

ACIDO ZOLEDRONICO EN OSTEOPOROSIS POSTMENOPAUSICA Y ENF. PAGET

Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica del Hospital de Cabueñes
Fecha 07/04/2009

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

Fármaco: Acido zoledrónico

Indicación clínica solicitada: Tratamiento de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas con riesgo elevado de fractura. Tratamiento de la Enfermedad ósea de Paget.

Autores / Revisores: Ana Lozano Blázquez, Beatriz Mejuto Pérez del Molino. Este informe se ha basado en los siguientes informes previamente publicados en GENESIS: Hernández RG, Puigventós F. Informe del Hospital Son Dureta de Palma de Mallorca (24/11/2008); Martínez-Brocal I, Asensí R: Informe propuestas borrador Guía Farmacoterapéutica Hospitales Andalucía (31/10/2008), Santos B, Gil MV, Bautista J. Informe del H Virgen del Rocío de Sevilla (12/2006).

Declaración Conflicto de Intereses de los autores: Ningún conflicto de intereses. Ver declaración en anexo al final del informe.

2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN

Servicio que efectuó la solicitud: Reumatología

Justificación de la solicitud: Buena tolerabilidad así como un posible mayor cumplimiento facilitado por la presentación en dosificación anual.

Fecha recepción de la solicitud: 12-11-2008

Petición a título: Consenso

3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO

Nombre genérico: Ácido zoledrónico

Nombre comercial: Aclasta®

Laboratorio: Novartis Farmacéutica SA.

Grupo terapéutico. Denominación: bifosfonatos

Código ATC: M05BA

Vía de administración: Perfusión intravenosa

Tipo de dispensación: De uso hospitalario

Vía de registro: Centralizado

Presentaciones y precio				
Forma farmacéutica y dosis	Envase de x unidades	Código	Coste por unidad PVP con IVA	Coste por unidad PVL con IVA
Vial 5 mg/ 100 ml	1	651212.8	417,45€	369,70€

4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA¹.

4.1 Mecanismo de acción.

El ácido zoledrónico pertenece a la clase de los bisfosfonatos que contienen nitrógeno y actúa principalmente en el hueso. Es un inhibidor de la resorción ósea mediada por osteoclastos. La acción ósea selectiva de los bisfosfonatos se basa en su gran afinidad por el hueso mineralizado. El ácido zoledrónico administrado por vía intravenosa se distribuye rápidamente al hueso y, como otros bisfosfonatos, se localiza preferentemente en los lugares de resorción ósea. La diana molecular principal del ácido zoledrónico en el osteoclasto es la enzima farnesil-

pirofosfato(FPP)-sintetasa, pero esto no excluye otros mecanismos. La duración de acción relativamente larga de ácido zoledrónico es atribuible a su alta afinidad de unión por el centro activo de la farnesil-pirofosfato-sintetasa y su alta afinidad de unión al mineral óseo.

4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación

AEMyPS y EMEA: Tratamiento de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas y en hombres, con riesgo elevado de fractura, incluido aquellos pacientes con una fractura de cadera por traumatismo de bajo impacto reciente (Octubre 2008). Tratamiento de la enfermedad ósea de Paget. (Abril 2005)

FDA²: Tratamiento de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas (Agosto 2008). Tratamiento de la enfermedad ósea Paget, en hombres y mujeres (Abril 2007)

4.3 Posología, forma de preparación y administración.

- La dosis recomendada para el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica y la osteoporosis en hombres es una perfusión intravenosa de 5 mg (100 mL de la solución), una vez al año.
- Para el tratamiento de la enfermedad de Paget, sólo debe ser prescrito por médicos con experiencia en el tratamiento de la enfermedad ósea de Paget. La dosis recomendada es una perfusión intravenosa única de 5 mg. Repetición del tratamiento de la enfermedad de Paget: no se dispone de datos específicos respecto a la repetición del tratamiento. Tras un único tratamiento de la enfermedad de Paget, se observa un periodo de remisión prolongado en pacientes respondedores.
- Se administra mediante un sistema de perfusión con toma de aire y a una velocidad de infusión constante. El tiempo de perfusión no debe ser inferior a 15 minutos. Debe hidratarse adecuadamente a los pacientes antes de la administración. Esto es especialmente importante para los pacientes de edad avanzada y para los que reciben tratamiento con diuréticos.
- En pacientes con una fractura de cadera por traumatismo de bajo impacto reciente, se recomienda administrar la perfusión de zoledrónico dos o más semanas después de la reparación quirúrgica. Se recomienda un adecuado aporte de calcio y vitamina D asociado con la administración de zoledrónico. En pacientes con una fractura de cadera por traumatismo de bajo impacto reciente, se recomienda administrar una dosis de carga de 50.000 a 125.000 UI de vitamina D oral o por vía intramuscular antes de la primera perfusión de zoledrónico. Además, en pacientes con enfermedad de Paget, se recomienda asegurar un adecuado suplemento de calcio correspondiente al menos a 500 mg de calcio elemental dos veces al día durante al menos 10 días después de la administración del fármaco.

4.4 Farmacocinética.

Vía parenteral: El zoledrónico presenta grandes variabilidades farmacocinéticas interindividuales, independientes de la dosis, al contrario que otros bifosfonatos.

-*Distribución:* presenta una unión a proteínas plasmáticas muy baja (22%), y no se une a eritrocitos. Aproximadamente, el 50% de la dosis administrada se une al hueso.

-*Metabolismo:* no se metaboliza en el organismo.

-*Eliminación:* se elimina inalterado en orina. El aclaramiento total es de 5.6 ± 2.5 L/hora y es independiente del sexo, edad, raza o peso corporal. Tras la administración de una infusión parenteral de zoledronato, se obtiene el $44 \pm 18\%$ de la dosis administrada inalterada en orina, a las 24 horas. Presenta una eliminación residual muy lenta desde el hueso, al sufrir éste resorción. Esto da lugar a una eliminación trifásica, con una eliminación bifásica plasmática rápida y una más lenta desde el hueso. Sus semividas de eliminación son de 0.23 horas y 1.75 horas para la eliminación plasmática y 167 horas para la eliminación desde el hueso.

Farmacocinética en situaciones especiales:

- *Insuficiencia renal:* se elimina inalterado por orina, por lo que en el caso de una insuficiencia renal se puede producir una acumulación del medicamento.

- *Niños y adolescentes:* No está recomendado para uso, debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia.

4.5 Características comparadas con otros medicamentos con la misma indicación disponibles en el Hospital/Mercado.

Osteoporosis postmenopausica:

Características comparadas con otros medicamentos similares					
Nombre	Acido Zoledrónico	Ibandronato	Acido Alendrónico	Alendronato + Colecalciferol	Risedronato
Presentación	Aclasta®	Bonviva®	Fosamax®	Fosavance®	Actonel®
Posología	IV 5 mg/ 100 ml anual	Oral 150 mg/mensual o IV 3 mg /3meses	Oral 10mg/día o 70mg/sem	Oral 70 mg + 70 mc/sem	Oral 5 mg/día o 35 mg/semana
Características diferenciales	dosis endovenosa única anual. Indicación osteoporosis	Todos exigen unas condiciones especiales de administración, con diferencias en el período necesario de bipedestación tras la ingesta. Separados de las comidas y de los suplementos de calcio y vitamina D			

Enfermedad de Paget

Características comparadas con otros medicamentos similares			
Nombre	Zoledronico 5 mg	Pamidronato 30 mg	Risedronato 30 mg
Presentación	Aclasta®	Aredia ®	Actonel®
Indicación	Enfermedad ósea de Paget	Paget refractario a calcitonina y risedronato oral	Enfermedad de Paget activa
Posología	5 mg/ dosis única	180 – 210 mg/ dosis a) 30 mg/sem. X 6 b) 60 mg/2 sem x 3	30 mg /24h x 60 días
Características diferenciales	Necesidad de administración intravenosa en hospital de día	Necesidad de infusión intravenosa en hospital de día	Tratamiento oral

5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.

5.1 Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

Osteoporosis postmenopausica

Se hizo una búsqueda en Medline con fecha 26-03-09 encontrándose 6 ensayos clínicos de los cuales dos de ellos son en fase II, por otro lado se dispone del informe EPAR de la EMEA³ y su discusión científica, donde vienen descritos los ensayos encontrados en la búsqueda anterior.

La evaluación se basa en 2 ensayos clínicos randomizados, doble ciegos y controlados con placebo: HORIZON PFT⁴ (2301), que es el ensayo pivotal y HORIZON-RFT⁵ (2310).

Los estudios 2313⁶ y 2315⁷ descritos en el informe EPAR (también publicados en artículos) emplean como comparador, alendronato 70 mg administrado una vez a la semana.

El estudio 2313 (Mc Clung et al), es un ensayo de no inferioridad que evalúa la seguridad y tolerabilidad de zoledrónico, además de su eficacia considerando los cambios en densidad mineral ósea (DMO) como variable principal. El estudio 2315, (Saag et al) trata de demostrar la rapidez de inicio de acción del zoledrónico con respecto a alendronato mediante la determinación de los cambios en los marcadores de resorción ósea.

Las principales variables que se emplean en los ensayos clínicos para valorar la eficacia de Acido Zoledrónico, son las fracturas por fragilidad y la Densidad Mineral Ósea (DMO) que es una variable subrogada⁸. Ver en cuadro las definiciones:

VARIABLES DE EFICACIA UTILIZADAS EN LOS ENSAYOS CLÍNICOS

Fracturas por fragilidad

•Fracturas vertebrales:

Las fracturas vertebrales morfométricas son asintomáticas y no implican una pérdida de la calidad de vida de la paciente

Las fracturas vertebrales sintomáticas disminuyen la calidad de vida de la paciente

<p>•Fracturas no vertebrales: cadera, húmero, clavícula... Las fracturas de cadera incrementan en gran medida la morbimortalidad y disminuyen la calidad de vida → una de cada cinco pacientes no vive más de un año tras la fractura</p>		
<p>Medida de la densidad mineral ósea</p>		
<p>Densidad mineral ósea (DMO): cantidad de mineral óseo contenido en un cierto volumen de hueso. Pero no hace referencia a la "calidad" del hueso</p> <ul style="list-style-type: none"> •La prueba diagnóstica adecuada para medir la DMO es la DEXA (<i>Absorciometría Dual de rayos X</i>) •En donde mejor predice el riesgo de fractura la DMO es en la región ósea analizada, por ello la DEXA se debe realizar en cuello femoral o columna lumbar <p>La DMO se mide por unidades T score: Según la definición de la OMS, 1994</p>		
<p>T-score: valor que compara la densidad mineral ósea (DMO) con respecto a la DMO media de la población adulta joven del mismo sexo, se expresa en forma de desviación estándar respecto a la media (DE)</p>	<p>Situación normal Osteopenia Osteoporosis densitométrica Osteoporosis establecida</p>	<p>- 1 DE < -1DE y > -2,5 DE ≤ -2,5 DE ≤ -2,5 DE + fractura por fragilidad</p>

Al no existir relación directa entre la mejora de la DMO y la prevención de fracturas vertebrales y no vertebrales, la EMEA, ha exigido que para el registro de nuevas especialidades con esta indicación se demuestre la reducción tanto de fracturas vertebrales como de no vertebrales en dos años.

5.2.a Resultados de los ensayos clínicos

Ensayos con placebo

HORIZON PFT

<p>Referencia: Black et al. <i>Once-yearly zoledronic acid for the treatment of postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med 2007, 356: 1809-22</i></p>					
<p>Nº pacientes. 7765 mujeres postmenopáusicas</p> <p>Randomización: estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo</p> <p>Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control: perfusión única de 15 minutos de ácido Zoledrónico o placebo a los 0, 12 y 24 meses. Los pacientes fueron seguidos durante 36 meses</p> <p>Criterios de inclusión: mujeres postmenopáusicas de 65-89 años de edad, si tenían una puntuación T para la densidad mineral ósea (DMO) de -2,5 o inferiores el cuello femoral, con o sin evidencia de la fractura vertebral existente, o una puntuación T de -1.5 o menos, con evidencia radiológica por lo menos de dos fracturas vertebrales suaves o de una fractura vertebral moderada. El uso previo de bisfosfonatos orales fue permitido, dependiendo de la duración. El uso concomitante de las siguientes medicaciones para la osteoporosis también está permitido: hormonoterapia, raloxifeno, calcitonina, tibolona, tamoxifeno, dehidroepiandrosterona, ipriflavone, y medroxy-progesterona. Se separaron a los pacientes en dos grupos en base a si tomaban medicaciones de la osteoporosis. Los pacientes del grupo 1 no tomaban ningún medicamento para la osteoporosis a la hora de la aleatorización, mientras que los pacientes del grupo 2 eran todos que tomaban una medicación permitida.</p> <p>Criterios de exclusión: Uso previo de la hormona paratiroidea o de fluoruro de sodio, el uso de anabólicos o la hormona somatotrofina en el plazo de 6 meses antes entrada de ensayo o corticoides sistémicos orales o intravenosos en el plazo de 12 meses anterior, y cualquier uso anterior del estroncio. Los pacientes con un nivel del calcio sérico superior 2.75 del mmol o menos de 2.00 mmol eran descartados, al igual que pacientes con un ClCr de menos de 30.0 mL/min.</p> <p>Tipo de análisis: ITT</p> <p>-Todas las mujeres recibieron 1.000-1.500 mg de calcio elemental, más 400-1.200 UI de suplementos de vitamina D/día</p>					
<p>Resultados</p>					
VARIABLES EVALUADAS	Ácido zoledrónico 5mg (N=3875)	Placebo (N=3861)	RAR (IC 95%)*	p	NNT (IC 95%)*
<p>Resultado principal</p> <p>-fractura vertebral morfométrica (grupo 1)</p> <p>-fractura de cadera</p>	<p>3.3%**</p> <p>1.4%</p>	<p>10.9%**</p> <p>2.5%</p>	<p>-7,6% (-8.9 a -6.3)</p> <p>-1.1%</p>	<p>S</p> <p>S</p>	<p>13 (11-16)</p> <p>91</p>
<p>Resultados secundarios de interés</p> <p>-fractura no vertebral</p> <p>-cualquier fractura clínica</p> <p>-fractura vertebral clínica</p> <p>-Múltiples (≥2) fracturas vertebrales morfométricas (grupo 1)</p>	<p>8.0%</p> <p>8.4%</p> <p>0.5%</p> <p>0.2%</p>	<p>10.7%</p> <p>12.8%</p> <p>2.6%</p> <p>2.3%</p>	<p>-2.7%</p> <p>-4.4%</p> <p>-2.1%</p> <p>-2.1%</p>	<p>S</p> <p>S</p> <p>S</p> <p>S</p>	<p>37</p> <p>23</p> <p>48</p> <p>48</p>
<p>Resultados por subgrupos</p> <p><u>Fractura de cadera</u> en pacientes previamente tratados con bisfosfonatos. (14% de pacientes)</p> <p><u>Fractura de cadera</u> en pacientes no tratados previamente con bisfosfonatos. (86% de pacientes)</p>	<p>2.38%</p> <p>1.25%</p>	<p>1.58%</p> <p>2.66%</p>	<p>-0.8%</p> <p>-1.41%</p>	<p>Ns</p> <p>S</p>	<p>No apropiado</p> <p>71</p>

*Para las fracturas vertebrales morfométricas se dan los resultados en RR y se ha calculado el RAR y el NNT con sus IC 95%. Para las otras variables el ensayo se presenta en HR. Los valores de RAR y el NNT son estimaciones y no se han calculado sus IC 95%..

**El porcentaje de fracturas morfométricas es la proporción de pacientes con por lo menos una radiografía en su HC y una fractura (2853 pacientes en el grupo del placebo y 2822 pacientes en el grupo del zoledrónico-ácido).

***El porcentaje de fracturas clínicas se basa en las estimaciones de Kaplan-Meier de la incidencia acumulativa de los tres años (3875 pacientes con fracturas clínicas en el grupo del placebo y 3861 en el grupo del zoledrónico-ácido)

Limitaciones:

- Se compara frente a placebo.
- Los sujetos se estratificaron en función de si tomaban o no tratamiento para la osteoporosis (sin incluir otros bifosfonatos), sorprende sin embargo el hecho de que a pesar de haber estratificado el estudio en estos dos grupos no se hayan publicado los resultados atribuibles a cada uno de ellos (tan solo fracturas vertebrales en Estrato 1).
- En la población estudiada, solo el 15% de los pacientes habían recibido tratamiento previo con bifosfonatos orales, mientras que en la práctica clínica los posibles candidatos es muy probable que hayan recibido previamente bifosfonatos orales.
- En las pacientes \geq de 75 años la reducción de riesgo fue marginal.
- En cuanto al resultado en el incremento de DMO, el estudio HORIZON-PFT demuestra que el incremento de esta variable fue inferior entre la 2ª y 3ª infusión comparado con la 1ª y 2ª infusión. En los resultados por subgrupos, se demostró una RAR de 1.41% en fractura de cadera en pacientes que previamente no habían estado en tratamiento con bifosfonatos (el 86% pacientes de los pacientes del estudio). Sin embargo el resultado obtenido en pacientes previamente tratados con otros bifosfonatos puede ser algo conflictivo, así lo refleja la propia discusión científica de la EMEA¹⁰. El aumento en el riesgo de fractura en el grupo de zoledrónico no es estadísticamente significativo, quizá debido al bajo número de pacientes en este subgrupo, se plantea la hipótesis de que un tratamiento previo con bifosfonato añadido al tratamiento con zoledrónico podría suponer una excesiva supresión de la resorción ósea, lo que llevaría consigo un hueso adinámico y un consiguiente aumento de fracturas vertebrales, aun así, el análisis en ambos subgrupos de los marcadores óseos no parece verse afectado por el uso previo de bifosfonatos.

HORIZON RFT

Lyles, KW et al. Zoledronic Acid and Clinical Fractures and Mortality after Hip Fracture. The New England Journal of Medicine. 2007(357); 18:1799-809

Nº pacientes: 2.127.

Diseño: randomizado, doble ciego, controlado con placebo.

Tratamiento grupo activo: ácido zoledrónico 5 mg dentro de los 90 días siguientes a una fractura o a una cirugía de cadera y después cada 12 meses mientras duró el estudio.

Tratamiento del grupo control: placebo.

Criterios de inclusión: >50 años con fractura o cirugía de cadera en los 90 días previos, en pacientes en los que no se pudieran utilizar bifosfonatos orales.

Criterios de exclusión: hipersensibilidad a bifosfonatos, embarazo, aclaramiento de creatinina < 30 mL/min, calcio corregido > 11.0 mg/dL o < 8.0 mg, cáncer activo, enfermedad metabólica ósea diferente de la osteoporosis, esperanza de vida < 6 meses.

Tipo de análisis: Por intención de tratar y confirmado por protocolo.

Pérdidas: 3%, similar en ambos grupos

Variable principal: nueva fractura clínica, excluyendo dedo de mano, dedo de pie, fracturas faciales y de huesos anormales.

Otras variables: Cambios en la DMO, nuevas fracturas de cadera, vertebrales y no vertebrales y efectos adversos, incluida la muerte.

Todas los pacientes recibieron 1.000-1.500 mg de calcio elemental, más 800-1.200 UI de suplementos de vitamina D por día.

Resultados

Variables evaluadas 24 meses	Ácido zoledrónico 5mg	Placebo	RAR (IC 95%) *	p	NNT (IC 95%)*
Cualquier fractura	8.6 %	13.9 %	5.3 %	S	19
Fractura no vertebral	7.6 %	10.9 %	3.3 %	S	30
Cadera	2.0 %	3.5 %	1.5 %	NS	No apropiado
Vertebral	1.7 %	3.8 %	2.1 %	S	48
Muerte	9.6 %	13.3 %	3.7 %	S	27

Todas las variables del ensayo se presentan en HR. Los valores de RAR y el NNT son estimaciones y no se han calculado sus IC 95%.

Limitaciones:

- Se compara con placebo.
- Entre los criterios de inclusión está el de mujeres mayores de 50 años. Hay que tener en cuenta que en la población general las fracturas de cadera por fragilidad son más frecuentes en mujeres más mayores (en el ensayo previo se incluía a las mujeres mayores de 65 años).
- Uno de los criterios de exclusión es el no tolerar bifosfonatos orales, lo que explica el hecho de que el grupo control sea tratado con placebo y no con otra alternativa, sobre todo debido al especial riesgo de fracturas que tiene la población a la que se dirige el estudio (mayores de 50 años con fractura previa de cadera). El objetivo principal inicialmente era determinar nuevas fracturas tras la cirugía de cadera, sin embargo debido al número tan bajo de eventos se consideró como objetivo principal el tiempo hasta la primera fractura. La reducción del riesgo de una nueva fractura vertebral a los 2 años fue de 5,3% con un NNT de 19, sin embargo la reducción en el riesgo de fractura de cadera no fue estadísticamente significativa (2% vs. 3,5%; HR 0,7 p=0,18). Al no existir ningún otro ensayo de este tipo en pacientes que ya han sufrido fractura de cadera, no se puede hacer comparaciones indirectas frente a otras alternativas.

Ensayos comparativos con otros bifosfonatos

McClung M et al. Intravenous zoledronic acid 5 mg in the treatment of postmenopausal women with low bone density previously treated with alendronate. Bone. 2007 (41); 1: 122-8.				
-Nº de pacientes: 225				
-Diseño: multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, de no inferioridad con doble placebo.				
-Tratamiento grupo activo: ácido zoledrónico 5 mg una sola perfusión intravenosa.				
-Tratamiento grupo control: alendronato oral semanal a dosis de 70 mg.				
Todas las mujeres recibieron 1.000 mg de calcio elemental, más 400 UI de suplementos de Vit D por día.				
-Criterios de inclusión: mujeres post-menopáusicas de 45-79 años de edad con una puntuación T de la DMO (densidad mineral ósea) ≤ -2 para la columna lumbar o el cuello femoral. Tratamiento con alendronato durante al menos 1 año previo a la randomización.				
-Criterios de exclusión: aclaramiento de creatinina < 30 mL/min.; tratamiento en los dos años previos con bifosfonatos iv, tratamiento con raloxifeno, calcitonina, tibolona o terapia hormonal sustitutiva en los 6 meses previos; tratamiento con ranelato de estroncio, fluoruro sódico u hormona paratiroidea; calcio sérico > 2.75 mmol/L o < 2 mmol/L; fosfatasa alcalina > 1.5 ULN, anomalías esofágicas.				
-Pérdidas: 9 pacientes				
-Tipo de análisis: ITT e ITT-modificado (recibieron al menos 1 dosis y tenían valores de DMO en la basal y al mes 12).				
-Valor delta: -1.5% (valor definido para no inferioridad)				
Resultados				
Variable principal	ácido zoledrónico 5 mg (N =113)	Alendronato oral 70 mg/ sem (N=112)	Diferencia de medidas	IC 95%
% cambio de la DMO a los 12 meses (ITT)	0.167	0.813	-0.646	-1.400 a 0.108
% cambio de la DMO a los 12 meses (ITT-m)	0.120	0.828	-0.708	-1.491 a 0.075

Limitaciones:

- Las variables que se estudian son subrogadas.
- Todas las pacientes habían estado previamente tratadas con alendronato durante al menos un año. Un grupo continuó en tratamiento con alendronato mientras que el otro lo hizo con una infusión de zoledrónico. Aunque el aumento en DMO después de un año de tratamiento, fue superior en el grupo de alendronato, la diferencia no fue estadísticamente significativa. Inicialmente (a los 3 meses de tratamiento) los marcadores de resorción disminuyeron de manera más pronunciada en el grupo tratado con zoledronico, para a continuación aumentar nuevamente aunque manteniéndose siempre dentro de los rangos normales en mujeres premenopáusicas. Los resultados por tanto no ofrecen contundencia suficiente para determinar la eficacia de un grupo sobre otro, no olvidemos, que se trata de un ensayo de no inferioridad, por lo que su objetivo es simplemente demostrar que el zoledrónico es tan eficaz como el alendronato en el tratamiento de la osteoporosis. El ensayo concluye con una encuesta final a las pacientes a través de la cual expresan sus preferencias en cuanto a la vía de administración, el 79% de ellas prefiere la administración anual IV.

Saag et al Bone. 2007
-Nº de pacientes: 128
-Diseño: multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, con doble placebo.
-Tratamiento grupo activo: ácido zoledrónico 5 mg una sola perfusión intravenosa.
-Tratamiento grupo control: alendronato oral semanal a dosis de 70 mg.

Todas las mujeres recibieron 1.000 mg de calcio elemental, más 400 UI de suplementos de Vit D por día.

-Criterios de inclusión: mujeres post-menopáusicas de 45-79 años de edad con una puntuación T de la DMO= -2 para la columna lumbar o el cuello femoral.

-Criterios de exclusión: aclaramiento de creatinina < 30 mL/min.; tratamiento en los dos años previos con bifosfonatos orales ó iv, tratamiento con raloxifeno, calcitonina, tibolona o terapia hormonal sustitutiva en los 6 meses previos; tratamiento con ranelato de estroncio, fluoruro sódico u hormona paratiroidea; fracturas en los 3 meses previos. Se excluyó a las pacientes con enfermedades invasivas malignas o cualquier trastorno médico que pudiera interferir en la acción del fármaco o limitar la esperanza de vida a menos de 6 meses.

-Pérdidas: 6 en el grupo del zoledrónico y 5 en el del alendronato

-Tipo de análisis: ITT

-Variable principal: reducción de la concentración urinaria media de telopéptido N de colágeno tipo I (NTX) en la semana 1

-Otras variables: Cambio en otros marcadores de racambio óseo, preferencias de los pacientes y acontecimientos adversos.

Resultados			
Variable principal	ácido zoledrónico 5 mg (N =69)	Alendronato oral 70 mg/sem (N=59)	p
Reducción de la concentración urinaria de NTX en la semana 1	0.167	0.813	< 0,0001

Limitaciones:

- Utiliza variables subrogadas.

Comparaciones indirectas

Al no existir ensayos clínicos directos, con variables clínicas aceptables, entre zoledrónico y alendronato y otros bifosfonatos, se valora de forma indirecta.

Se dispone de un metanálisis Cochrane⁹ (Wells GA Cochrane 2007), que compara alendronato 10 mg oral diario con placebo o administración de calcio y vitaminas. Se incluyeron 11 ensayos que involucraban a 12068 mujeres. En la prevención secundaria de la osteoporosis se obtuvo unos resultados similares al estudio pivotal que compara ac zoledrónico con placebo, en cuanto a los valores de RAR, RR y RRR de las fracturas clínicamente más relevantes, las vertebrales y las de cadera. Ver tablas siguientes para comparar resultados:

Resultados Alendronato 10 mg oral diario (Wells GA Metanálisis Cochrane 2007)			
	RRA	RRR	RR
fracturas vertebrales	6 %	45%	0,55; IC del 95%: 0,43 a 0,69
fracturas no vertebrales	2%	23%	0,77; IC del 95%: 0,64 a 0,92
fracturas de cadera	1%	53%	0,47; IC del 95%: 0,26 a 0,85
La población de prevención secundaria se definió como una densidad ósea de al menos 2 DE por debajo de la masa ósea o una o más fracturas vertebrales por compresión, o ambas			
<i>Wells GA, et al . Alendronato para la prevención primaria y secundaria de las fracturas osteoporóticas en mujeres postmenopáusicas (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: http://www.update-software.com. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.). Fecha de la modificación más reciente: 14 de noviembre de 2007</i>			

Resultados Acido Zoledrónico 5 mg /años . Black DM, 2008			
	RRA	RRR	RR o HR*
fracturas vertebrales	7,6 %	70%	0,30; IC del 95%: 0,24 a 0,38
fracturas no vertebrales	2,7%	25%	0,75; IC del 95%: 0,64 a 0,87*
fracturas de cadera	1,1%	41%	0,59; IC del 95%: 0,42 a 0,83*
65-89 años de edad, si tenían una puntuación T para la densidad mineral ósea (DMO) de -2,5 o inferiores el cuello femoral, con o sin evidencia de la fractura vertebral existente, o una puntuación T de -1.5 o menos, con evidencia radiológica por lo menos de dos fracturas vertebrales suaves o de una fractura vertebral moderada.			
Black DM, et al. <i>Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med. 2007 May 3;356(18):1809-22.</i>			

Se puede considerar por las evidencias indirectas y por los estudios directos con variables intermedias, que son clínicamente equivalentes.

Enfermedad de Paget

El EPAR de la EMEA¹⁰ se basa en 2 ensayos clínicos, el 2305 y el 2304, analizados y publicados conjuntamente:

Reid 2005¹¹. Comparación de una sola perfusión de ácido zoledrónico con risedronato en la enfermedad de Paget. N Eng J Med 2005;353:898-908

Se trata de dos ensayos idéntico que se anaalizan conjuntamente. Participaron 76 centros y 10 países. Estudio de NO INFERIORIDAD para la variable principal con un poder del 80% con un valor Delta del 16%.
Pacientes : 357 pacientes con enfermedad de Paget confirmados radiologicamente
Se excluyeron los que tenían niveles bajos de vitamina D, hiperparatiroidismo primario e insuficiencia renal (sólo se admitió los que tenían un aclaramiento de creatinina mayor de 30 mL/min.
Tratamientos :
Zoledronato: 5 mg intravenoso en 15 min ; dosis única
Risedronato: 30 mg/24h; durante 60 días
Todos los pacientes recibieron 1g de calcio y entre 400 y 1.000 UI de vitamina D diarias
Evaluación a los 6 meses
La variable principal « respuesta terapéutica » se definía como : normalización de los niveles de fosfatasa alcalina o reducción de al menos el 75% del exceso de fosfatasa alcalina.

Resultados eficacia

Variable evaluada en el estudio	Zoledrónico N (%) N=	Risedronato N (%) N=	RAR (IC 95%)	P	NNT (IC 95%)
Resultado principal					
Respuesta terapéutica (6 meses)	96.0%	74.3%	21.7(14,6 - 28.7)	<0.001	5 (4- 7)
Pacientes en los que se normaliza la fosfatasa alcalina (6 meses)	88.6%	57.9%	30.7 (22.1 - 39.3)	<0.001	4 (3-5)
Mediana de días de tratamiento hasta primera respuesta	64 días	89 días			

Resultados de seguridad

Hubo más efectos adversos relacionados con la administración en el zoledrónico IV: síndrome pseudogripal, pirexia y escalofríos.

Hubo más artralgias y dolor de espalda con risedronato

Validez y utilidad prácticas

- El principal problema es la dosis. Se ha ensayado una dosis de 5 mg fuera de toda lógica y de cualquier ensayo previo. En Paget las dosis ensayadas en los estudios fase II fueron muy pequeñas, de hasta 400 mcg. En otras indicaciones la dosis ensayada ha sido siempre la de 4 mg. Parece claro que ensayar la de 5 mg está en función de obtener una patente distinta dado el fin de la misma para la de 4 mg.
- El comparador es adecuado en cuanto se trata de un medicamento con indicación aprobada y cierto uso en nuestro medio. Sin embargo hubiera sido más adecuada una comparación con pamidronato. El hecho de que el diseño fuera de no inferioridad es porque los autores no esperaban obtener mayor eficacia. Así podrían argumentar igual eficacia pero mejor posología comparando con el bifosfonato oral y no con el IV.
- Se evalúan 688 pacientes pero sólo se randomizan 357, lo cual da idea de la rigurosidad de los criterios de selección y de lo poco que se pueden parecer la población ensayada con la población real, afectando a la validez externa. Nada se dice en el ensayo de las causas de esta gran diferencia. Probablemente fuera la insuficiencia renal una de ellas y de ahí la importancia que pueda tener ese factor en la selección de pacientes a tratamiento.
- En otras variables secundarias como la evaluación de dolor, no mostró diferencias estadísticamente significativas
- Se realizó una encuesta de calidad de vida. La valoración global entre ambos tratamientos no se presentó, sólo se encontraron diferencias significativas en la funcionalidad física y el estado de salud.
- No se realizaron estudios radiológicos comparativos que permitieran establecer diferencias clínicas, ni se evaluaron otras variables clínicas como la prevención de complicaciones, ya que la variable principal es subrogada.
- Los investigadores trabajan en Novartis o tienen acciones de la empresa.

Hosking et al¹² Estudio de extensión de los anteriores donde se incluía a los paciente que habían alcanzado respuesta terapéutica. No se les da ningún tratamiento, solo se les observa, haciendo un seguimiento cada 6 meses hasta que sus niveles de FA estén dentro del 20% de los valores basales. En el grupo del zoledrónico los niveles totales de FA permanecieron constantes durante 18 meses, mientras que en el de risedrónico se producían aumentos constantes. A los 24 meses, el 98% de los pacientes del grupo del zoledrónico mantenían su respuesta frente al 57% de los de risedrónico.

5.3 Revisiones sistemáticas publicadas y sus conclusiones

Osteoporosis postmenopáusica

Southern California Evidence-based Practice Center¹³. Su objetivo es comparar los beneficios de las actuales terapias en la reducción de fracturas, así como determinar el perfil de reacciones adversas de todas ellas. Para ello se seleccionaron de MEDLINE los artículos publicados entre 1996 y Noviembre de 2007. Para el análisis de eficacia solo se consideraron aquellos estudios que tenían como variable (principal y secundaria) riesgo de fracturas. Entre las conclusiones finales se sostiene, que la limitación principal de estos ensayos clínicos de evaluados, es la ausencia de un comparador adecuado ya que todos ellos emplean placebo

como comparador, por lo que es difícil establecer las ventajas de zoledrónico sobre el resto de alternativas mientras que los estudios que si emplean el comparador adecuado tienen en cuenta variables que no son clínicamente relevantes, como cambios en la DMO y evolución de los marcadores de resorción.

Ann Pharmacother¹⁴: Revisa la evidencia disponible sobre el uso de ácido zoledrónico de administración anual para el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica. Incluye 5 estudios controlados aleatorios. Concluye que ácido zoledrónico administrado anual es una opción terapéutica eficaz para las mujeres postmenopáusicas con osteoporosis. Sin embargo, la evaluación de su utilidad clínica está limitada por la falta de estudios comparativos con los bifosfonatos orales y que se necesitan estudios comparativos adicionales de ácido zoledrónico frente a bifosfonatos orales orientados específicamente a investigar las tasas y tipos de fracturas para determinar su lugar en la terapia de la osteoporosis posmenopáusica.

Annals of Internal Medicine¹⁵: Compara las ventajas para la reducción de la fractura y efectos adversos de varias terapias para la osteoporosis. Concluye que aunque la evidencia sugiera que muchos agentes son eficaces en la prevención de fracturas osteoporóticas, los datos son escasos para determinar la eficacia, o la seguridad relativa de estos agentes.

Journal of Internal Medicine¹⁶: el ácido zoledrónico es el primer fármaco intravenoso donde se ha encontrado eficacia documentada de reducción de fracturas vertebrales y no vertebrales, incluyendo las de cadera, sin embargo, es importante reconocer que se debe tener en cuenta su coste, la preferencia del facultativo y del paciente y las facilidades y necesidades para la administración intravenosa. Pese a todo es una opción en el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica.

Enfermedad de Paget

Lancet¹⁷: Los bifosfonatos se consideran primera línea de tratamiento. Los ensayos clínicos no han encontrado diferencias significativas entre los distintos bifosfonatos en el control del dolor, aunque un estudio con zoledrónico mostró que era ligeramente más efectivo (sin significación) en el control del dolor y en otros aspectos de la calidad de vida. Se desconocen las complicaciones a largo plazo con ácido zoledrónico.

La administración IV de bifosfonatos asegura el cumplimiento, aunque este método necesita de infraestructura y provoca un síndrome gripal en el 10-25% de los pacientes tratados. Los orales tienen la desventaja de la dosis diaria durante 2 meses y las precauciones gastrointestinales.

No hay evidencia de que puedan prevenir complicaciones.

Journal of Clinical Rheumatology¹⁸: La eficacia de los bifosfonatos orales está limitada por la tasa de respuesta subóptima, la falta de remisión sostenida y una alta incidencia de efectos gastrointestinales. El ácido zoledrónico intravenoso produce un inicio más rápido en el recambio óseo con una respuesta que se mantiene a los 24 meses y baja incidencia de efectos gastrointestinales.

5.4 Evaluación de fuentes secundarias

Canadian Expert Drug Advisory Comite (CEDAC)-Jun 2008¹⁹

Recomiendan que el ac zoledrónico no sea incluido. Debido a:

- Insuficiencia evidencia de que ofrezca ventajas terapéuticas sobre bifosfonatos orales, incluido el alendronato
- El coste -en Canada- es tres veces superior a alendronato.
- No ha demostrado ser más eficaz o seguro o que mejore la adherencia terapéutica en pacientes con intolerancia o imposibilidad de tomar bifosfonatos vía oral.

UK Medicines Information Service (NHS) marzo 2008²⁰: los ensayos principales no emplean el comparador adecuado y no existe evidencia de que el zoledrónico sea más efectivo que otro bifosfonato. Podría resultar una buena opción en el caso de pacientes que no toleran bifosfonatos orales o que tengan una especial contraindicación para usarlos. Además se afirma que sería necesario disponer de estudios que muestren seguridad a más largo plazo, así como datos de eficacia contundentes en grupos que población que pudieran ser más beneficiosos (ej: edad, puntuación T, prevención primaria o secundaria de fracturas...).

SIGN (NHS Scotland (Feb 2008)²¹

Se acepta de forma restringida para pacientes que no toleran o con imposibilidad de vía oral.

Regional Drug and Therapeutic Center, Newcastle. Nº 68 (Ene 2008)²² No evidencia de mayor eficacia. Valorar como opción en pacientes que no toleran o no pueden tomar bifosfonatos vía oral.

Prescribir (Agosto 2008)²³ Este fármaco no aporta novedad respecto a los bifosfonatos orales, en la prevención de fracturas.

DTB (Dic 2008)²⁴ Es una opción para pacientes que no pueden tomar fármacos orales. En ausencia de comparaciones directas, no se puede saber si tolerarían mejor y la adherencia al tratamiento mejoraría frente a otros fármacos usados en osteoporosis.

The Medical Letter²⁵, publica un informe en Noviembre 2007 que llega a conclusiones similares en cuanto a eficacia, pero además añade entre sus conclusiones que se desconoce el efecto a largo plazo de este régimen (zoledrónico 5 mg/12 meses) en cuanto a perfil de efectos adversos.

UpToDate. 2009²⁶ Alternativa para pacientes que no toleran los bifosfonatos orales o que tengan dificultad con los regímenes de dosificación, incluyendo la imposibilidad de mantenerse en posición erguida durante 30-60 minutos y/o tragar comprimidos.

Drugdex Micromedex 2008²⁷

Para osteoporosis, en profilaxis secundaria en pacientes con reciente fractura de cadera. y para osteoporosis posmenopáusica el zoledrónico tiene Grado de Recomendación, Clase IIb Nivel de Evidencia: B. Alendronato Sodico en Osteoporosis posmenopáusica. Grado de Recomendación: Clase IIa; Nivel de Evidencia: Adultos, A.

6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.

6.1. Descripción de los efectos adversos más significativos (por su frecuencia o gravedad)

En los estudios realizados hasta la comercialización, los efectos adversos más frecuentes son, mialgia, síntomas gripales, fiebre, dolor óseo y músculo-esquelético.

Los más graves: los aumentos de la creatinina serica se han asociado con insuficiencia renal manifestada como deterioro de la función renal; los síntomas asociados a la perfusión y la fibrilación auricular grave, que se presenta hasta 30 días después de la infusión; de forma poco frecuente, en pacientes con cáncer, se han descritos casos de osteonecrosis de la mandíbula. No hay que dejar de mencionar hipocalcemia y las reacciones locales en el sitio de perfusión.

6.2. Seguridad. Ensayos Clínicos comparativos.

La seguridad del zoledrónico se ha evaluado fundamentalmente en el transcurso de 3 ensayos clínicos^{4,5,6}

La mayoría de los resultados empleados para la evaluación de la seguridad procede del ensayo HORIZON-PFT⁴, que en su análisis de seguridad incluye 7714 pacientes que recibieron al menos una dosis de zoledrónico, el tiempo medio de exposición fue de 2-3 años comparado con placebo. Entre los efectos adversos registrados, presentaron diferencias significativas los siguientes: aumento de la creatinina sérica >0,5 mg/dL, pirexia, mialgias, síntomas pseudogripales, cefalea y síntomas postadministración tras la primera, segunda y 3 perfusión. Entre los efectos adversos más graves se encuentran eventos cardiovasculares como fibrilación auricular.

-Diseño: Ensayo fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, comparado con placebo.

La seguridad se evaluó mediante el registro de todos los eventos adversos y los eventos adversos graves y mediante exploración física, medición regular de las constantes vitales y controles regulares de los valores hematológicos, de bioquímica sanguínea y urinarios.

La creatinina sérica se evaluó en un subgrupo de 5.035 pacientes 9-11 días después de la perfusión.

Resultados de seguridad

Variable de seguridad evaluada en el estudio	Trat zoledronico N (nº3862)	Trat placebo N (nº 3852)	RAR (IC 95%) Diferencia Riesgo Absoluto *	P	NNH o NND (IC 95%)*
--	--------------------------------	-----------------------------	--	---	------------------------

-Cualquier evento adverso	95,5%	93,9%	1,6%	0,002	-
-Cualquier evento adverso grave	29,2%	30,1%	-0,9	0,40	-
-Muerte	3,4%	2,94%	0,46	0,27	-
-Síntomas postadministración más frecuentes (<3 días después de la perfusión):					
- Pirexia	16,1%	2,1%	14%	<0,001	7
- Mialgias	9,5%	1,7%	7,8%	<0,001	12
- Síntomas pseudogripales	7,8%	1,6%	6,2%	<0,001	16
- Cefalea	7,1%	2,3%	4,8%	<0,001	20
- Artralgias	6,3 %	2%	4,3%	<0,001	23
-Cualquier síntoma postadministración después de la 3ªinfusión.	2,8%	1,1%	1,7%	<0,001	58
-Fibrilación auricular (cualquier evento)	2,4%	1,9%	0,5%	0,12	-
-Fibrilación auricular grave:	1,3%	0,5%	0,8%	<0,001	125
-ACV grave	2,3%	2,3%	-	0,94	-
-Muerte por ACV	0,5%	0,3%	0,2%	0,15	-
-Infarto de miocardio	1%	1,2%	-0,2%	0,44	-
-Muerte por causa cardiovascular	1%	0,9%	-0,1%	0,55	-
Variable de seguridad evaluada en un subgrupo del estudio (n=5.035)*	Trat zoledrónico N (nº2.521)	Trat placebo N (nº 2.514)	RAR (IC 95%) Diferencia Riesgo Absoluto	P	NNH o NND (IC 95%)*
-Aumento de la creatinina sérica >0,5 mg/dL	1,2%	0,4%	0,8%	0,001	125
-Aclaramiento de creatinina calculado <30 mL/min	4,1%	0,9%	3,2%	0,69	NP

*El aumento se basó en determinaciones efectuadas mediante tiras reactivas antes de la perfusión de zoledrónico en comparación con las realizadas 9-11 días después de la perfusión.

En cuanto a la fibrilación auricular:

Comparación de fibrilación auricular entre los ensayos HORIZON PFT Y HORIZON RFT.				
	Fibrilación auricular	Zoledrónico	Placebo	p
HORIZON PFT ⁴	Incidencia	2.4%	1.9%	0.12
	Incidencia	1.3%	0.5%	<0.001
HORIZON RFT ⁵	Incidencia	2.8%	2.6%	0.79
	Incidencia	1.1%	1.3%	0.84

Para evaluar la seguridad renal en el estudio HORIZON-PFT, se midió la creatinina sérica en un subgrupo de 5.035 pacientes 9-11 días después de cada perfusión. Se definió un aumento significativo como cualquier aumento de más de 0,5 mg/dL de la creatinina sérica con respecto a la cifra basal antes de la primera perfusión. Entre 9 y 11 días después de la perfusión el 1,3 % de las pacientes del grupo tratado con ácido zoledrónico presentó un aumento de más de 0,5 mg/dL en la concentración sérica de creatinina, frente a un 0,4% de las pacientes del grupo placebo. No obstante estos cambios fueron transitorios; al cabo de 30 días, en más del 85% de las pacientes las concentraciones habían vuelto a situarse dentro de un margen de 0,5 mg/dL con respecto a los valores previos a la perfusión y en el resto habían retornado a dichos niveles en la siguiente revisión anual. Al cabo de tres años, no se observaron diferencias significativas entre los grupos en cuanto a las concentraciones de creatinina sérica ni al aclaramiento de creatinina.

En cuanto a la incidencia de muerte en ambos ensayos:

Comparación de muertes entre los ensayos HORIZON PFT Y HORIZON RFT.				
	Muerte	Zoledrónico	Placebo	p
HORIZON PFT ⁴	Incidencia	3.4%	2.9%	0.27
HORIZON RFT ⁵	Incidencia	9.6%	13.3%	0.01

El estudio de Mc Clung M et al⁶ muestra un perfil de efectos adversos similar para zoledrónico y alendronato.

Se desconoce el efecto que puede tener la administración de 5 mg de zoledrónico a largo plazo, ya que los estudios que disponemos tan sólo tienen seguimiento a 3 años. Existen publicaciones²⁸, en las que se pone en duda la seguridad de bifosfonatos a largo plazo,

sostienen que algunas de las fracturas espontáneas que se producen durante el tratamiento con alendronato, son debidas al propio efecto antirresortivo de los bifosfonatos que transforman el hueso en un "hueso adinámico". No obstante los efectos adversos acumulados del alendronato no tienen por que poder ser aplicados a zoledrónico ya que la pauta de administración es bien distinta: 1 vez al año.

La osteonecrosis mandibular es uno de los efectos adversos más importantes en pacientes oncológicos en tratamiento con zoledrónico². En el ensayo HORIZON-PFT se describieron 2 casos de osteonecrosis, uno en cada grupo de tratamiento que se resolvieron con tratamiento antibiótico y desbridamiento.

6.3. Fuentes secundarias sobre seguridad.

- Todas las revisiones analizadas en la evaluación¹⁸⁻²³ inciden en los mismos aspectos:
- Debe tenerse especial precaución en pacientes con alteraciones cardíacas, debido al aumento en la incidencia de fibrilación auricular en el estudio HORIZON-PFT⁴, a pesar de que el estudio posterior en pacientes con fractura de cadera⁵, el porcentaje fue de 1,1% en el grupo de zoledrónico frente a un 1,3% en el grupo placebo p=0,84.
 - No debe ser empleado en pacientes con aclaramientos de creatinina inferiores a 35 mL/min o pacientes con hipocalcemia.

-La revisión realizada por el Regional Drug and Therapeutics Centre¹⁸, sí hace especial hincapié en el hecho de que aunque la incidencia de osteonecrosis mandibular sea muy baja (1 caso en cada uno de los grupos de tratamiento en el estudio HORIZON-1) es importante descartar este efecto a más largo plazo ya que su incidencia en pacientes oncológicos es considerable.

-Se ha descrito un aumento de la incidencia de fibrilación auricular (FA) en pacientes que tomaban ácido alendronico oral o ácido zoledrónico intravenoso. Hasta octubre de 2007 la agencia reguladora de fármacos británica (MHRA)²⁹ había recibido 6 comunicaciones de sospecha de FA 3 ácido alendronico, 2 de etidronato y 1 de ácido ibandronico). No se sabe si esto será un efecto de clase, aunque la FDA está realizando una evaluación más profunda³⁰, en noviembre de 2008 la FDA emite otra nota³¹ donde indica que ha revisado los datos remitidos por los laboratorios, sobre 19867 pacientes tratados con bifosfonatos (alendronato, ibandronato, risedronato, zoledrónico) y 18358 tratados con placebo con seguimiento de 6 meses a 3 años. El RAR para Fibrilación Auricular varía entre 0 y 3 por 1000. Concluye que no hay una clara asociación entre la exposición a bifosfonatos y la aparición de FA grave y no grave. Tampoco con dosis y duración del tratamiento con bifosfonatos, pero que es consciente de los resultados contradictorios entre la literatura y otros estudios epidemiológicos y que está valorando realizar estudios epidemiológicos adicionales.

-En julio de 2008 la FDA ha emitido una alerta³² en relación con la aparición de dolor musculoesquelético severo, que a veces llega a ser incapacitante, y que es distinto del que aparece tras la administración intravenosa y que desaparece en unos días.

Recomienda a los profesionales el que consideren la relación entre la aparición del dolor y el uso de bifosfonato y valoren la suspensión temporal o permanente del fármaco.

-Se ha observado osteonecrosis mandibular en pacientes tratados con bifosfonatos. La mayoría de los informes se refieren a pacientes oncológicos, pero también algunos han sido observados en pacientes tratados de osteoporosis. La osteonecrosis mandibular se asocia generalmente con extracciones dentales y/o infecciones locales. También se consideran factores de riesgo el diagnóstico de cáncer, quimioterapia, radioterapia, corticoides y una higiene bucal pobre. Hasta octubre de 2007 la MHRA había recibido 16 notificaciones espontáneas en pacientes tratados con bifosfonatos para la osteoporosis (16 con ácido alendronico, 2 con risedronico, y 1 con ácido ibandronico). En noviembre de 2005 la AGEMED emitió una alerta³³ recomendando al iniciar tratamiento con bifosfonatos parenterales someterse a una revisión dental y evitar intervenciones dentales invasivas durante el tratamiento.

6.4. Precauciones de empleo en casos especiales

INSUFICIENCIA RENAL. Cuando se inicie un tratamiento con zoledronato en pacientes con mieloma múltiple o lesiones óseas metastásicas de tumores sólidos, se recomienda determinar

la creatinina sérica y el aclaramiento de creatinina. En el caso de pacientes con una insuficiencia renal leve o moderada (CLcr entre 30-60 mL/minuto) se recomienda realizar un reajuste posológico (Véase Posología), a la vez que se extremen las precauciones y se monitorice la funcionalidad renal. En pacientes con insuficiencia renal grave (CLcr inferior a 30 mL/minuto) no se ha estudiado la eficacia y seguridad del zoledronato, por lo que no se recomienda su uso.

INSUFICIENCIA CARDIACA. En aquellos pacientes con insuficiencia cardiaca e hipercalcemia asociada a tumores, tratados con infusiones de zoledronato, la administración de grandes volúmenes de líquidos puede empeorar la funcionalidad del corazón, provocando una insuficiencia ventricular izquierda. Se recomienda controlar el balance hídrico en estos pacientes.

Alteraciones sanguíneas como ANEMIA, LEUCOPENIA o TROMBOPENIA. El zoledronato puede producir una disminución de la producción de células sanguíneas, por lo que puede empeorar los cuadros en pacientes que ya los padezcan.

HIPOCALCEMIA. Debido a los rápidos efectos del zoledronato sobre la resorción ósea, puede dar lugar a una hipocalcemia, en ocasiones sintomática. Por lo tanto, nunca debe emplearse el ácido zoledrónico en pacientes con hipocalcemia sin antes haberla corregido.

Contraindicaciones

EMBARAZO: Categoría **C**. contraindicado

LACTANCIA: no se recomienda su uso en este periodo

NIÑOS: No se ha evaluado la seguridad y eficacia del zoledronato en pacientes menores de 18 años, por lo que **no se recomienda** el uso de este medicamento en este grupo de edad.

CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO PARA SER IMPLEMENTADAS POR LOS ESTADOS MIEMBROS (extracto Oct 2008)
Los Estados Miembros deben asegurar que el programa educativo implementado para la indicación autorizada del tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica, se extiende para los posibles prescriptores de la nueva indicación: tratamiento de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas y en hombres con riesgo elevado de fractura, incluido aquellos pacientes con una fractura de cadera por traumatismo de bajo impacto reciente.
La información para el médico debe contener los siguientes elementos básicos: -Necesidad de determinar la creatinina sérica antes del tratamiento con zoledrónico -Recomendación de no utilizar zoledrónico en pacientes con un aclaramiento de creatinina < 35 mL/min -Contraindicación durante el embarazo y en mujeres en periodo de lactancia debido a la posible teratogenicidad -Necesidad de asegurar la adecuada hidratación del paciente -Necesidad de administrar zoledrónico mediante perfusión lenta durante un periodo no inferior a 15 minutos -Régimen de una administración anual -Se recomienda un adecuado aporte de calcio y vitamina D asociado con la administración de zoledrónico -Necesidad de actividad física adecuada, no fumar y dieta saluda

6.5. Seguridad: prevención de errores de medicación en la selección e introducción de un nuevo fármaco

Debe tenerse en cuenta el riesgo de duplicidad terapéutica: Que los pacientes a los que se administra zoledrónico, no se les prescriba también a nivel ambulatorio otro bifosfonato oral.

7. AREA ECONÓMICA

7.1-Coste tratamiento / día y coste del tratamiento completo. Coste incremental. Comparación con la terapia de referencia o alternativa a dosis usuales.

Osteoporosis postmenopáusica:

Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s			
	medicamento		
	Zoledronico 5 mg/100 ml	Alendronato semanal 70 mg	Risedronato semanal 35 mg semanal
Precio unitario (PVL+IVA)*	369.6 €	22,07 €/4 comp	38.53 €/4 comp
Posología	Anual	Semanal	Semanal
Coste tratamiento completo o tratamiento/año	369.6 €	286,91 €	462.36 €
Costes asociados (Hospital de día)	154.54 € (86.73 € - 212.97 €)	-----	-----

Coste global o coste global tratamiento/año	524.14 €	286,91 €	462.36 €
Coste incremental teniendo en cuenta solo el precio del fármaco	82,69€	-----	170.64€/año
Coste incremental teniendo en cuenta el precio del fármaco + costes de hospital de día (diferencial) respecto a la terapia de referencia	237,23€/año	-----	170.64 €/año

*En las especialidades Alendronato semanal 70 mg (genérico más barato) y Risedronato semanal 35 mg (Actonel®) se han tenido en cuenta PVP + IVA (Prescripción en Atención Primaria).

Enfermedad de Paget

Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s			
	medicamento		
	Zoledrónico 5 mg	Pamidrónico*	Risedronato**
Precio unitario (PVL+IVA)	369,6 €	197,35 €	8,30 €
Posología	5mg dosis única	180-210 mg	30 mg/24h x 60 d.
Coste tratamiento año	369,6 €	592,05-1184,1 €	465,2-1395,6 €
Coste incremental	-----	- 225,75-814,8 €	-95,6-1026 €

*Se calcula el precio con la presentación incluida en guía de 90 mg, se puede repetir tratamiento a los 6 meses
**Se puede repetir tratamiento tras dos meses de descanso. Se considera PVP+IVA (prescripción en A.Primaria)

No se tienen en cuenta los costes asociados al Hospital de día que podrían ser entre 84-213 € para un año (datos del Informe GENESIS de Hospitales de Andalucía).

7.2.a-Coste Eficacia Incremental (CEI). Datos propios.

Osteoporosis postmenopáusica:

Los ensayos clínicos comparativos entre ácido zoledrónico y otros bifosfonatos solamente han valorado marcadores de recambio óseo, por lo que no se puede calcular el coste eficacia incremental directamente.

Enfermedad de Paget:

Coste Eficacia Incremental (CEI). Datos del ensayo de Reid 2005			
Variable	NNT (IC95%)	Coste incremental	Coste por paciente que consigue la variable
Respuesta terapéutica a 6 meses	5 (4-7)	-95,6-1026 €	- 478- 5130 €
Normalización de la fosfatasa alcalina	4 (3-5)	-95,6-1026 €	-382,4-4104 €

Interpretación:

Por cada paciente adicional que consiga una respuesta terapéutica se ahorran entre 478 y 5130 € euros

7.3. Estimación del número de pacientes/año candidatos al tratamiento en el hospital, coste estimado anual y unidades de eficacia anuales.

No se dispone de datos de número de pacientes tratados en nuestra Área con fármacos para el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica y enfermedad de Paget. Se estima que un 3% de pacientes con osteoporosis postmenopáusica serían candidatos a tratamiento con ácido zoledrónico (datos del Informe GENESIS del Hospital Son Dureta de Palma de Mallorca).

7.4.Estimación del impacto económico sobre la prescripción de Atención Primaria.

Se produciría un trasvase de costes de Atención Primaria a Especializada.

8.- AREA DE CONCLUSIONES.

8.1 Resumen de los aspectos más significativos y propuesta.

Osteoporosis postmenopáusica:

- El ácido zoledrónico ha demostrado ser más eficaz que placebo en la reducción de fracturas vertebrales, no vertebrales y de cadera que placebo.
- Comparado con otros bifosfonatos (alendronato oral) ha demostrado no inferioridad en cuanto DMO y otras variables subrogadas. Sin embargo, el ácido zoledrónico ha demostrado reducir más rápidamente que el alendronato los marcadores de resorción ósea, pero los niveles se igualan a los 6 meses y son significativamente peores a los 12 meses.
- Las comparaciones indirectas de las variables finales de los estudios frente a placebo y alendronato muestran resultados de eficacia que podrían considerarse similares. La eficacia parece disminuída en pacientes que han sido tratados previamente con bifosfonatos y en los de más de 75 años de edad.
- Debe tenerse presente la posible aparición de alteraciones renales, arritmias y osteonecrosis de mandíbula.
- El coste es algo superior al alendronato oral y supondría un elevado impacto en el Hospital.

Enfermedad de Paget:

- El tratamiento de elección en la Enfermedad de Paget ósea son los bifosfonatos, y dentro de estos los de nuevas generaciones son los más adecuados.
- El ácido zoledrónico ha demostrado una eficacia superior a risedrónico en la variable subrogada de normalización de FA o reducción en un 75% de esta. No hay diferencias estadísticamente significativas en la reducción del dolor ni en la valoración global de la calidad de vida. Está por demostrarla eficacia preventiva en variables finales de relevancia clínica, como la reducción del riesgo de fracturas y otras complicaciones.
- El coste es inferior al del ácido risedrónico.

8.2 Lugar en terapéutica. Condiciones de uso en el hospital. Aplicación de los datos y conclusiones al hospital.

La propuesta es incluir en la Guía Farmacoterapéutica del Hospital el ácido zoledrónico:

- Osteoporosis postmenopáusica en pacientes que no toleren o tengan contraindicados los bifosfonatos orales. Sería adecuado que el Servicio de Reumatología presentase un plan para comunicar al Médico de Familia, que el paciente está en tratamiento y no se duplique con un bifosfonato oral.
- Enfermedad de Paget: El Servicio de Reumatología deberá definir los candidatos a tratar según sintomatología, edad, niveles de FA y tipo de hueso afectado.

EVALUACIÓN: Conclusiones finales

Nota: cumplimentar después de finalizar el informe de evaluación

Fecha de evaluación por la CFyT: 15/04/2009

Fecha de notificación: 16/06/2009

“Decisión adoptada por la CFyT” : Incluir en la Guía Farmacoterapéutica

En caso de condiciones de uso o restricciones, indicar:

* Osteoporosis en mujeres postmenopáusicas con riesgo elevado de fracturas en pacientes que no toleren o tengan contraindicados los bifosfonatos orales. Sería adecuado que el Servicio de Reumatología presentase un plan para comunicar al Médico de Familia que el paciente está en tratamiento y no se duplique con un bifosfonato oral.

* Enfermedad de Paget. El Servicio de reumatología deberá definir los candidatos a tratar según sintomatología, edad, niveles de FA y tipo de hueso afectado.

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES DE LOS AUTORES/REVISORES DE LA EVALUACIÓN

Los autores/revisores de este informe, Ana Lozano Blázquez y Beatriz Mejuto Pérez del Molino declaran:

-No tener ningún contrato con las compañías farmacéuticas que tienen registrado el medicamento que se evalúa, ni tampoco con los laboratorios que compiten comercialmente con el mismo.

-No beneficiarse de ninguna beca o ayuda por parte de dichas compañías.

-No tener ninguna otra relación personal, comercial o profesional que pueda influir en la valoración objetiva y científica del medicamento

Nombre, fecha y firma:

-Hacer constar en caso de no cumplir alguno de estos requisitos anteriores

-Hacer constar si se participa como investigador en un ensayo clínico cuyo promotor es el laboratorio cuyo medicamento que se evalúa.

9.- BIBLIOGRAFÍA.

¹ AGEMED.Ficha técnica Aclasta® Disponible en: [Hhttp://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/aclasta/H-595-Pl-es.pdf](http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/aclasta/H-595-Pl-es.pdf)

² Reclast® Center for Drug Evaluation and Research. Approval package for application number 021817. 6/03/2008. Disponible en: [Hhttp://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm](http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm)

³ ACLASTA® European Public Assessment Report. Public Information: 03/10/07 Aclasta EMEA-H-C-595-II-10/14.; (Rev.4/08/2008), Disponible en: [Hhttp://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/aclasta/aclasta.htm](http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/aclasta/aclasta.htm)

⁴ Black DM, Delmas PD, Esatell R, Reid IR, Boonen S, Cauley JA et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2007;356(18):1809-1822.

⁵ Lyles KW, Clon-Emeric CS, Magaziner JS, Adachi JD, Pieper CF, Mautalen C et al. Zoledronic Acid in Reducing Clinical Fracture and Mortality after Hip Fracture. *New Engl J Med* 2007; 357: 1799-1809.

⁶ McClung M, Recker R, Miller P, Fiske D, Minkoff J, Kriegman A et al. Intravenous zoledronic acid 5 mg in the treatment of postmenopausal women with low bone density previously treated with alendronate. *Bone*. 2007;41(1):122-8.

⁷ Saag K, Lindsay R, Kriegman A, Beamer E, Zhou W. A single zoledronic acid infusion reduces bone resorption markers more rapidly than weekly oral alendronate in postmenopausal women with low bone mineral density. *Bone*. 2007; 40(5):1238-43

⁸ Boletín terapéutico Andaluz 2008; 24 (4)

⁹ Wells GA, Alendronato para la prevención primaria y secundaria de las fracturas osteoporóticas en mujeres postmenopáusicas. *The Cochrane Library*, 2008 Issue 2.

¹⁰ <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/aclasta/12501105en6.pdf>

¹¹ Reid IR, Miller P, Lyles K, Fraser W, Brown JP et al. Comparison of a single infusion of zoledronic acid with risedronate for paget's disease. *N Engl J Med* 2005;353:898-908.

¹² [H](#)Hosking DH, [H](#)Lyles KH, [H](#)Brown JPH, [H](#)Fraser WDH, [H](#)Miller PH, [H](#)Curiel MDH 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.

¹³ MacLean C, Newberry S, Maglione M, McMahon M, Ranganath V, Suttrop M et al. Systematic review: comparative effectiveness of treatments to prevent fractures in men and women with low bone density or osteoporosis. *Ann Intern Med* 2008; 148(3):197-213.

¹⁴ Woodis CB. Ácido zolendróico Intravenoso de Administración Anual para Osteoporosis Postmenopáusica. *Ann Pharmacother* 2008;42:1085-89

¹⁵ [H](#)MacLean C, [H](#)Newberry S, [H](#)Maglione M, [H](#)McMahon M, [H](#)Ranganath V, [H](#)Suttrop M et al. [H](#)Systematic review: comparative effectiveness of treatments to prevent fractures in men and women with low bone density or osteoporosis. *Ann Intern Med* 2008; 148(3):197-213.

¹⁶ Boonen S, Vanderschueren D, Venken K, Millisen K, Delforge M, Haentjens. Recent developments in the management of postmenopausal osteoporosis with bisphosphonates: Enhanced efficacy by enhanced compliance. *J Intern Med* 2008; 264: 315-32.

¹⁷ Ralston SH, Langston AL, Reid IR. Pathogenesis and management of Paget's disease of bone. *Lancet*. 2008; 372(9633):155-63.

¹⁸ Silverman SL. Paget disease of bone. Therapeutic options. *J Clin Rheumatol* 2008;14:299-305.

¹⁹ El Canadian Expert Drug Advisory Comité (CEDAC)-Jun 2008.

²⁰ Regional Drug and Therapeutics Centre. Zoledronic Acid for post-Menopausal Osteoporosis. *New Drug Eval* 2008; (86).

²¹ Scottish Medicines Consortium. zoledronic acid, 5mg solution for infusion (Aclasta®) N° (447/08) Novartis Pharmaceuticals UK Limited. NHS.11 February 2008.

²² Regional Drug and Therapeutic Center, Newcastle. N° 68 (Ene 2008).

-
- ²³ Zoledronic acid. Prescrire International. 2008; 17 (96):143.
- ²⁴ Zoledronic acid for osteoporosis. DTB 2008; 12:93-6.
- ²⁵ A Once-Yearly IV Bisphosphonate for Osteoporosis. Med Lett Drugs Ther 2007; 49(1273):89-90.
- ²⁶ UpToDate. Bisphosphonates in the management of osteoporosis in postmenopausal women, febrero 2009.
- ²⁷ Drugdex Editorial Staff. Drugdex Information System. Micromedex® Inc. Denver, Colorado. Drug Evaluation Monograph of Zoledronic, Noviembre 2008.
- ²⁸ [Hodvina CV, Zerwekh JE, Rao DS, Maalouf N, Gottschalk FA, Pak CY.](#) Severely suppressed bone turnover: a potential complication of alendronate therapy. J Clin Endocrinol Metabol 2005; 90(3); 1294-301
- ²⁹ Regional Drugs and Therapeutics Centre. Bisphosphonates for osteoporosis. Safer medication use nº2; jan 2008. [Hhttp://www.nyrdtc.nhs.uk/docs/smu/RDTC%20SMU%20Bis%20v1.pdf](http://www.nyrdtc.nhs.uk/docs/smu/RDTC%20SMU%20Bis%20v1.pdf)
- ³⁰ U.S. Food and Drug Administration. Early communication of an ongoing safety review: bisphosphonates. October 2007. [Hhttp://www.fda.gov/Cder/Drug/early_comm/bisphosphonates.htm](http://www.fda.gov/Cder/Drug/early_comm/bisphosphonates.htm)
- ³¹ Nota FDA [- [HUpdate to the October 1, 2007 Early Communication about the Ongoing Safety Review of Bisphosphonates](#) - FDA, November 12, 2008].
- ³² U.S. Food and Drug Administration. Information on: bisphosphonates. January 2008 [Hhttp://www.fda.gov/Cder/Drug/infopage/bisphosphonates/default.htm](http://www.fda.gov/Cder/Drug/infopage/bisphosphonates/default.htm)
- ³³ [Hhttp://www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/bisfosfonatos.htm](http://www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/bisfosfonatos.htm)