

Selecció de Bifosfonats: alendronat, etidronat, clodronat, pamidronat, risedronat, tiludronat i zoledronat ,

Informe d'avaluació per la Comissió Farmacoterapèutica de l'Hospital Universitari Vall d'hebron
Data 14/06/2007 Codi 11/07

1.- SOL·LICITUD I DADES DEL PROCÉS D'AVAUACIÓ

Facultatiu que efectua la sol·licitud: A petició CFT

Servei: HUVH

Justificació de la sol·licitud:

Data recepció de la sol·licitud: 12-06-2007

Autors: Joan Carles Juárez, Elena Florensa, Lourdes Girona Brumós

2.- ÀREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENT

Nom genèric: alendronat, etidronat clodronat, pamidronat, risedronat, tiludronat i zoledronat

Nom comercial: ®

Laboratori: Varis, zoledronic; Novartis

Grup terapèutic: Bifosfonats **Codi ATC:** M05BA

Via d'administració: oral /IV (paledronat i zoledronat)

Dispensació: Recepta mèdica i ús hospitalari el zoledronat

Via de registre: centralitzat (EMEA)

3.- ÀREA D' ACCIÓ FARMACOLÒGICA.

3.1 Mecanisme d'acció.

Els bifosfonats són anàlegs estructurals del pirofosfat (molècules que formen l'estructura mineral de l'os) que s'uneixen a la superfície òssia a llocs de remodelació activa i alteren l'activitat osteoclàstica. La diferència estructural en les cadenes laterals determina la seva potència, duració de l'acció, efectes adversos i altres paràmetres clínics. S'han descrit dos mecanismes moleculars responsables dels efectes dels bifosfonats sobre la funció osteoclàstica, essent el resultat en ambdós casos la disminució de la resorció òssia:

Els bifosfonats no nitrogenats (**etidronat, clodronat i tiludronat**) alteren la funció cel·lular per inhibició de la funció mitocondrial després de ser biotransformats en anàlegs ATP-bifosfonats, induint l'apoptosi osteoclàstica.

Els bifosfonats nitrogenats (**alendronat, risedronat, ibandronat i zoledronat**) són més potents i inhibeixen la farnesilpirofosfatasa i altres passos posteriors de la via intracel·lular del mevalonat. El resultat és una alteració en el procés de prenil·lació de proteïnes reguladores com Ras i Rho, el què inhibeix el reclutament o diferenciació dels precursors dels osteoclasts, inhibeix la funció de certs enzims intracel·lulars i, a llarg termini, indueix l'apoptosi dels osteoclasts.

3.2 Indicacions clíniques formalment aprovades, posologia i administració

Taula I

PRINCIPI ACTIU	INDICACIONS/DOSIS
zoledronat	<ul style="list-style-type: none"> - Malaltia òssia de Paget: PF 5mg en 100ml sol. aquosa (temps de perfusió no inferior a 15 min) - Prevenció d' esdeveniments relacionats amb l'esquelet en pacients amb processos malignes avançats amb afectació òssia. PF 4mg en 100ml de diluent, cada 3-4 setmanes. - Hipercalcèmia induïda per tumors. PF 4mg en 100ml de diluent, en perfusió única.
clodronat	<ul style="list-style-type: none"> - Hipercalcèmia induïda per tumors. I.V. (tractament inicial) 5mg/kg/24h, no superar 7 dies. Oral.(tractament de manteniment) 1600mg/24h. - Osteòlisi secundària a neoplàsies malignes I.V. (tractament inicial) 5mg/kg/24h, no superar 7 dies. Oral.(tractament de manteniment) 1600mg/24h.
ibandronat	<ul style="list-style-type: none"> - Osteoporosi postmenopàusica amb risc elevat de fractura. Oral. 2,5mg/24h (presa única) o 150mg1 cop al mes; I.V. 3mg cada 3 mesos. - Prevenció d'esdeveniments ossis en pacients amb càncer de mama i metàstasis òssies. Oral. 50mg/24h. PF 6 mg cada 3-4 setmanes. - Hipercalcèmia induïda per tumors. PF 2-6mg (segons grau d' hipercalcèmia) en perfusió única.
pamidronat	<ul style="list-style-type: none"> - Lesions osteolítiques en pacients amb metàstasi òssia associada a càncer de mama o mieloma múltiple en estadi III. PF 90mg/4 setmanes. - Hipercalcèmia induïda per tumors. PF 15-90mg (segons calcèmia inicial del pacient) en una única perfusió o en varies perfusions durant 2-4 dies consecutius. - Malaltia òssia de Paget refractària a altres tractaments. PF. dosi total: 180mg (30mg cada setmana o 60mg cada 2 setmanes).
alendronat	<ul style="list-style-type: none"> - Osteoporosi postmenopàusica. Oral. 10mg/24h. o 70mg 1 cop per setmana.
risedronat	<ul style="list-style-type: none"> - Osteoporosi postmenopàusica per reduir risc de fractures vertebrals. Oral. 5mg/24h o 35mg1 cop per setmana - Osteoporosi postmenopàusica establerta per reduir risc de fractures de maluc. Oral. 5mg/24h o 35mg/1 cop a la setmana. - Osteoporosi en homes amb elevat risc de fractures. Oral. 35mg 1 cop per setmana. - Prevenció d' osteoporosi en dones postmenopàusiques amb elevat risc d' osteoporosi. Oral. 5mg/24h. - Malaltia òssia de Paget. Oral. 30mg/24h durant 2 mesos.
tiludronat	<ul style="list-style-type: none"> - Malaltia òssia de Paget. Oral. 400mg/24h durant 12 setmanes, 6 mesos de descans
etidronat	<ul style="list-style-type: none"> - Osteoporosi postmenopàusica. Oral. 400mg/24h en cicles interromputs de 3 mesos. - Malaltia òssia de Paget. Oral. 5mg/kg/24h (no superar els 6 mesos de tractament) - Calcificacions. Prevenció i tractament de les ossificacions heterotòpiques degudes a: <ul style="list-style-type: none"> - Lesió de medul·la espinal. Oral. 20mg/kg/24h, durant 4 mesos màxim. - Reemplaçament quirúrgic del maluc. Oral.20mg/kg/24h durant 2 setmanes seguit de 10mg/kg/24h durant 10 setmanes

Taula II. Taula resum d'indicacions

INDICACIONS	Alendronat	Clodronat	Etidronat	Ibandronat	Pamidronat	Risedronat	Tiludronat	Zoledronat
Osteoporosi postmenopàusica	•		•	•		•		
Malaltia òssia de Paget			•		•	•	•	•
Hipercalcèmia induïda per tumors		•		•	•			•
Lesions osteolítiques en metàstasis òssies		•		•	•			•
Ossificacions heterotòpiques			•					

3.4 Farmacocinètica.

La farmacocinètica dels bifosfonats presenta una gran variabilitat intraindividual i interindividual. L'absorció intestinal és baixa (1-10% de la dosi administrada). En el cas dels bifosfonats més nous l'absorció és inferior a l'1%, però la seva potència és superior. L'aclariment plasmàtic és molt ràpid: es diposita als ossos (a punts de mineralització i sota els osteoclasts) un 20-80% del bifosfonat absorbit i la resta és excretat de forma inalterada per l'orina. La vida mitja a l'os és molt llarga i pot arribar, fins i tot, a anys. Aquest fet explica la seva acció a llarg termini.

Cap dels bifosfonats es metabolitza a l'organisme i no cal ajustar la dosi en cas d'insuficiència hepàtica. Tanmateix, s'excreten inalterats per l'orina, el que obliga a ajustar-la en cas d'insuficiència renal.

4.- DISCUSSIÓ

Els assaigs clínics controlats destinats a l'avaluació de l'eficàcia dels bifosfonats són escassos. Els resultats obtinguts demostren una major evidència en la reducció de la pèrdua òssia, però la magnitud de l'efecte (mesurada com el percentatge de canvi en la densitat mineral òssia (DMO) en un any és variable, trobant-se, en general, entre el -10% i el +19%. La correlació entre la DMO i el risc de fractures només ha estat establerta en l'osteoporosi postmenopàusica. A la GFT actualment disposem d'etidronat, zoledronat i pamidronat.

L'etidronat, presenta menor eficàcia antiresortiva i menys capacitat d'inducció de la mineralització i només ha presentat prevenció en les fractures vertebrals, però s'ha de destacar que és l'únic principi actiu amb la indicació d' ossificacions heterotòpiques, que es manifesta en pacients lesionats medul·lars.

El zoledronat en la presentació parenteral amb la indicació de malaltia de Paget es va avaluar un any enrere, mostrant eficàcia. Respecte als possibles dubtes de la seva seguretat en l'efecte advers d'osteonecrosis maxil·lar, recentment s'ha publicat l'estudi de Black et al sobre la utilització d'aquest fàrmac a la osteoporosi postmenopàusica amb una duració de tres anys i amb la mateixa pauta posològica que en la malaltia de Paget. La incidència d'efectes adversos va ser similar a la teràpia de control (alendronat oral i placebo), destacant alteracions de la funció renal i fibril·lació auricular. El pamidronat presenta les mateixes indicacions que zoledronat i es podria plantejar la substitució per zoledronat.

Actualment si es fa necessària la inclusió d'un altre bifosfonat oral, en aquest cas l'elecció estaria entre alendronat i risedronat. Es descarten el clodronat i tiludronat per les seves indicacions aprovades (taules I i II). L'ibandronat es discuteix a l'informe 12/07. L'alendronat té un efecte farmacològic perllongat: incrementa la DMO inclús després de diversos anys d'haver-lo utilitzat. Disminueix la incidència de fractures vertebrals, no vertebrals i de maluc a dones postmenopàusiques. També disminueix la incidència de fractures vertebrals en homes. És d'elecció, conjuntament amb el risedronat, en el tractament de l'osteoporosi induïda per glucocorticoides i possiblement és el fàrmac disponible amb el millor balanç risc/benefici en el

tractament de l'osteoporosi. El risedronat és ben tolerat i d'acció ràpida, amb bons resultats en la prevenció de fractures vertebrals i no vertebrals.

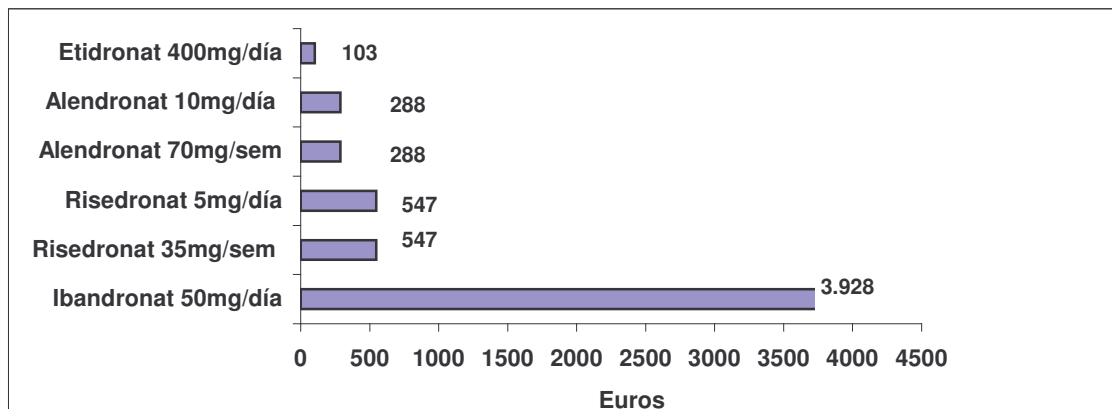
5. AVALUACIÓ DE LA SEGURETAT.

L'avaluació comparada entre els dos bifosfonats orals candidats a la inclusió a la GFT:

Alendronat	Risedronat
<p>Les reaccions adverses provocades per alendronat estan relacionades amb una administració deficient del fàrmac.</p> <p>Aquestes reaccions són semblants entre les presentacions d'administració diària i setmanal.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Freqüents (>1/100, <1/10): <ul style="list-style-type: none"> – Gastrointestinals: dolor abdominal, distensió abdominal, disfàgia, úlcera esofàgica, dispèpsia, flatulència, diarrea, restrenyiment. – Osteomusculars: dolor articular. – Neurològiques: cefalea. • Poc freqüents (>1/1000, <1/100): reaccions d'hipersensibilitat, nàusees, vòmits, gastritis, esofagitis, erosions esofàgiques, melena. 	<p>Les reaccions adverses provocades pel risedronat són, generalment, lleus i no es requereix suspendre el tractament.</p> <p>Aquestes reaccions són semblants entre les presentacions d'administració diària i setmanal.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Freqüents (>1/100, <1/10): <ul style="list-style-type: none"> – Gastrointestinals: dolor abdominal, dispèpsia, nàusees, restrenyiment, diarrea. – Osteomusculars: dolor articular. – Neurològiques: cefalea. • Poc freqüents (>1/1000, <1/100): esofagitis, úlcera esofàgica, gastritis, disfàgia, duodenitis, glositis, estenosi esofàgica.

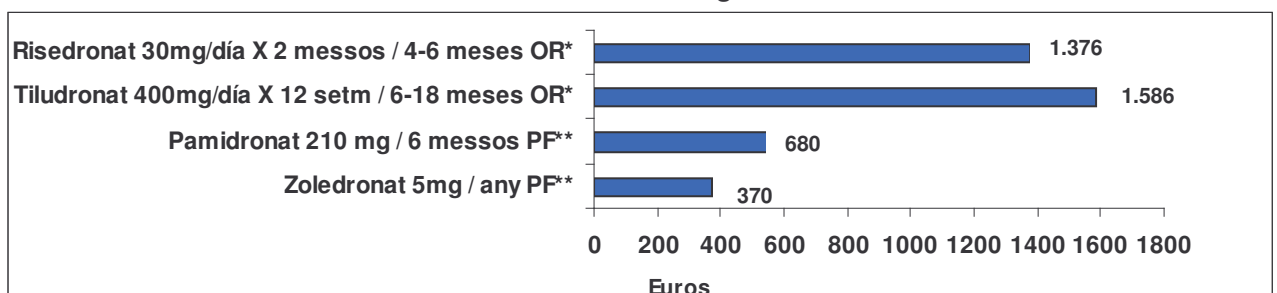
6. AREA ECONÒMICA

Cost d'adquisició dels bifosfonats emprats en la prevenció i tractament de l'osteoporosi



Pel càlcul dels costos s'ha considerat el PVP (IVA inclòs) i una durada de tractament de 365 dies, o de 52 setmanes. La dosi de l'etidronat és 400mg/dia durant 14 dies cada trimestre durant dos anys

Cost anual dels bifosfonats utilitzats en la malaltia de Paget



* Medicament d'ús ambulatori, ** medicament d'ús hospitalari

Pel càlcul dels costos s'ha considerat el PVP (IVA inclòs)

No s'ha inclòs el cost d'administració que afavoriria la utilització de zoledrònic en front del pamidronat, amb una perfusió de 15 min, front a la de pamidronato, 4 cada 6 meses

7.- AREA DE CONCLUSIONES.

7.1 Lloc en terapèutica. Condicions d'utilització a l'hospital. Aplicacions de les dades i conclusions a l'hospital.

Mantenir a la GFT l'etidronat i zoledronat, amb l'ampliació d'aquest últim a la presentació indicada per la malaltia de Paget. Avaluar la possibilitat d'incloure l'ibandronat en substitució del zoledronat associada al possible estalvi de l'hospital de dia a oncologia (veure conclusió informe 12/07). Incloure l'alendronat que sembla presentar una millor relació risc/benefici i està autoritzat per la FDA pel tractament de l'osteoporosi masculina. En quant a la presentació de l'alendronat, (diària o setmanal), la majoria dels pacients ingressats tenen prescrita la presentació setmanal i, considerant també que l'administració del medicament comporta certa complexitat i incomoditat per al pacient, podria ser d'interès la inclusió d'aquesta presentació setmanal respecte la presentació d'administració diària.

8.- BIBLIOGRAFÍA.

- 1-Gutiérrez-Polo R. Osteoporosis inducida por glucocorticoides. An Sist Sanit Navar. 2003;26(Supl. 3):63-80.
- 2-Grupo MBE Galicia. Osteoporosis. Guías Clínicas 2003;3(24). Disponible a internet: http://www.fisterra.com/mbe/mbe_temas/revClinica/grupoMBEGalicia.htm (consultat el 8/07/07).
- 3-Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: 2001 update. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. Arthritis Rheum 2001 Jul;44(7):1496-503.
- 4-Reszka A. Mecanismo de acción de los bifosfonatos. Osteoporosis, prevención y tratamiento. Capítulo 33:175-181. Disponible a internet: <http://departamentos.unican.es/med&psi/MI/Capitulo%2033.pdf> (consultat 20/3/06)
- 5-Fitxa tècnica Fosamax[®], 2007.
- 6-Fitxa tècnica Fosamax Semanal[®], 2007.
- 7-Fitxa tècnica Actonel[®], 2007.
- 8-Fitxa tècnica Actonel Semanal[®], 2007.
- 9-Fitxa tècnica Difosfen[®], 2007.
- 10-Fitxa tècnica Bonafos[®], 2007.
- 11-Fitxa tècnica Skelid[®], 2007.
- 12-Fitxa tècnica Aredia[®], 2007.
- 13-Fitxa tècnica Zometa[®], 2007.
- 14-Fitxa tècnica Bondronat[®], 2007.
- 15-Homik et al. Bifosfonatos para el tratamiento de la osteoporosis inducida por corticoides (Revisió Cochrane traduïda). La Biblioteca Cochrane Plus 2005, número 2. Disponible a: <http://www.update-software.com> (consultat 8/3/06).
- 16-Sanfélix J et al. Osteoporosis. Actualización en el enfoque terapéutico en Atención Primaria. Revista Valenciana de Medicina de Familia, número 15:37-43.
- 17-Alendronate (Drug Evaluation Monograph). A: Drugdex Information System. Micromedex Inc. Englewood, Colorado: Editorial Staff, 2004. Vol. 120.
- 18-Risedronate (Drug Evaluation Monograph). A: Drugdex Information System. Micromedex Inc. Englewood, Colorado: Editorial Staff, 2004. Vol. 120.
- 19- Black et al. Once-yearly Zoledronic Acid for treatment of postmenopausal Osteoporosis. N Engl J Med 2007; 1809-