Cenário alto
Prevalência de DPO	R\$ 30.090.839,10	R\$ 51.154.426,46	R\$ 75.227.097,74
Contraindicação aos bisfosfonatos orais	R\$ 25.577.213,23	R\$ 51.154.426,46	R\$ 102.308.852,93
Preço do ácido zoledrônico (ZOL 5mg)	R\$ 26.950.738,36	R\$ 51.154.426,46	R\$ 52.418.031,08



Conforme os resultados da análise de sensibilidade, o impacto orçamentário da incorporação do ZOL pode variar de, aproximadamente, R\$ 5 a R\$ 19 milhões no primeiro ano e, de R\$ 25 a R\$ 102 milhões ao longo dos cinco anos após a incorporação no SUS.

#### 6.4.2. Busca internacional de preços

Com o objetivo de avaliar o custo unitário praticado no Brasil em relação ao mercado internacional para o ácido zoledrônico, foi realizada uma busca pelos preços de compras relatadas nas páginas da internet de agências públicas federais de diferentes países (Tabela 16). Apenas a preparação de ZOL de 5 mg/100 mL contém indicação em bula no Brasil para tratar a DPO (25).

Para encontrar os preços praticados no Brasil foram avaliados o Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) da Câmara de Regulação de Mercado de Medicamentos (CMED) (18) e os preços de compras públicas relatados nos últimos 6 meses nas bases do Banco de Preços em Saúde (BPS) e Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais (SIASG) (19).

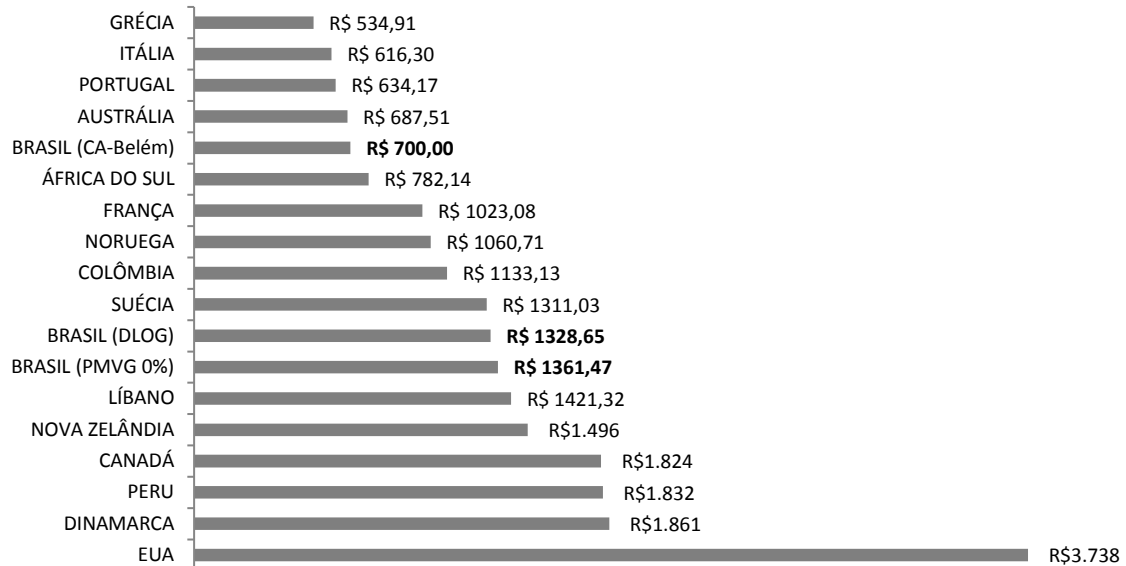
**Tabela 16: Países e páginas da internet utilizadas na busca de preços internacionais do ZOL.**

País	Páginas da Internet
África do Sul	<a href="http://www.mpr.gov.za">www.mpr.gov.za</a>
Argentina	<a href="http://www.servicios.pami.org.ar">www.servicios.pami.org.ar</a>
Austrália	<a href="http://www.pbs.gov.au">www.pbs.gov.au</a>
Canadá	<a href="http://www.ramq.gouv.qc.ca">www.ramq.gouv.qc.ca</a>
Chile	<a href="http://www.cenabast.cl">www.cenabast.cl</a>
Colômbia	<a href="http://www.minsalud.gov.co">www.minsalud.gov.co</a>
Dinamarca	<a href="http://www.medicinpriser.dk">www.medicinpriser.dk</a>
Espanha	<a href="http://www.portalfarma.com">www.portalfarma.com</a> e <a href="http://www.msssi.gob.es">www.msssi.gob.es</a>
Estados Unidos	<a href="http://www.pbm.va.gov">www.pbm.va.gov</a>
França	<a href="http://www.codage.ext.cnamts.fr">www.codage.ext.cnamts.fr</a>
Grécia	<a href="http://www.virtualpharmacy.gr">www.virtualpharmacy.gr</a> ;
Itália	<a href="http://www.agenziafarmaco.gov.it">www.agenziafarmaco.gov.it</a>
Noruega	<a href="http://www.legemiddelverket.no">www.legemiddelverket.no</a>
Nova Zelândia	<a href="http://www.pharmac.govt.nz">www.pharmac.govt.nz</a>
Peru	<a href="http://observatorio.digemid.minsa.gob.pe">observatorio.digemid.minsa.gob.pe</a>
Portugal	<a href="http://www.infarmed.pt">www.infarmed.pt</a>
Reino Unido	<a href="http://www.medicinedict.com">www.medicinedict.com</a>
Suécia	<a href="http://www.tlv.se">www.tlv.se</a>

A conversão da moeda de cada país para o Real (R\$) foi realizada pela taxa média do câmbio divulgada pelo Banco Central do Brasil no período de 60 dias úteis anteriores ao início da pesquisa de preços, que ocorreu em 08/06/2018 (26).



A figura 4 elenca os preços unitários praticados internacionalmente e no Brasil em compras de ácido zoledrônico na apresentação de 5 mg/100 mL.



**Figura 4: Preços unitários praticados para compra de ZOL na apresentação de 5 mg/100 ml no Brasil e no exterior.**

Devido a variação nas tributações sobre medicamentos entre os países avaliados, para uma melhor comparação, foi incluído na figura 4 o PMVG 0% (Preço Máximo de Venda ao Governo) praticado no Brasil. Esse medicamento é isento de cobrança de ICMS, conforme convênio do CONFAZ IX - ácido zoledrônico - NBM/SH 3003.90.79 e NBM/SH 3004.90.69. O menor preço encontrado foi o praticado na Grécia, no valor equivalente a R\$ 534,91. Os menores preços praticados no Brasil foram de R\$ 1.328,65 em compra realizada pelo DLOG, em 30 de novembro de 2017 e de R\$ 700,00 em compra realizada pelo Comando da Aeronáutica, Grupamento Militar de Belém, em 27 de fevereiro de 2018, que foram utilizados como referências para os cálculos do Impacto Orçamentário do presente relatório.

Não foram encontrados os registros de preços praticados na Argentina, Chile, Espanha e Reino Unido. A ausência dessa informação pode ser devido à não disponibilização da mesma na página de busca na Internet ou ao medicamento não estar sendo comercializado nestes países.

#### **6.5. Avaliação de custo efetividade**

A avaliação de custo efetividade foi realizada de acordo com as Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde do Ministério da Saúde (27) na



perspectiva do SUS. Para tanto, foi construída uma árvore de decisão utilizando o programa TreeAge Pro® 2018 (TreeAge Software, Inc., Massachusetts, Estados Unidos) para comparar, em termos de custo e efetividade, os medicamentos para tratamento de indivíduos com DPO.

As alternativas terapêuticas avaliadas foram o alendronato, risedronato, pamidronato e ácido zoledrônico. As posologias e o período de tratamento de cada medicamento foram descritos de acordo com o PCDT de DPO (17). Como desfecho de efetividade foi utilizada a redução de FA até a normalidade (6). No modelo não foi considerado o retratamento após falha terapêutica, assim foi considerada apenas a resposta (ou não resposta) de um único ciclo de tratamento.

Para o cálculo de custos de tratamento foram considerados apenas os custos de aquisição dos medicamentos, não sendo considerados os custos de internação e de eventos adversos. Os preços de cada medicamento foram obtidos na base do SIASG (19) e estão descritos na tabela 17.

**Tabela 17: Custos de tratamento dos medicamentos para DPO.**

Medicamento	Tempo de tratamento	Posologia	Preço unitário	Custo de tratamento
Alendronato	6 meses	40 mg/dia	R\$ 0,23/comprimido	R\$ 165,60
Pamidronato	3 dias	1 ampola/dia	R\$ 56,30/ampola	R\$ 168,90
Risedronato	2 meses	35 mg/dia	R\$ 1,20/comprimido	R\$ 72,00
Ácido zoledrônico	1 dia	5 mg/ano	R\$ 1.328,65/frasco	R\$ 1.328,65

Fonte: Brasil (2018) (19).

A análise de efetividade demonstrou valores maiores para o ácido zoledrônico seguido de risedronato, alendronato e pamidronato. A razão de custo efetividade incremental (RCEI) indica que o risedronato dominou o alendronato e o pamidronato, mas não o ácido zoledrônico, que foi mais efetivo que o risedronato, porém com maior custo. A tabela 18 apresenta os dados da RCEI e dominância.

**Tabela 18: Análise de custo efetividade dos medicamentos para DPO.**

Estratégia	Custo (R\$)	Custo incremental (R\$)	Efetividade (FA normal)	Efetividade incremental	Custo (R\$)/efetividade	RCEI (R\$)	Dominância
Risedronato	72,00	-	0,58	-	124,1379		Não dominado
Alendronato	165,6	93,6	0,48	-0,1	345	-936	Dominado
Pamidronato	168,9	96,9	0,47	-0,11	359,3617	-880,91	Dominado
Ácido zoledrônico	1328,65	1256,65	0,89	0,31	1492,865	4053,71	Não dominado

Adicionalmente foi realizada uma análise de sensibilidade determinística variando o custo do ácido zoledrônico. Foram assumidos como valor máximo e mínimo os mesmos valores utilizados na análise de sensibilidade da avaliação de impacto orçamentário (máximo: R\$





1.361,47; mínimo: R\$ 700,00). O resultado mostrou que, apesar da grande variação de preço do ácido zoledrônico, não houve alteração na avaliação de dominância, ou seja, o ácido zoledrônico mantém-se mais efetivo, porém com maior custo em relação ao risedronato.

#### **6.6. Avaliação por outras agências de ATS**

No Sistema de Informação da Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologia em Saúde (SISREBRATS) foi encontrado um PTC sobre eficácia, segurança e custo-efetividade do ZOL para DPO, o parecer foi uma recomendação fraca a favor ao uso do ZOL como alternativa para o tratamento da DPO. Os autores argumentaram que os resultados foram favoráveis para desfechos intermediários, mas a ausência de desfechos finalísticos não permitem concluir sobre a eficácia do ZOL na redução de fraturas, quedas ou outros resultados clínicos (2).

O Scottish Medicines Consortium (SMC) avaliou o ZOL em 8 de setembro de 2006 e recomendou a infusão de 5 mg intravenoso para o tratamento DPO nos pacientes em que o uso de bisfosfonatos é indicado. O resultado do alívio da dor é similar ao curso de tratamento com um bisfosfonato oral, mas a redução da FAS é maior e mais sustentada.

#### **6.7. Monitoramento do horizonte tecnológico**

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de localizar medicamentos potenciais para o tratamento da Doença óssea de Paget. Foi utilizado os termos “osteitis deformans”; “paget disease of bone”; “paget's disease of the bone”; “osseous paget's disease”; “paget's bone disease”.

Foram considerados estudos clínicos de fase 3 ou 4 inscritos no ClinicalTrials, que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supramencionada.

Quanto aos dados da situação regulatória da tecnologia, foram consultados os sítios eletrônicos da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), *European Medicines Agency* (EMA) e *U.S. Food and Drug Administration* (FDA).

Assim, as pesquisas apontaram não haver medicamentos no horizonte tecnológico considerado na análise para o tratamento DPO.

#### **6.8. Implementação**



Caso o ZOL para o tratamento da DPO após falha ao tratamento padrão (bisfosfonatos) seja incorporado ao SUS, as responsabilidades pela sua aquisição e financiamento deverão ser pactuadas no âmbito da Comissão Intergestores Tripartite (CIT), respeitando-se a manutenção do equilíbrio financeiro entre as esferas de gestão do SUS e a garantia da linha de cuidado da doença. Nesse caso, as áreas responsáveis pela atenção ao paciente com DPO terão prazo máximo de cento e oitenta dias para efetivar sua oferta no SUS, de acordo com o artigo 25 do Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011.

### **6.9. Considerações gerais**

A busca pela literatura identificou uma revisão sistemática que incluiu três ensaios clínicos randomizados que avaliaram o ácido zoledrônico para tratamento da Doença de Paget. Destes, um o comparou com placebo, outro com risedronato e o terceiro com pamidronato. Além dos três estudos originais, dois outros artigos foram avaliados, por representarem extensões de seguimento, em mais longo prazo (2 anos e 6,5 anos), do estudo que comparou ZOL com risedronato em 6 meses.

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. Se, por um lado, existe uma incerteza da eficácia de ZOL em relação aos desfechos duros/ clinicamente relevantes, por outro lado, é importante relacionar a proposta de incorporação da tecnologia ao contexto do SUS: de acordo com as recomendações do atual PCDT do MS sobre Doença de Paget, o tratamento de primeira escolha é o bisfosfonato oral que está disponível no SUS (alendronato e risedronato). Nos pacientes com contraindicação aos bisfosfonados orais em função de dismotilidade esofágica ou impossibilidade de manter ortostase após ingestão dos comprimidos, recomenda-se o uso do pamidronato intravenoso. A proposta é que o ZOL, também intravenoso, seja recomendado após a falha ao pamidronato. Dessa forma, considerando o esquema de administração das alternativas, é importante destacar que o pamidronato não é administrado em uma única infusão, como no caso do ZOL. Ambos são administrados em esquema ambulatorial, mas, de acordo com a bula do pamidronato, a dose total recomendada para um período de tratamento na DPO é de 180 a 210 mg, representando a administração de seis doses unitárias de 30 mg uma vez por semana (dose total 180 mg), ou administrando-se uma dose de 30mg + três doses unitárias de 60 mg a cada duas semanas, repetindo o tratamento após 6 meses mesmo na ausência de elevação da FA. Para o ZOL, o intervalo mínimo de retratamento é de 12 meses, havendo evidências de responsividade por até 7,7 anos.

Portanto, considerando-se as evidências de eficácia do ZOL nos desfechos avaliados pelos estudos, esse parece ser superior em relação aos outros bisfosfonatos.

#### **6.10. Informações adicionais**

Após apreciação inicial do tema na 70ª Reunião da Conitec, os membros presentes pontuaram que o ZOL apresentou resultados com boa resposta terapêutica frente a todos os outros bisfosfonatos. A análise econômica indicou que o risedronato dominou o alendronato e o pamidronato, mas não o ZOL, que foi mais efetivo que o risedronato, porém com maior custo.

Foi questionado também o valor da apresentação de ZOL 5 mg, considerado alto em relação à apresentação de 4 mg, que apesar de não ter indicação em bula para tratamento da DPO, possui preços praticados em compras públicas muito inferiores. O menor preço de compra do ZOL 5 mg foi de R\$ 700,00 (R\$ 140,00/mg), enquanto do ZOL 4 mg foi de R\$ 149,50 (R\$ 37,38/mg) (19).

Foi recomendado pelos membros da plenária a avaliação do ZOL 5 mg como primeira linha de tratamento da DPO juntamente com alendronato e risedronato. Para tanto, foi realizado uma nova avaliação de impacto orçamentário (AIO).



A nova AIO considerou a prevalência de DPO de 0,68% aplicada à população brasileira acima de 45 anos de idade (23). Posteriormente foi aplicado um desconto de 70% da estimativa de pacientes com DPO que não apresentam sintomas (24). Para o cálculo do custo anual do tratamento por paciente foram considerados retratamentos até o período de doze meses, sendo dois tratamentos com alendronato, seis com risedronato e um com ZOL. O preço do ZOL 5 mg considerado nesta nova AIO foi de R\$ 700,00.

Para calcular o cenário de referência, sem a incorporação de ZOL, foi assumido que 70% da população faria uso de alendronato e apenas 30% de risedronato, visto que também não foram encontradas dispensações pelo CEAF do risedronato para DPO nos últimos anos. A tabela 19 apresenta as estimativas de custo do cenário referência no horizonte temporal de cinco anos.

**Tabela 19: Estimativa de custo do tratamento da DPO no Brasil para o cenário referência, sem ZOL, da nova AIO, no horizonte temporal de 5 anos.**

Ano	População elegível	Cenário referência
2019	132.566	R\$ 49.146.360,55
2020	136.196	R\$ 50.492.060,26
2021	139.918	R\$ 51.871.987,40
2022	143.722	R\$ 53.282.084,46
2023	147.617	R\$ 54.725.967,28
<b>Total</b>	-	<b>R\$ 259.518.459,96</b>

A partir do cenário referência, foi aplicada a taxa de difusão de mercado do ZOL segundo a tabela 20, considerando dois cenários: baixo, utilizando o menor valor da taxa de difusão, e alto, considerando o maior valor.

**Tabela 20: Taxa de difusão de mercado do ZOL**

Ano	Cenário Baixo	Cenário Base	Cenário Alto
2019	5%	20%	40%
2020	10%	25%	45%
2021	15%	30%	50%
2022	20%	35%	55%
2023	25%	40%	60%

Com base nas premissas acima descritas foi calculado o impacto orçamentário incremental da incorporação do ZOL 5 mg para primeira linha de tratamento da DPO juntamente com alendronato e risedronato (tabela 21).

**Tabela 21: Estimativa do novo impacto orçamentário incremental da incorporação de ZOL 5mg para primeira linha de tratamento da DPO**

Ano	Cenário Baixo	Cenário Base	Cenário Alto
2019	R\$ 2.182.501,52	R\$ 8.730.006,06	R\$ 17.460.012,13



<b>2020</b>	R\$ 4.484.523,24	R\$ 11.211.308,10	R\$ 20.180.354,59
<b>2021</b>	R\$ 6.910.625,11	R\$ 13.821.250,22	R\$ 23.035.417,04
<b>2022</b>	R\$ 9.464.646,32	R\$ 16.563.131,06	R\$ 26.027.777,38
<b>2023</b>	R\$ 12.151.409,10	R\$ 19.442.254,56	R\$ 29.163.381,84
<b>Total</b>	<b>R\$ 35.193.705,29</b>	<b>R\$ 69.767.950,01</b>	<b>R\$ 115.866.942,97</b>

Ressalta-se que o custo por miligrama da apresentação de ZOL 4 mg (R\$ 37,38/mg) tem valor muito inferior ao custo por miligrama da apresentação de ZOL 5 mg (R\$ 140,00/mg), sendo ambas as apresentações de embalagens de 100 mL de solução para aplicação intravenosa prontas para uso. Assim, aplicando-se o custo por miligrama do ZOL 4 mg para a apresentação de ZOL 5 mg, teríamos o preço ajustado do ZOL 5 mg de R\$ 186,90. Utilizando esse valor para os cenários previamente apresentados, o impacto orçamentário incremental estimado para a incorporação do ZOL 5 mg seria negativo, de aproximadamente -R\$ 19,65 milhões no Cenário baixo, de -R\$ 38,95 milhões no Cenário base e de -R\$ 64,69 milhões no Cenário alto, ou seja, haveria uma economia de gastos em relação ao Cenário referência, que utilizou o valor da apresentação de ZOL 5 mg atual.

## **7. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC**

Pelo exposto, os membros do Plenário da CONITEC, presentes em sua 70ª reunião ordinária, no dia 29 de agosto de 2018, indicaram que o tema seja submetido à consulta pública com recomendação preliminar favorável à incorporação no SUS do ácido zoledrônico como primeira linha de tratamento da Doença de Paget juntamente com alendronato e risendronato, já incorporados ao SUS. Considerou-se que as evidências de eficácia do ZOL nos desfechos avaliados pelos estudos apresentados neste relatório, mostraram superioridade do ZOL em relação aos outros bisfosfonatos.

A matéria foi disponibilizada em consulta pública.



## 8. CONSULTA PÚBLICA

A Consulta Pública nº 55 foi realizada entre os dias 16/10/2018 e 05/11/2018. Foram recebidas 80 contribuições, sendo 71 pelo formulário técnico-científico e 9 pelo formulário de experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. Foram consideradas apenas as contribuições encaminhadas no período estipulado e por meio do site da CONITEC, em formulário próprio.

O formulário de contribuições técnico-científicas é composto por duas partes, a primeira sobre as características do participante, e a segunda, sobre a contribuição propriamente dita, acerca do relatório em consulta, estruturada com cinco perguntas sobre: (1) a recomendação preliminar da CONITEC, (2) as evidências clínicas, (3) a avaliação econômica, (4) o impacto orçamentário, e (5) outras contribuições além das citadas.

O formulário de experiência ou opinião é composto por duas partes, a primeira sobre as características do participante, e a segunda, sobre a contribuição propriamente dita, acerca do relatório em consulta, que esta estruturada em três blocos de perguntas com o objetivo de conhecer a opinião do participante sobre: (1) a recomendação preliminar da CONITEC, (2) a experiência prévia com o medicamento em análise e (3) a experiência prévia com outros medicamentos para tratar a doença em questão.

As características dos participantes foram quantificadas e estratificadas de acordo com os respectivos formulários. As contribuições foram quantitativamente e qualitativamente avaliadas, considerando as seguintes etapas: a) leitura de todas as contribuições, b) identificação e categorização das ideias centrais, e c) discussão acerca das contribuições. A seguir, é apresentado um resumo da análise das contribuições recebidas. O conteúdo integral das contribuições se encontra disponível na página da CONITEC (<http://conitec.gov.br/index.php/consultas-publicas> )

### 8.1 Contribuições técnico-científicas

Das 71 contribuições técnico-científicas recebidas, 70 concordaram totalmente com a recomendação preliminar da Conitec e 1 concordou parcialmente. Todas vieram de profissionais da saúde. Uma análise mais aprofundada das contribuições é apresentada a seguir.

#### Perfil dos participantes



Todas as contribuições partiram de pessoas físicas, e a maioria de pessoas brancas, do sexo feminino, residentes na região sudeste do país e com idade  $\geq 40$  anos. As características dos participantes da consulta pública podem ser vistas nas Tabelas 1 e 2 a seguir.

**TABELA 1 – CONTRIBUIÇÕES TÉCNICO-CIENTÍFICAS DA CONSULTA PÚBLICA Nº 55 DE ACORDO COM A ORIGEM.**

<b>Característica</b>	<b>Número absoluto (%)</b>
Pessoa física	71 (100%)
Paciente	0
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	0
Profissional de saúde	71 (100%)
Interessado no tema	0
Pessoa jurídica	0

**TABELA 2 - CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE TODOS OS PARTICIPANTES DA CONSULTA PÚBLICA Nº 55 POR MEIO DO FORMULÁRIO TÉCNICO CIENTÍFICO.**

<b>Característica</b>	<b>Número absoluto (%)</b>
Sexo	
Feminino	44 (62%)
Masculino	27 (38%)
Cor ou Etnia	
Amarelo	1 (1%)
Branco	57 (80%)
Indígena	0 (0%)
Pardo	13 (18%)
Preto	0 (0%)
Faixa etária	
Menor de 18 anos	0 (0%)
18 a 24 anos	0 (0%)
25 a 39 anos	27 (39%)
40 a 59 anos	30 (43%)
60 anos ou mais	13 (19%)
Regiões brasileiras	
Norte	1 (1%)
Nordeste	11(15%)
Sul	14(20%)
Sudeste	39(55%)
Centro-oeste	6(8%)



### **Avaliação geral da recomendação preliminar da CONITEC**

Das 71 contribuições recebidas de cunho técnico-científico, nenhuma discordou da recomendação, total ou parcialmente, 1 concordou parcialmente e 70 concordaram totalmente com a recomendação preliminar da CONITEC e apresentaram argumentos que foram categorizados a seguir.

Uma estava repetida dentre as 71, mas foi considerada por não fazer diferença nos resultados estatísticos. Foram avaliadas 29 contribuições que apresentaram argumentações positivas. Nenhuma apresentou argumentação negativa.

As argumentações apresentadas que concordaram totalmente com a recomendação e fizeram algum comentário foram as seguintes, entre outras tantas com a mesma ideia:

*“...Seria muito importante esta medida que refletirá sobre a vida dos pacientes com melhora das dores, prevenção de deformidades e normalização dos dados laboratoriais. É interessante que a maior parte dos Pagets respondem muito bem a uma, no máximo duas infusões do ácido zoledrônico, ao contrário do pamidronato que necessita de várias infusões”.*

*“...Opção mais rápida e eficaz no tratamento da doença e com melhor adesão medicamentosa.”*

*“...O ácido zoledrônico é um bisfosfonato de alta potência que apresenta melhores resultados na doença de Paget, tanto na indução quanto na manutenção da remissão da doença.”*

*“... A importância da droga na inibição da reabsorção óssea é importante, pois temos que agir profilaticamente na fratura óssea. Pela experiência clínica somos favorável a aprovação do ácido zoledrônico.”*

*“...Já prescrevo com bons resultados clínicos e alívio da dor”.*

*“...A doença de Paget pode trazer graves sequelas ósseas ou articulares, comprometer a qualidade de vida dos seus portadores; bem como trazer maior custo financeiro para o Estado como possíveis cirurgias com colocação de próteses articulares ou outras cirurgias ortopédicas. A incorporação do ácido zoledrônico no rol dos medicamentos do SUS representa um avanço pois além de tratar eficazmente a patologia, traz a comodidade posológica de 01 aplicação anual podendo, em alguns casos, ser espaçado por mais meses.”*

*“...O ácido zoledrônico (ZOL) atua especificamente nos ossos. O tratamento tem como objetivo restaurar o metabolismo ósseo, reduzindo os níveis de fosfatase alcalina (FA) e aliviando a dor óssea. Além disso, o medicamento apresenta outra vantagem, com administração intravenosa é aplicado uma vez ao ano. Após a análise dos estudos, os membros do plenário*





concluíram que o ZOL tem maior eficácia em relação a outros medicamentos com a mesma finalidade.”

“...estou tratando de pacientes com doença de Paget em uso de ácido zoledrônico que apresentaram melhora clínica importante ( melhora da dor, não evoluíram com deformidades ósseas) e melhora da qualidade d vida”.

“...Estudos mostram a eficácia do ácido zoledrônico, quando comparados a outros medicamentos com a mesma finalidade. Além da fácil posologia 1 vez a cada 12 meses”.

“...O uso de bisfosfonatos no tratamento para Paget é terapêutica já estabelecida há décadas. O ácido zoledrônico tanto pela eficácia como pela praticidade certamente precisa fazer parte de nossas opções. Minha experiência com pacientes usando a medicação tem sido a melhor possível. Boa parte inclusive responde a uma dose apenas.”

“... É importante ter uma opção parenteral e de grande potência. Embora não haja estudo avaliando a adesão aos bisfosfonatos orais para o tratamento de doença de Paget, a adesão de 100% ao ano para o ácido zoledrônico é uma vantagem crucial.”

“...“ajo assim com meus pacientes e obtenho o melhor controle da FA que antes quando usava outros Bfs. Guidelines internacionais já usam o ZOL para esta finalidade há muito tempo.”

“...“ACIDO ZOLEDRÔNICO É SUPERIOR AO ALENDRONATO E RISEDRONATO NO PAGET”.

“A resposta ao ácido zoledrônico é excelente na minha experiência pessoal. Já é a primeira escolha na literatura.”

“Medicação de escolha pela eficácia, forma de administração e aderência do pcte ao tratamento”.

A única argumentação que concordou parcialmente com a recomendação foi a seguinte:

“...“Acredito que a formulação de 4 mg pode ser manipulada para dose padrão IV de 5 mg ou que estudos adicionais para sua adoção, com intervalos proporcionais , por exemplo 4 mg a cada 10 meses deveriam ser contemplados uma vez que o efeito verificado é o mesmo ao passo que o custo da formulação de 5 mg pre preparada pelo mesmo laboratório é cerca de vinte vezes maior. Sugiro retornar aos reports de sucesso de uso do Zometa em Paget, anteriores ao Aclasta mesma medicação produzida pela mesma empresa ser lançado com dose diferente em função da perda de patente do primeiro. Uma dose de ácido zoledrônico 4 mg já reduz na prática de forma importante os índices de reabsorção óssea constatando-se redução expressiva e continuada de Fosfatase alcalina e melhora da dor óssea, o que pode ser sedimentado com uma segunda aplicação com intervalo de 10 meses a 1 ano. Acredito que a insistência para adoção



*da formulação de 5 mg, embora prática fora de ambiente ambulatorial e hospitalar, não se justifica em relação a expressiva custo efetividade, ao contrário, é danosa a economia pública.”*

### **Evidência Clínica**

Todas as 71 contribuições foram favoráveis à recomendação, das quais 29 teceram comentários nos aspectos de evidências clínicas. Três apresentaram artigos de referências.

Parte das contribuições ressalta as evidências de superioridade do tratamento com ácido zoledrônico sobre as terapias fornecidas pelo SUS, segurança, os benefícios adicionais em relação à via de administração parenteral do ácido zoledrônico sobre as terapias orais e também sobre a opção injetável em termos de custos e qualidade de vida. Tais argumentos podem ser representados pelas seguintes contribuições de:

Efetividade superior, prevenção de complicações, via de administração, custos, praticidade, adesão e qualidade de vida

*“Estudos mostram a eficácia do ácido zoledrônico, quando comparados a outros medicamentos com a mesma finalidade”.*

*...“Guidelines internacionais já usam o ZOL para esta finalidade há muito tempo.”...*

*“ÁCIDO ZOLEDRÔNICO É SUPERIOR AO ALENDRONATO E RISEDRONATO NO PAGET”....*

*“Já é a primeira escolha na literatura.”*

*“A incorporação do ácido zoledrônico no rol dos medicamentos do SUS representa um avanço, pois além de tratar eficazmente a patologia, traz a comodidade posológica de 01 aplicação anual podendo, em alguns casos, ser espaçado por mais meses... Além disso, o medicamento apresenta outra vantagem, com administração intravenosa é aplicado uma vez ao ano...É importante ter uma opção parenteral e de grande potência. Embora não haja estudo avaliando a adesão aos bisfosfonatos orais para o tratamento de doença de Paget, a adesão de 100% ao ano para o ácido zoledrônico é uma vantagem crucial.”*

### **Anexos**

Foram incluídos 3 artigos às contribuições deste formulário, sendo 2 artigos de revisão simples do ZOL no tratamento da DPO (Griz, 2006 e Seton, 2007) e um artigo de extensão de 6,5 anos do tratamento de ZOL x Risedronato (Reid, 2011). As 2 revisões não foram incluídas no PTC de ácido zoledrônico por não serem revisões sistemáticas e o estudo de extensão faz parte da revisão Cochrane, incluída no PTC elaborado.



Estes 3 artigos reforçam as conclusões realizadas no PTC sobre importância do ZOL no tratamento da DPO. A revisão de Griz (2006) revisa a definição, etiologia, diagnóstico, quadro clínico, tratamentos e complicações da DPO. Discorre sobre cada medicação e diz que o ZOL é da terceira geração de bisfosfonatos potentes e parece ser o mais potente dentre eles, pelo menos 100 vezes mais que o pamidronato e, por isto, mais eficaz em reduzir os marcadores bioquímicos da remodelação óssea. Pode ser administrado em infusão rápida e volume mínimo. Os efeitos adversos têm risco baixo como dos outros bisfosfonatos e não há relato na literatura de osteonecrose da mandíbula. É contraindicado para pacientes com IR grave com depuração da creatinina <30 ml/min. Pode ser usado para pacientes com resistência aos outros bisfosfonatos. Ele pode levar a uma longa remissão da doença, com sucesso no tratamento e redução das complicações.

A revisão de Seton (2007) também discorre sobre a definição da DPO, causas genéticas, virais e ambientais e os tratamentos disponíveis para diminuir sofrimento e prevenir complicações, restaurando o *turnover* ósseo ao normal. Define os mecanismos de ação dos aminobisfosfonatos e fala de cada um. O ZOL pode ser administrado em ambulatório, com uma infusão rápida e prática e, teoricamente, menos frequentemente. Estudos pré-clínicos sugerem que ele seja de 100 a 850 vezes mais potente que o pamidronato, mais seguro em termos de toxicidade renal e mais efetivo em suprimir a reabsorção óssea por períodos sustentados. Estes pacientes estariam menos vulneráveis aos efeitos adversos por terem mais idade no diagnóstico, por serem submetidos a tratamento por tempo limitado e por terem menor exposição prévia aos bisfosfonatos. O ZOL é eficaz mesmo quando outros falharam.

O terceiro artigo sugerido é um estudo de extensão do ECR de Reid de 2005 e do estudo de extensão Hosking de 2007, que compara ZOL x Risedronato e avalia os resultados dos dois grupos após 6,5 anos. Os desfechos avaliaram tempo para a recidiva e perda de resposta aos medicamentos ao longo do estudo. Os marcadores de turnover ósseo permaneceram baixos durante todo o tempo de estudo, com níveis de FAs dentro dos valores normais com ZOL, enquanto os valores permaneceram acima do normal com risedronato. As taxas de recidiva foram bem diferentes entre os medicamentos, com 0,7% x 20% com ZOL e risedronato, respectivamente ( $p < 0,001$ ). A perda da resposta terapêutica foi de 12,5% com ZOL e de 62% com risedronato. As mudanças de qualidade de vida foram melhores para o grupo com ZOL. Dados mostraram uma duração de remissão sem precedentes com ZOL, acompanhada de melhora de qualidade de vida e levantam a possibilidade que esta doença possa ser curada em alguns pacientes. Não há critérios provados para esta conclusão, pois nunca foi aventada a



hipótese de cura para esta doença. A observação e acompanhamento criteriosos são necessários. A constatação de remissão por mais de 6 anos nos estudos atuais em pacientes com idade média avançada pode significar efeito de cura, já que a maioria dos pacientes vai necessitar apenas 1 dose da medicação na sua vida. Haveria diminuição de custos do tratamento e do seguimento da doença. No entanto, a progressão da doença não deve ser relevada. Concluem pela segurança, conveniência e custos moderados desta tecnologia, com apenas 1 aplicação levando a provável remissão longa da DPO, clínica e laboratorial.

### **Avaliação Econômica**

Das 71 contribuições recebidas de cunho técnico-científico, 9 responderam sim para contribuir com aspectos relacionados à avaliação econômica, mas 2 não fizeram depoimentos. Seis concordaram com as argumentações apresentadas pela Conitec em relação a custo efetividade e uma discordou do cálculo do valor econômico realizado. As contribuições sobre o campo da avaliação econômica ressaltaram o custo do ácido zoledrônico em relação aos outros tratamentos e sua custo efetividade. Tais argumentos podem ser representados pelas seguintes contribuições (2 com ressalvas em relação à dose ou apresentação comercial a ser usada e 1 em relação ao preço caro do medicamento):

*“Apesar de ser cara, a eficácia se estende por longo tempo o que torna a escolha custo-eficaz”.*

*..“Comparando com outras estratégias terapêuticas e por ser de uso anual temos que fazer ver a farmacoeconomia”.*

*“Apesar do alto valor financeiro desta droga, a prevenção de fraturas patológicas e consequentes quedas evitará internações futuras, diárias de UTI e até mesmo um improvável, mas possível, osteossarcoma (2% de risco).*

*“A terapêutica apresenta um baixo custo qdo comparada com o tratamento das sequelas produzidas pela doença.”*

*“Evitar complicações da doença que impactam no custo maior. As COMPLICAÇÕES MAIS COMUNS SÃO DOR IMPORTANTE, DEFORMIDADE ÓSSEA, FRATURA PATOLÓGICA, OSTEOARTROSE E SURDEZ.”*

*“Sugiro ao Conitec avaliar comparativamente o impacto orçamentário x evidências clínicas já estabelecidas comparativas entre adoção de ácido zoledrônico de 4 e de 5 mg, ambas com resultados semelhantes como descrito nas evidências clínicas e preços muito diferentes, como já endossado na parte de impacto orçamentário. 4ª - Sim, O preço da infusão de 4 mg*



*justifica sua adoção, inclusive quando comparado ao uso de bifosfonatos orais que tem maior impacto em comprometimento gastrointestinal secundário e variação em relação a falha terapêutica de absorção e adesão.”*

*“Apesar da efetividade do medicamento ele é bastante dispendioso”.*

*“A avaliação econômica foi conservadora demais. Nunca vimos paciente que necessite fazer a medicação 1x por ano. A regra é o efeito durar anos. As evidências apontam que 87% dos pacientes permanece em remissão por 5 anos. A economia será ainda maior.*

### **Análise de impacto orçamentário**

Das 71 contribuições recebidas de cunho técnico-científico, 5 responderam sim para contribuir com aspectos relacionados ao impacto orçamentário; 3 apresentaram argumentação concordante e 2 apresentaram ressalvas quanto à dose a ser indicada, pensando em poupar recursos do SUS, semelhantes aos depoimentos da avaliação econômica. As 5 contribuições avaliadas são representados a seguir:

*“A baixa adesão do paciente se deve ao alto custo”.*

*“A terapêutica apresenta um baixo custo quando comparada com o tratamento das sequelas produzidas pela doença.”*

*“Dose única com preço melhor do que os outros medicamentos orais.”*

*“O preço da infusão de 4mg justifica sua adoção, inclusive quando comparado ao uso de bifosfonatos orais que tem maior impacto em comprometimento gastrointestinal secundário e variação em relação à falha terapêutica de absorção e adesão.”*

*“O governo deveria comprar a dose de 4 mg que é muito mais barata e manipular as doses nos centros de infusão.”*

### **Contribuições além dos aspectos citados**

Das 71 contribuições recebidas de cunho técnico-científico, 4 responderam sim para contribuir com aspectos além dos citados. As contribuições avaliadas apresentaram os seguintes fundamentos:

*“Sugiro ao Conitec avaliar comparativamente o impacto orçamentário x evidências clínicas já estabelecidas comparativas entre adoção de ácido zolendronico de 4 e de 5 mg.”*

*“Essa consulta pública chega com anos de atraso. O Conitec precisa ser mais ágil em recomendar novos medicamentos. Essa medicação deveria ter também um papel preponderante no tratamento da osteoporose.”*



*“Além das evidências clínicas, deve-se levar em consideração que há pacientes que têm intolerância ou contraindicação ao uso oral de bisfosfonato.”*

*“Na minha prática clínica, observo que o ácido zoledrônico é muito eficaz no tratamento d doenças que cursam com alta remodelação óssea, como ocorre na doença de Paget.”*

## **8.2. Contribuições sobre experiência ou opinião**

Das 9 contribuições recebidas sobre experiência com a tecnologia ou opinião sobre a incorporação, todas foram avaliadas. Todas concordaram totalmente com a recomendação preliminar. Três discordavam totalmente, mas a explicação mostra o contrário.

### **Perfil dos participantes**

Os participantes deste segmento se dividiram em 4 profissionais de saúde (44%), 4 interessados no tema (44%) e 1 familiar, amigo ou cuidador de paciente (11%). A maioria era do sexo feminino (67%), de raça branca (67%) e com idade maior que 40 anos (66%). A maioria das contribuições veio do nordeste (33%) e do sudeste (33%). As características dos participantes da consulta pública podem ser vistas nas Tabelas 3 e 4 a seguir.

**TABELA 3 – CONTRIBUIÇÕES DE EXPERIENCIA OU OPINIÃO DA CONSULTA PÚBLICA Nº 55 DE ACORDO COM A ORIGEM.**

<b>Característica</b>	<b>Número absoluto (%)</b>
Pessoa física	9 (100%)
Paciente	0 (0%)
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	1 (11%)
Profissional de saúde	4 (44%)
Interessado no tema	4 (44%)
Pessoa jurídica	0 (0%)



**TABELA 4 - CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE TODOS OS PARTICIPANTES DA CONSULTA PÚBLICA Nº 55 POR MEIO DO FORMULÁRIO DE EXPERIÊNCIA OU OPINIÃO.**

<b>Característica</b>	<b>Número absoluto (%)</b>
Sexo	
Feminino	6 (67%)
Masculino	3 (33%)
Cor ou Etnia	
Amarelo	1 (11%)
Branco	6 (67%)
Indígena	0 (0%)
Pardo	2 (22%)
Preto	0 (0%)
Faixa etária	
Menor de 18 anos	0 (0%)
18 a 24 anos	1 (11%)
25 a 39 anos	2 (22%)
40 a 59 anos	3 (33%)
60 anos ou mais	3 (33%)
Regiões brasileiras	
Norte	0 (0%)
Nordeste	3 (33%)
Sul	2 (22%)
Sudeste	3 (33%)
Centro-oeste	1 (11%)

#### **Avaliação geral da recomendação preliminar da CONITEC**

Das 9 contribuições recebidas sobre opinião ou experiência com a tecnologia, 3 discordaram totalmente e 6 concordaram totalmente com a recomendação preliminar da CONITEC. Três não colocaram opinião. As 3 discordantes, na verdade, mostraram que concordaram com a recomendação, conforme opinião expressa. Foram apresentados os seguintes argumentos, respectivamente:

*“Tratamento de primeira linha consiste em usar o medicamento zolendronato.”*

*“É a opção mais efetividade e melhor tolerada pelo paciente. A doença entra em remissão de forma rápida e duradouro. Doença de baixa prevalência, com impacto orçamentário relativamente baixa em relação a muitas outras doença.”*



*“É muito importante frisar a diferença de preço entre a dose de 4 e a de 5 mg. O governo precisa comprar a dose de 4 mg e manipular as doses de 5 mg. Para isso, o Conitec poderia especificar isso no relatório.”*

*“São vidas em jogo.”*

*“Pela necessidade de inúmeros pacientes q necessitam dessa medicação e não têm condições financeiras para adquiri-la.”*

*“Não tem nem o que comentar, estamos jogando com vidas humana e o que mais importa na vida e a saúde.”*

### **Experiência como profissional**

Das 9 contribuições recebidas no formulário de opinião ou experiência, 4 foram de profissionais da saúde, sendo avaliadas as 3 que apresentaram experiência e argumentações positivas. Um profissional não relatou experiência e nem colocou opinião, apenas concordou totalmente com a recomendação. Dos 3 profissionais da saúde que tiveram experiência com o medicamento avaliado, apenas 1 teve experiência com outras tecnologias (bisfosfonatos orais). As argumentações apresentadas foram:

#### **Argumentações Positivas para ácido zoledrônico**

*“A doença entra em remissão clínica e laboratorial”.*

*“É a opção com mais efetividade e melhor tolerada pelo paciente. A doença entra em remissão de forma rápida e duradouro. Doença de baixa prevalência, com impacto orçamentário relativamente baixo em relação a muitas outras doenças. Rápida remissão de doença - fosfatase alcalina normalizou. Longo tempo pós infusão com fosfatase alcalina e cintilografia óssea estáveis Sugiro realizar análise econômica em saúde do tipo custo efetividade -- coloco -me a disposição para tal. Experiência como profissional da saúde”.*

*“É muito importante frisar a diferença de preço entre a dose de 4 e a de 5 mg. O governo precisa comprar a dose de 4 mg e manipular as doses de 5 mg. Para isso, o Conitec poderia especificar isso no relatório. Sou reumatologista e cuido de sala de infusão em reumatologia e já fizemos > 650 infusões de ácido zoledrônico para tratamento de diversas doenças, incluindo doença de Paget. Todos os pacientes respondem.”*

#### **Argumentações dos efeitos negativos do ácido zoledrônico**

*“Dor óssea difusa logo após a infusão.”*





*“Dificuldade de acesso – judicialização.”*

*“Já descritos pelo relatório.”*

#### **Experiência com a tecnologia como paciente**

Das 9 contribuições recebidas no formulário de opinião ou experiência, nenhuma foi de paciente.

Das 9 contribuições recebidas no formulário de opinião ou experiência, 4 foram contribuições de pessoas que se declararam interessadas no tema, sendo avaliadas as 3 que apresentaram argumentações. Apesar de apontarem discordância total da recomendação, as avaliações foram todas a favor da tecnologia. Nenhum dos participantes teve experiência com o medicamento avaliado nem com outras tecnologias. As argumentações apresentadas foram:

#### **Argumentações Positivas**

*“São vidas em jogo”.*

*“Pela necessidade de inúmeros pacientes q necessitam dessa medicação e não têm condições financeiras para adquiri-la.”*

*“Não tem nem o que comentar, estamos jogando com vidas humana e o que mais importa na vida é a saúde.”*

**Argumentações Negativas – não foram apontadas.**

### **8.3. Avaliação global das contribuições**

Após apreciação das contribuições encaminhadas pela consulta pública o plenário manteve a recomendação da incorporação do ácido zoledrônico para o tratamento da doença de Paget, conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde.



## 9. DELIBERAÇÃO FINAL

Aos 06 (seis) dias do mês de dezembro de 2018, reuniu-se a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC, regulamentada pelo Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, e os membros presentes deliberaram por unanimidade recomendar a incorporação do ácido zoledrônico para o tratamento da doença de Paget, conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde.

Foi assinado o registro de deliberação nº 405/2018.

## 10. DECISÃO

PORTARIA Nº 85, DE 20 DE DEZEMBRO DE 2018

Torna pública a decisão de incorporar o ácido zoledrônico para doença de Paget no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

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

Art. 1º Incorporar o ácido zoledrônico para doença de Paget, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

Art. 2º Conforme determina o art. 25 do Decreto 7.646/2011, o prazo máximo para efetivar a oferta ao SUS é de cento e oitenta dias.

Art. 3º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: <http://conitec.gov.br/>.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

MARCO ANTONIO DE ARAUJO FIREMAN



## 11.REFERÊNCIAS

1. Buckler H, Fraser W, Hosking D, Ryan W, Maricic MJ, Singer F, et al. Single infusion of zoledronate in Paget's disease of bone: a placebo-controlled, dose-ranging study. *Bone*. 1999;24(5 Suppl):81S-5S.
2. Oliveira Júnior HA AB. Eficácia, segurança e custo-efetividade do ácido zoledrônico no tratamento da doença de Paget - Parecer Técnico Científico - 08/2015. CCATES, 2015.
3. Corral-Gudino L B-C-BM, Del Pino-Montes J, Ralston S. Epidemiology of Paget's disease of bone: A systematic review and meta-analysis of secular changes. *Bone*. 2013;55(2):347-52.
4. Charles J. Clinical manifestations and diagnosis of Paget disease of bone: UpToDate 2017 [updated Feb 17 2018; cited 2017]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-paget-disease-of-bone>.
5. Merlotti D, Gennari L, Martini G, Valleggi F, De Paola V, Avanzati A, et al. Comparison of different intravenous bisphosphonate regimens for Paget's disease of bone. *J Bone Miner Res*. 2007;22(10):1510-7.
6. Corral-Gudino L, Tan AJ, Del Pino-Montes J, Ralston SH. Bisphosphonates for Paget's disease of bone in adults. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2017;12:Cd004956.
7. Merashli M JA. Paget's Disease of Bone among Various Ethnic Groups. *Sultan Qaboos University medical journal*. 2015;15(1):e22.
8. Reis RL PM, Diniz ET, Bandeira F. Epidemiology of Paget's disease of bone in the city of Recife, Brazil. *Rheumatology International*. 2012;32(10):3087-91.
9. Bandeira F, Assuncao V, Diniz ET, Lucena CS, Griz L CG, Bandeira C, Assuncao V, Bandeira F. Characteristics of Paget's disease of bone in the city of Recife. *Rheumatology international*. 2009.
10. Griz L CG, Bandeira C, Assuncao V, Bandeira F. Paget's disease of bone. *Arqu Bras Endocrinol Metab*. 2006;50(4):814-22.
11. De Castro GR HG, Zimmermann AF, Morato EF, Neves FS, Toscano MA, 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. *Rheumatology international*. 2012;32(3):627-31.
12. Theodorou DJ, Theodorou SJ, Kakitsubata Y. Imaging of Paget disease of bone and its musculoskeletal complications: review. *AJR Am J Roentgenol*. 2011;196(6 Suppl):S64-75.
13. Van Daele PL, Seibel MJ, Burger H, Hofman A, Grobbee DE, van Leeuwen JP ea. Case control analysis of bone resorption markers, disability and hip fracture risk: the Rotterdam study. *Br Med J*. 1996;312:482-3.
14. Langston AL, Campbell MK, Fraser WD, MacLennan GS, Selby PL, Ralston SH, et al. Randomized trial of intensive bisphosphonate treatment versus symptomatic management in Paget's disease of bone. *J Bone Miner Res*. 2010;25(1):20-31.
15. Tan A, Goodman K, Walker A, Hudson J, MacLennan GS, Selby PL, et al. Long-Term Randomized Trial of Intensive Versus Symptomatic Management in Paget's Disease of Bone: The PRISM-EZ Study. *J Bone Miner Res*. 2017;32(6):1165-73.



16. Reid IR, Miller P, Lyles K, Fraser W, Brown JP, Saidi Y, et al. Comparison of a single infusion of zoledronic acid with risedronate for Paget's disease. *N Engl J Med*. 2005;353(9):898-908.
17. Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas: Doença de Paget - Osteíte Deformante. Portaria SAS/MS nº 456. In: SAS SdAàs-, editor. Brasília: Ministério da Saúde; 2012.
18. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) da Câmara de Regulação de Mercado de Medicamentos (CMED) In: ANVISA, editor. 2018.
19. Brasil. Ministério da Saúde. Preço de compra pública nas bases do Banco de Preços em Saúde (BPS) e Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais (SIASG) 2018.
20. Reid IR LK, Su G, Brown JP, Walsh JP, del Pino- Montes J, et al. A single infusion of zoledronic acid produces sustained remissions in Paget disease: data to 6.5 years. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2011;26(9):2261–70.
21. Hosking D, Lyles K, Brown JP, Fraser WD, Miller P, Curiel MD, et al. Long-term control of bone turnover in Paget's disease with zoledronic acid and risedronate. *J Bone Miner Res*. 2007;22(1):142-8.
22. 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 Clin Endocrinol Metab*. 2014 Dec;99(12):4408-22.
23. BRASIL. IBGE. Diretoria de Pesquisas. Coordenação de População e Indicadores Sociais. Gerência de Estudos e Análises da Dinâmica Demográfica. Projeção da população do Brasil por sexo e idade para o período 2000-2060. Disponível em: <<https://www.ibge.gov.br>>. Acesso em 06 de junho de 2018.
24. Ooi CG, Fraser WD. Paget's disease of bone. *Postgrad Med J* 1997; 73:69-74.
25. ACLASTA: ácido zoledrônico. São Paulo: Novartis, [2016]. Bula do medicamento.
26. BRASIL. Banco Central do Brasil. Atualizada em 08/06/2018. Disponível em: <<http://www.bcb.gov.br>>. Acesso em: 08 jun. 2018.
27. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretriz de Avaliação Econômica / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. – 2. ed. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014. 132 p. : il.
28. BRASIL. Ministério da Saúde. Departamento de informática do SUS - DATASUS. Disponível em: < <http://datasus.saude.gov.br>>. Acesso em 08 de junho de 2018.