

Pamidronato dissódico para tratamento
da doença de Paget óssea

Fevereiro/2019



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

Pamidronato dissódico para tratamento da doença de Paget óssea

Brasília – DF
2019



2017 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

Elaboração

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

HOSPITAL ALEMÃO OSWALDO CRUZ

Supervisão

Design gráfico

Normalização

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1: NÚMERO DE PACIENTES RECEBENDO TRATAMENTO COM PAMIDRONATO PARA O DPO (CID 10 M88.0 E M88.8) PELO SUS ENTRE 2013 E 2017.....	19
--	----

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1. ESTRATÉGIA DE BUSCAS POR EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS NAS BASES DE DADOS.....	14
---	----

LISTA DE TABELAS

TABELA 1. MEDICAMENTOS DISPONÍVEIS NO BRASIL CONTENDO PAMIDRONATO PARA O TRATAMENTO DA DOENÇA ÓSSEA DE PAGET.....	13
TABELA 2. PERGUNTA ESTRUTURADA PARA ELABORAÇÃO DO RELATÓRIO (PICO).....	14
TABELA 3: META-ANÁLISES DO DESFECHO DOR NOS OSSOS COMPARANDO ÁCIDO ZOLEDRÔNICO COM OUTROS BISFOSFONATOS.	16
TABELA 4: NÚMERO DE PARTICIPANTES QUE ATINGIRAM A NORMALIZAÇÃO DOS NÍVEIS SÉRICOS DE FOSFATASE ALCALINA (FAS) OU QUE APRESENTARAM RELAPSO DE AUMENTO DE FAS.	16
TABELA 5: NÚMERO DE PARTICIPANTES QUE EXPERENCIARAM EVENTOS ADVERSOS RELACIONADOS AOS BISFOSFONATOS.....	17

SUMÁRIO

1.	CONTEXTO	3
2.	APRESENTAÇÃO.....	5
3.	RESUMO EXECUTIVO	5
4.	CONDIÇÃO CLÍNICA.....	7
4.1	Aspectos clínicos e epidemiológicos	7
4.2	Tratamento recomendado	8
5.	A TECNOLOGIA	9
5.1	Descrição.....	9
5.2	Ficha técnica.....	10
6.	ANÁLISE DA EVIDÊNCIA	14
6.1	Bases de dados e Estratégias de busca	14
6.2	Evidência Clínica	15
6.3	Avaliação Econômica.....	18
6.4	Análise de Impacto Orçamentário	18
6.5	Avaliação por outras agências de ATS	19
6.6	Considerações gerais	20
7.	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC.....	21
8.	REFERÊNCIAS.....	21

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 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 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

O presente protocolo técnico científico 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.

Tem como objetivo principal avaliar as evidências de eficácia e segurança visando a exclusão do pamidronato dissódico para o tratamento da Doença de Paget óssea (DPO) - CIDs M 88.0 e M 88.8 - devido a recomendação de incorporação do ácido zoledrônico (relatório de recomendação Nº 416 de dezembro de 2018).

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: pamidronato dissódico (pamidronato dissódico e Pamidron®, Fauldpami®)

Indicação: Doença óssea 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. A reabsorção óssea aumentada se associa subsequentemente à atividade de neoformação óssea, mediada por osteoblastos, produzindo um osso estruturalmente inferior nos locais afetados, facilmente deformado por sobrecargas ou forças tensionais musculares. Atualmente, os bisfosfonatos IV são considerados tratamento de escolha para a DPO por serem altamente efetivos em suprimir o turnover ósseo aumentado, sendo o ácido zoledrônico (ZOL) a melhor alternativa na falha ou contra-indicação dos bisfosfonatos orais. A CONITEC avaliou as evidências do ZOL para o tratamento da Doença de Paget óssea, conforme relatório de recomendação Nº 416, e recomendou sua incorporação no tratamento da DPO como primeira linha de tratamento.

Pergunta: O uso do pamidronato dissódico é eficaz, seguro e custo-efetivo em pacientes com Doença de Paget óssea quando comparado aos bisfosfonatos disponíveis no SUS?

Evidências científicas: Foram selecionados quatro estudos que avaliaram o pamidronato na Doença de Paget. O ZOL demonstrou ser superior ao pamidronato nos desfechos de resposta terapêutica e na dor óssea. Houve melhora leve e não significativa na qualidade de vida para os dois bisfosfonatos intravenosos. A resposta ao ZOL é independente da idade, do sexo, da FAs



basal e de tratamento anterior para a DPO, ao contrário do pamidronato cuja resposta é influenciada negativa e significativamente pelos níveis basais de FAs e pelo tratamento prévio com bisfosfonatos. Em relação aos eventos adversos, o ZOL apresentou o mesmo perfil de eventos do pamidronato. No entanto, houve resistência ao pamidronato em número substancial de pacientes, o que não está descrito para o ácido zoledrônico. Os achados mostram um regime de tratamento com o ZOL mais efetivo, conveniente e sustentado ao comparar com pamidronato.

Avaliação econômica: No processo de incorporação do ZOL para DPO no SUS, foi realizada uma análise de custo-efetividade comparando os bisfosfonatos entre si. A razão de custo efetividade incremental (RCEI) 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

Avaliação de impacto orçamentário: Observou-se 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. Com isso, supõe-se que não haveria um impacto econômico significativo com a exclusão do pamidronato do SUS para doença de Paget.

Experiência internacional: As agências de ATS do reino Unido (*National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*) e do Canadá (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) não avaliaram o pamidronato dissódico para manejo da DPO. A agência de ATS da Austrália, tem o pamidronato na lista de recomendação de medicamentos para doença de Paget, porém, não foi encontrado relatório avaliando especificamente esta droga. A Diretriz de Prática Clínica da Sociedade internacional de Endocrinologia sobre DPO não recomenda o uso de pamidronato.

Considerações gerais: O ZOL demonstrou ser superior ao pamidronato nos desfechos de resposta terapêutica e na dor óssea. Houve melhora leve e não significativa na qualidade de vida para os dois bisfosfonatos intravenosos. Em relação aos eventos adversos, o ZOL apresentou o mesmo perfil de eventos do pamidronato. No entanto, houve resistência ao pamidronato em número substancial de pacientes. Os achados mostram um regime de tratamento com o ZOL mais efetivo, conveniente e sustentado ao comparar com pamidronato.

Recomendação preliminar da Conitec: O plenário, em reunião da CONITEC realizada no dia 06 de fevereiro de 2019, recomendou que o tema fosse submetido à consulta pública com recomendação preliminar favorável à exclusão no SUS do pamidronato dissódico para Doença de Paget. Considerou-se que o ácido zoledrônico, incorporado recentemente, demonstrou superioridade ao pamidronato e que o mesmo apresenta benefícios quanto ao esquema terapêutico, visto que é administrado em dose única, sem necessidade de repetição antes de 12



meses, enquanto o pamidronato requer múltiplas doses e o tratamento estendido até 6 semanas e repetido de 6 em 6 meses.

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. A reabsorção óssea aumentada se associa subseqüentemente 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). A DPO pode ser monostótica (25%), envolvendo apenas um osso (mais frequentemente o fêmur) ou poliostótica (75%), envolvendo mais de um osso (geralmente o fêmur, a pelve, o crânio ou a tíbia) (2).

A maioria das pessoas com DPO é assintomática e em muitos pacientes, a doença é detectada, quando um aumento no nível sérico de fosfatase alcalina é observado em exames de sangue de rotina ou durante cintilografia óssea ou raio-x realizados para outra condição quando há identificação de alterações osteolíticas, osteoblásticas e escleróticas características. A natureza incidental do diagnóstico não significa que todos esses pacientes estejam livres de sintomas, mas pelo menos 20 a 25% são sintomáticos. Os sintomas clássicos da doença incluem dor óssea, deformidades ósseas, fraturas, diminuição da audição, sintomas de compressão da raiz nervosa e dor de cabeça (3). Uma característica da doença é a deformidade esquelética, que pode se manifestar como um aumento no tamanho e / ou na forma anormal do osso. A curvatura do fêmur ou da tíbia pode ocorrer quando esses ossos estão envolvidos, com a doença frequentemente começando na parte proximal do osso e avançando distalmente (4).

O exame de radiografia é fundamental para a avaliação da doença de Paget. As radiografias são realizadas em todos os pacientes no estágio inicial da avaliação. A fosfatase alcalina sérica (FAS) total é o principal marcador de formação óssea e é um indicador da atividade osteoblástica. A FAS é geralmente elevada, embora os pacientes com doença de Paget possam ter fosfatase alcalina normal (15%). Quando elevada, pode ser seguida para monitorar a resposta ao tratamento (5). O teste mais sensível e específico para o diagnóstico é a biópsia óssea, mas isso raramente é necessário. Em ossos longos que suportam peso, como o fêmur, a biópsia diagnóstica deve ser evitada, devido ao risco de fratura em um osso já comprometido.



(5) A biópsia é indicada se o diagnóstico ainda estiver em dúvida após todas as investigações iniciais e houver suspeita de malignidade. O diagnóstico diferencial deve ser feito para doença metastática, osteomalácia, osteosarcoma, tumor ósseo de células gigantes, osteoartrite e hiperparatireoidismo (6).

A DPO é o segundo distúrbio ósseo mais comum, após a osteoporose. O distúrbio geralmente se desenvolve após os 55 anos de idade e é mais prevalente na Grã-Bretanha (3-5% da população) e em países com histórico de imigração em larga escala: Estados Unidos, Canadá, Austrália, Nova Zelândia). No entanto, um declínio da prevalência e da incidência da DPO vêm ocorrendo na maioria dos países. A prevalência da doença aumenta com a idade, e os homens são levemente mais acometidos que as mulheres (7).

Na América Latina, a maioria dos casos de DPO foi detectada no Brasil e Argentina (8). Existem poucos dados consistentes sobre a prevalência e incidência da doença no Brasil. Em estudo realizado em Recife por Reis et al, 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. A prevalência de casos de DPO aumentou de 2006 para 2009, sendo a maioria em homens (9). Em outros estudos de casos realizados no Brasil sugerem-se uma predominância de DPO em pacientes de descendência Europeia (10-12).

4.2 Tratamento recomendado

Atualmente, os bisfosfonatos são considerados tratamento de escolha para a DPO por serem altamente efetivos em suprimir o turnover ósseo aumentado, sendo o ZOL a melhor alternativa na falha ou contra-indicação dos bisfosfonatos orais. O pamidronato (o mais antigo), alendronato, risedronato e o ZOL são os bisfosfonatos disponíveis no Sistema Único de Saúde para tratamento da DPO, sendo o ZOL incorporado recentemente. No Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêutica (PCDT) da DPO de 2012 recomenda a utilização preferencial de bisfosfonatos orais, levando em conta a função renal e a tolerância do paciente. Nos pacientes com contra-indicação 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. Este PCDT está em fase de atualização incluindo o ZOL que foi incorporado para uso na mesma linha que os bisfosfonatos orais.



Em relação ao pamidronato, a Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabolismo publicou em 2013 uma diretriz para orientar o diagnóstico e tratamento da doença de Paget. No documento os autores descrevem que o pamidronato é bem tolerado e permite melhora da fosfatase alcalina sérica de até 65% dos valores iniciais em 35% dos pacientes tratados. Apontam que a desvantagem do seu uso é desenvolvimento de resistência, o que pode afetar a eficácia do retratamento, com nível de evidência A (Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência). Quanto ao ZOL a diretriz aponta que é o fármaco mais potente aprovado para uso na doença de Paget com remissões sustentadas na maioria dos pacientes, podendo durar até dois anos e que há mais benefício com o uso do ZOL em relação ao pamidronato (RRA=21,7% com IC 95% 9,0-34,4 e NNT=5 com IC 95% 3-11) (13).

A CONITEC avaliou as evidências do ácido zoledrônico para o tratamento da Doença de Paget óssea, conforme relatório de recomendação Nº 416, e recomendou sua incorporação no tratamento da DPO como primeira linha de tratamento.

5. A TECNOLOGIA

5.1 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 pamidronato e ZOL são administrados via IV (6), (14), (15).

O pamidronato dissódico é um bisfosfonato intravenoso portador de nitrogênio e aprovado para o tratamento de condições associadas ao aumento da atividade osteoclástica, como na hipercalcemia induzida por tumor, metástases ósseas, mieloma múltiplo, DPO moderada a grave. Nas primeiras aplicações pode desencadear uma síndrome *flu-like*, com sintomas autolimitados, responsivos a tratamento sintomático. No geral, é bem tolerado. É uma medicação que necessita administração em ambiente hospitalar ou ambulatorial. A dose é de 30 mg diluídos em 500 mL de solução fisiológica ou solução glicosada 5% por 4 horas, diariamente, por 3 dias consecutivos. Uma aplicação mais conveniente pode ser infusão de 60 - 90 mg em 250-400 mL por 2 a 4 horas, por 2 dias, consecutivos ou não. Para doença leve uma dose única de 90 mg pode ser suficiente. Para doença mais grave, pode ser necessário 90 mg 2



a 4 vezes, dependendo da resposta do paciente. A dose total projetada é de 180 a 360 mg e se espera resposta terapêutica em 1 a 3 meses, com normalização da FAs em aproximadamente 50% dos pacientes. O aumento dos níveis de FAs acima do normal ou a elevação do nadir em mais de 25% requerem retratamento. Resistência ao medicamento pode ocorrer em alguns pacientes, afetando a eficácia do mesmo. Há relato de que a troca para outro bisfosfonatos é efetiva e restaura uma melhor resposta terapêutica. O uso de pamidronato deve ser evitado em pacientes com depuração da creatinina estimada < 30 a 35 mL / min. Julgamento clínico deve ser feito para avaliar risco benefício em pacientes com insuficiência renal. A osteonecrose da mandíbula foi raramente relatada em pacientes com DPO tratados com pamidronato. (6) (16)

5.2 Ficha técnica

Tipo: Medicamento

Princípio Ativo: pamidronato dissódico

Nome comercial: pamidronato dissódico e Pamidrom®, Fauldpami®

Apresentação: Cada frasco ampola contém Pamidronato dissódico 60 mg e 90 mg

Fabricantes: Eurofarma Laboratórios S.A; Cristália Prod. Quím. Farm. Ltda.; Libbs Farmacêutica Ltda.

Indicação aprovada na Anvisa: Pamidronato dissódico está indicado no tratamento de condições associadas ao aumento da atividade osteoclástica, tais como: hipercalcemia induzida por tumor e outros distúrbios do metabolismo mineral (neoplasias malignas de mama, pulmão, cabeça e pescoço, rins, mieloma múltiplo e alguns tipos de linfomas); metástases ósseas; Doença de Paget do osso (osteíte deformante) moderada a grave.

Indicação proposta pelo demandante: exclusão do pamidronato dissódico para o tratamento de pacientes com doença de Paget óssea (DPO) refratários ao tratamento padrão com bisfosfonatos orais.

Posologia e Forma de Administração: O pó liofilizado deve ser reconstituído com 10 mL de água para injetáveis, devendo ser dissolvido antes que a solução reconstituída seja retirada para diluição. O Pamidronato dissódico reconstituído é estável por até 24 horas, se mantido à temperatura de 8°C. A solução de infusão preparada deve ser utilizada em 24 horas, contadas a partir do início da diluição do produto, quando armazenado à temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C). Descartar a porção não utilizada do produto. A solução reconstituída deve ser diluída em solução de infusão livre de cálcio (por



exemplo, cloreto de sódio a 0,9% ou glicose a 5%) antes da administração. Pamidronato dissódico nunca deve ser administrado em bolo; após o preparo, deve ser infundido vagarosamente. A taxa de infusão não deve exceder a 60 mg/h (1 mg/min) e a concentração de pamidronato dissódico na solução de infusão não deve exceder a 90 mg/250 mL. Uma dose de 90 mg deve, normalmente, ser administrada em infusão de 2 horas, em 250 mL de solução de infusão. Para minimizar reações no local da infusão, a cânula deve ser inserida cuidadosamente em uma veia relativamente grande. Para o tratamento da DPO, a dose de pamidronato dissódico total recomendada para um período de tratamento é de 180 a 210 mg. Isto pode ser obtido administrando-se seis doses unitárias de 30 mg uma vez por semana (dose total 180 mg), ou administrando-se três doses unitárias de 60 mg a cada duas semanas. Se a dose unitária utilizada for de 60 mg, recomenda-se iniciar o tratamento com uma dose inicial de 30 mg (dose total 210 mg). O esquema, omitindo-se a dose inicial, pode ser repetido após seis meses até a remissão e quando houver recidiva da doença. A ingestão adequada de vitamina D e a suplementação de cálcio, correspondente a pelo menos 500 mg de cálcio elementar, duas vezes ao dia, são recomendados.

Patente: Edward C. Shinal, "Method for preparation of disodium pamidronate." U.S. Patent US6268524, issued February, 1988.

Contraindicações: Contraindicado para casos de hipersensibilidade ao pamidronato e a outros bisfosfonatos. Não indicado em mulheres grávidas (categoria D de risco na gravidez). Informar em caso de suspeita de gravidez.

Precauções: Pamidronato dissódico não deve ser administrado em bolo, deve sempre ser diluído e administrado por infusão intravenosa lenta. Não deve ser administrado com outros bisfosfonatos, pois seus efeitos combinados não foram investigados. Eletrólitos séricos, cálcio e fosfato devem ser monitorados após o início da terapia, assim como a função renal. Cuidar a sobrecarga salina em pacientes com doença cardíaca, especialmente nos idosos, já que pode precipitar insuficiência cardíaca congestiva. A febre pode também contribuir para essa deterioração. Pacientes com DPO devem receber suplemento oral adicional de cálcio e vitamina D, de modo a minimizar o risco de hipocalcemia. Casos de osteonecrose (principalmente de mandíbula) têm sido relatados em pacientes que receberam bisfosfonatos. Esses casos ocorrem em maior frequência nos pacientes oncológicos que foram submetidos a procedimento odontológico, sendo prudente evitar a realização de cirurgias odontológicas. Avaliação



odontológica antes do início do uso do bisfosfonato é recomendada, com manutenção de boa higiene bucal, acompanhamento odontológico e atenção para sintomas de dor, inchaço ou outro sintoma bucal.

Eventos adversos: As reações adversas de pamidronato dissódico geralmente são leves e transitórias. As reações adversas mais comuns são hipocalcemia assintomática e febre, que ocorrem tipicamente nas primeiras 48 horas após a infusão. A febre geralmente desaparece espontaneamente e não requer tratamento. As reações adversas mais comuns são complicações da infusão, com dor, eritema e edema no local; também podem ocorrer náuseas e vômito, anorexia, dor epigástrica, gastrite, constipação intestinal ou diarreia; cefaleia, insônia e fadiga; conjuntivite; hipertensão; leucopenia; anemia; hipopotassemia, hipofosfatemia, hipomagnesemia, hipocalcemia. Menos comumente pode ocorrer dor em membro; prurido. Raramente deterioração da função renal, osteonecrose de mandíbula, insuficiência cardíaca.



TABELA 1. MEDICAMENTOS DISPONÍVEIS NO BRASIL CONTENDO PAMIDRONATO PARA O TRATAMENTO DA DOENÇA ÓSSEA DE PAGET

PRINCÍPIO ATIVO	LABORATÓRIO	PRODUTO	APRESENTAÇÃO	TIPO	Preço		
					PF 0%	SIASG	BPS
PAMIDRONATO DISSÓDICO	CRISTÁLIA PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÊUTICOS LTDA.	PAMIDROM	60 MG PO LIOF INJ CX 5 FA VD INC + 5 AMP DIL X 10 ML	SIMILAR	R\$ 3.214,84	R\$ 64,76	R\$ 642,96
PAMIDRONATO DISSÓDICO	UCB BIOPHARMA LTDA.	MELIDRONATO	60 MG PO LIOF INJ IV CT FA VD INC	SIMILAR	R\$ 483,29	**	**
PAMIDRONATO DISSÓDICO	LIBBS FARMACÊUTICA LTDA	FAULDPAMI	9 MG/ML SOL INJ CT FA VD INC X 10 ML	SIMILAR	R\$ 949,17	**	R\$ 273,86
PAMIDRONATO DISSÓDICO	CRISTÁLIA PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÊUTICOS LTDA.	PAMIDROM	90 MG PO LIOF INJ CX 5 FA VD INC + 5 AMP DIL X 10 ML	SIMILAR	R\$ 4.919,75	R\$ 58,00	R\$ 27,50
PAMIDRONATO DISSÓDICO	EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A.	PAMIDRONATO DISSÓDICO	90 MG PO LIOF P/ SOL INJ CT FA VD INC + AMP PLAS INC DIL X 10 ML	GENÉRICO	R\$ 701,34	R\$ 35,00	**
PAMIDRONATO DISSÓDICO	UCB BIOPHARMA LTDA.	MELIDRONATO	90 MG PO LIOF INJ IV CT FA VD INC	SIMILAR	R\$ 701,34	R\$ 56,93	**

Fonte: CMED/ANVISA e Banco de Preços em Saúde

* O laboratório detentor do registro informa que não tem mais interesse na comercialização do medicamento, notificado à ANVISA em 21/03/2017, conforme atualização em 02/05/2017 da lista de medicamentos em descontinuação definitiva de fabricação ou importação. Fonte: ANVISA (<http://portal.anvisa.gov.br/descontinuacao-de-medicamentos>); ** Não consta; *** Impossibilidade de utilização da média ponderada, pois os registros divergem entre si ao considerarem preços para um sachê ou para a apresentação completa.

AL: alumínio; BG: bisnaga; BPS: Banco de Preços em Saúde; CREM: creme; CT: cartucho; DERM: dermatológico; MG: miligramas; PLAS: plástico; PF 0%: Preço Fábrica (definido pela CMED/ANVISA) sem incidência do Imposto sobre Circulação de Mercadorias e Serviços – ICMS; SIASG: Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais; SACH: sachê; TOP: tópico.



6. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA

O objetivo deste relatório foi avaliar as evidências de eficácia e segurança visando a exclusão do pamidronato dissódico para o tratamento da Doença de Paget óssea (DPO) - CIDs M 88.0 e M 88.8, no Sistema Único de Saúde.

6.1 Bases de dados e Estratégias de busca

Com o intuito de nortear a busca da literatura foi formulada a pergunta estruturada, de acordo com o acrônimo PICO (População, intervenção, comparador e *outcomes*- desfechos), conforme Tabela 2.

TABELA 2. PERGUNTA ESTRUTURADA PARA ELABORAÇÃO DO RELATÓRIO (PICO)

População	Adultos diagnosticados com doença de Paget
Intervenção (tecnologia)	Pamidronato dissódico
Comparação	Ácido zoledrônico,
Desfechos (Outcomes)	Redução do nível de fosfatase alcalina sérica; Dor; Incidência de fraturas; Qualidade de vida; Eventos adversos
Tipo de estudo	Revisões sistemáticas com ou sem meta-análises e revisões não-sistemáticas

Pergunta: O uso do pamidronato dissódico é eficaz, seguro e custo-efetivo em pacientes com Doença de Paget óssea quando comparado aos bisfosfonatos disponíveis no SUS?

Com base na pergunta PICO estruturada acima e por meio de estratégia de busca nas bases MEDLINE via PubMed, Embase e Cochrane Library, com a data de acesso em 12 de dezembro de 2018 (Quadro 1).

QUADRO 1. ESTRATÉGIA DE BUSCAS POR EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS NAS BASES DE DADOS



Base	Estratégia	Localizados
Pubmed (Via Medline)	"Osteitis Deformans"[Mesh] AND ("pamidronate"[Supplementary Concept] OR "pamidronate"[Supplementary Concept] OR "pamidronate"[All Fields])) AND ((systematic[sb] OR Meta-Analysis[ptyp]) AND "humans"[MeSH Terms])	2 (1 selecionado)
Embase	('paget bone disease'/exp OR 'osteitis deformans'/de) AND 'pamidronic acid'/de AND ((cochrane review)/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim) AND [humans]/lim AND [embase]/lim	22 (4 selecionados, 1 já incluído na busca Pubmed)
Cochrane Library	'Paget disease of bone' in Title Abstract Keyword	1 (1 selecionado, já na busca Pubmed)

A busca pela literatura identificou 4 estudos que avaliaram o pamidronato na Doença de Paget (2 revisões sistemáticas e 2 revisões não sistemáticas). Foram incluídas 2 revisões não sistemáticas por tratarem especificamente sobre a osteonecrose de mandíbula associada ao pamidronato ou bisfosfonatos em geral em pacientes com DPO.

6.2 Evidência Clínica

O primeiro é uma revisão sistemática com meta-análise da Cochrane de Corral-Gudino, 2017 (17) que 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 2 estudos que avaliaram especificamente a molécula de pamidronato com ZOL e alendronato, e dois estudos que avaliaram o ZOL com placebo (18), risedronato (19).

O estudo de Merlotti, 2007, avaliou pamidronato em comparação com ácido zoledrônico. Neste estudo, 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. O estudo evidenciou superioridade do ácido zoledrônico em relação ao pamidronato no desfecho dor óssea. A diferença dessa magnitude entre os comparadores não foi clinicamente distinta (14).

O outro estudo incluído na revisão foi o de Walsh e colaboradores que realizaram um estudo randomizado de 2 anos, aberto, comparando alendronato oral e pamidronato endovenoso em 72 pacientes com doença de Paget. Em 1 ano, 31/36 (86%) indivíduos randomizados para o alendronato alcançaram remissão bioquímica em comparação com 21/36 (56%) para o pamidronato ($P = 0,017$). Houve uma redução significativamente maior na fosfatase alcalina total ($P < 0,001$) e relação deoxipiridinolina na urina/creatinina ($P < 0,001$) para o alendronato em comparação com o tratamento com pamidronato. Dos indivíduos que passaram do pamidronato para o alendronato, 10/14 (71%) atingiram a remissão (20).

Os autores da revisão realizaram uma meta-análise considerando o grupo comparador como classe (somaram os grupos ZOL dos 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 ²
Dor óssea	ECR Merlotti(4)	89	ZOL	PAM	29/30: 97%	44/59: 75%	RR: 1,30 (1,10, 1,53)	0,001 8	NA
	ECR Reid (9)	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)	0,000 08	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; I²: heterogeneidade estatística.

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 alendronato apresentou melhores resultados que o 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 4) (17).

TABELA 4: 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	Merlotti(4) N=1	ECR	ZOL	PAM	27/30	21/60	2,57 (1,79, 3,70)
	Reid (9) N=1	ECR	ZOL	RIS	155/176	98/170	1,53 (1,33, 1,76)
	Walsh N=1	ECR	ALE	PAM	31/36	21/36	1,48 (1,09, 2,00)
N participantes que experienciaram relapso de aumento	Merlotti(4) N=1	ECR	ZOL	PAM	2/30	33/59	0,12 (0,03, 0,46)
	Walsh N=1	ECR	ALE	PAM	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; ALE: alendronato; I: intervenção; C: comparador; ECR: ensaio clínico randomizado; FAs: níveis séricos de fosfatase alcalina.

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 5). 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) (17).

TABELA 5: Número de participantes que vivenciaram 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	Buckler (8) N= 1	ECR	ZOL	Placebo	62/141	6/35	0,27 (0,12, 0,42)
EA	Merlotti (4) N=1	ECR	ZOL	PAM	18/30	39/60	-0,05 (-0,26, 0,16)
EA	Reid (9) 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: (1)

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).

Outros 3 estudos são revisões da literatura que avaliam a osteonecrose da mandíbula (ONM) como efeito adverso dos bisfosfonatos. A primeira, uma revisão sistemática de Hess, 2008 (21) avaliou os fatores de risco para ONM entre os usuários de bisfosfonatos não portadores de câncer e concluiu que múltiplos fatores influenciam seu aparecimento, incluindo procedimento dentário prévio, uso de outros medicamentos que afetam o *turnover* ósseo,



presença de comorbidades e combinação de fatores, entre outros. Nos pacientes com osteoporose, a incidência de ONM varia de 1 em 1260 a menos de 1 em 100.000 pacientes-ano. A maioria (94%) dos casos de ONM ocorre em pacientes portadores de câncer que utilizam bisfosfonatos intravenosos potentes.

As outras duas revisões simples, Pendrys, 2008 (22) e Silvermann, 2009 (23) avaliam a definição e ocorrência de ONM em pacientes com doença metabólica óssea e doença de Paget em uso de bisfosfonatos. Trata-se de uma complicação de etiologia desconhecida, rara nestes pacientes e mais comum em pacientes com câncer. A taxa de ONM em pacientes usando bisfosfonatos sem câncer seria menor do que 1 em 100.000 pessoas-ano, sendo que os benefícios superam os riscos. A prevenção desta complicação deve ser implementada evitando procedimentos odontológicos invasivos, orientando medidas preventivas de higiene oral, observando doenças e medicamentos concomitantes. Até o momento as publicações mostram que o medo desta complicação tem sido exagerado.

A alta resposta terapêutica ao ZOL e a remissão mais longa minimizam os custos com o medicamento e com o seguimento dos pacientes, sem necessidade de retratamentos frequentes. Estas reduções devem ser bem avaliadas contra a progressão não checada da doença de Paget e de suas complicações, também bastante onerosas e associadas com redução da qualidade de vida.

6.3 Avaliação Econômica

No processo de incorporação do ácido zoledrônico para DPO no SUS, foi realizada uma análise de custo-efetividade comparando o alendronato, risedronato, pamidronato e ZOL. 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. A análise de efetividade demonstrou valores maiores para o ZOL seguido de risedronato, alendronato e pamidronato. A razão de custo efetividade incremental (RCEI) 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 (24).

6.4 Análise de Impacto Orçamentário



Foi realizada uma 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 1).

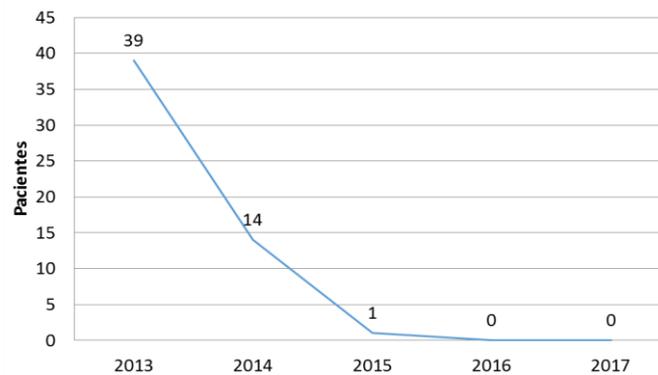


FIGURA 1: NÚMERO DE PACIENTES RECEBENDO TRATAMENTO COM PAMIDRONATO PARA O DPO (CID 10 M88.0 E M88.8) PELO SUS ENTRE 2013 E 2017.

Fonte: BRASIL (2018) (25).

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 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. Com isso, supõe-se que não haveria um impacto econômico significativo com a exclusão do pamidronato do SUS para doença de Paget.

6.5 Avaliação por outras agências de ATS

As agências de Avaliação de Tecnologias de Saúde do reino Unido (*National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*) e do Canadá (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) não avaliaram o pamidronato dissódico para manejo da DPO. A agência de ATS da Austrália, *The Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS)*, tem o pamidronato na lista de recomendação de medicamentos para doença de Paget, porém, não foi encontrado relatório avaliando especificamente esta droga. Na avaliação de incorporação do ZOL, o pamidronato foi utilizado como comparador secundário, onde, de forma conservadora, o comitê de avaliação considerou as drogas equivalentes. O PBS recomendou a listagem do ZOL para o tratamento da doença de Paget com base em minimização de custos em comparação com o pamidronato



dissódico. As doses equi-eficazes no contexto de minimização de custos foram determinadas como sendo uma infusão de ácido zoledrônico 5 mg foi equivalente a duas infusões de 60 mg de pamidronato dissódico (26).

6.6 Considerações gerais

O ZOL demonstrou ser superior ao pamidronato nos desfechos de resposta terapêutica e na dor óssea. Houve melhora leve e não significativa na qualidade de vida para os dois bisfosfonatos intravenosos. A resposta ao ZOL é independente da idade, do sexo, da FAs basal e de tratamento anterior para a DPO, ao contrário do pamidronato cuja resposta é influenciada negativa e significativamente pelos níveis basais de FAs e pelo tratamento prévio com bisfosfonatos. A aplicação do pamidronato IV exige infusão lenta que dura algumas horas e aplicações em 2 a 3 dias de 3 em 3 meses, diferente do ZOL com aplicação IV única por 15 a 20 minutos.

Em relação aos eventos adversos, o ZOL apresentou o mesmo perfil de eventos do pamidronato. No entanto, houve resistência ao pamidronato em número substancial de pacientes, o que não está descrito para o ácido zoledrônico. Os achados mostram um regime de tratamento com o ZOL mais efetivo, conveniente e sustentado ao comparar com pamidronato.

Considerando a superioridade do ZOL em relação ao pamidronato nos desfechos de eficácia avaliados pelos estudos, segurança similar e aspectos relacionados ao seu esquema de administração com vantagens para o SUS e para os pacientes, o ZOL apresenta maior benefício nesta comparação. Nesse sentido, verifica-se que o pamidronato necessita de múltiplas doses, tratamento estendido até 6 semanas e repetido de 6 em 6 meses, ao contrário do ZOL que é administrado em dose única, sem necessidade de repetição antes de 12 meses. A desvantagem do ZOL ainda é seu preço. No entanto, o balanço entre as vantagens para o sistema (menor frequência de internação ambulatorial, maior período de manutenção dos níveis adequados de FA, reduzindo necessidade de retratamento) e para o paciente (maior probabilidade de adesão ao tratamento, menor taxa de absenteísmo, maior eficácia nos desfechos avaliados) podem compensar o maior custo inicial do tratamento.



7. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Pelo exposto, a CONITEC, em sua 74ª reunião ordinária, no dia 06 de fevereiro de 2019, recomendou a exclusão no SUS do pamidronato dissódico para Doença de Paget. Considerou-se que o ácido zoledrônico, incorporado recentemente, demonstrou superioridade ao pamidronato. Ademais o ZOL apresenta benefícios quanto ao esquema terapêutico, visto que é administrado em dose única, sem necessidade de repetição antes de 12 meses, enquanto o pamidronato requer múltiplas doses e tratamento estendido até 6 semanas e repetido de 6 em 6 meses.

A matéria foi disponibilizada em consulta pública.

8. REFERÊNCIAS

1. Nance MA, Nuttall FQ, Econs MJ, et al. Heterogeneity in Paget disease of the bone. *Am J Med Genet.* 2000;92:303-307.
2. van Staa TP, Selby P, Leufkens HG, et al. Incidence and natural history of Paget's disease of bone in England and Wales. *J Bone Miner Res.* 2002;17:465-471.
3. Lyles KW, Siris ES, Singer FR, Meunier PJ. A clinical approach to diagnosis and management of Paget's disease of bone. *J Bone Miner Res.* 2001;16:1379–1387.
4. Singer FR, Bone HG 3rd, Hosking DJ, et al. Paget's disease of bone: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99:4408-4422.
5. Eisman JA, Martin TJ. Osteolytic Paget's disease: recognition and risks of biopsy. *J Bone Joint Surg Am.* 1986;68:112-117.
6. 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-diseaseof-bone>.
7. Igor Kravets, Paget's disease of bone: diagnosis and treatment, *The American Journal of Medicine* (2018), doi: 10.1016/j.amjmed.2018.04.028.
8. Merashli M JA. Paget's Disease of Bone among Various Ethnic Groups. *Sultan Qaboos University medical journal.* 2015;15(1):e22.
9. 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.
10. 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.
11. Griz L CG, Bandeira C, Assuncao V, Bandeira F. Paget's disease of bone. *Arqu Bras Endocrinol Metab.* 2006;50(4):814–22.
12. 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.
13. BISPO, Luciane. Doença de Paget Óssea: Diagnóstico e Tratamento. Associação Médica Brasileira, 2013.
 14. 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.
 15. 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.
 16. Siris ES, Lyles KW, Singer FR, Meunier PJ. Medical management of Paget's disease of bone: indications for treatment and review of current therapies. *J Bone Miner Res*. 2006;21 Suppl 2:P94-8.
 17. Corral-Gudino L, Tan AJ, Del Pino-Montes J, Ralston SH. Bisphosphonates for Paget's disease of bone in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;12:CD004956.
 18. 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.
 19. 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.
 20. Walsh JP, Ward LC, Stewart GO, Will RK, Criddle RA, Prince RL, Stuckey BG, Dhaliwal SS, Bhagat CI, Retallack RW, Kent GN, Drury PJ, Vasikaran S, Gutteridge DH. A randomized clinical trial comparing oral alendronate and intravenous pamidronate for the treatment of Paget's disease of bone. *Bone*. 2004 Apr;34(4):747-54.
 21. Hess LM, Jeter JM, Benham-Hutchins M, Alberts DS. Factors associated with osteonecrosis of the jaw among bisphosphonate users. *Am J Med*. 2008;121(6):475-83.e3.
 22. Pendrys DG, Silverman SL. Osteonecrosis of the jaws and bisphosphonates. *Curr Osteoporos Rep*. 2008;6(1):31-8.
 23. Silverman SL, Landesberg R. Osteonecrosis of the jaw and the role of bisphosphonates: a critical review. *Am J Med*. 2009;122(2 Suppl):S33-45.
 24. Brasil. 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. Relatório de recomendação nº 416. Brasília/DF. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Recomendacao/Relatorio_acidozoledronico_Paget.pdf.
 25. BRASIL. Ministério da Saúde. Departamento de informática do SUS - DATASUS. Disponível em: < <http://datasus.saude.gov.br>>. Acesso em 08 de junho de 2018.
 26. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). PUBLIC SUMMARY DOCUMENT. Product: Zoledronic acid, solution for I.V. infusion, 5 mg (as monohydrate) in 100 mL, Aclasta®. Disponível em: http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2009-11/Zoledronic_acid_3_112009.pdf.

