

Ácido Zoledrónico

Tratamiento de la enfermedad de Paget

Informe para la Comisión Farmacoterapéutica del Hospital Universitario Vall d'hebron
09/06/2006 Código 08/06

1.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN

Facultativo que efectúa la solicitud: XXXX

Servicio: Reumatología

Justificación de la solicitud: Tratamiento de la enfermedad ósea de Paget, por su mejor perfil de eficacia, seguridad y rapidez en el inicio de acción. Mantiene remisiones durante periodos prolongados, sin necesidad de repetir tratamientos frecuentemente. Administración única en una perfusión de 15 minutos.

Autores: Juan Carlos Juárez y Lourdes Girona Brumós

Fecha recepción de la solicitud: 03/04/2006

2.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO

Nombre genérico: Ácido Zoledrónico

Nombre comercial: Aclasta ®

Laboratorio: Novartis

Grupo terapéutico: Bifosfonato **Código ATC:** M05BA

Vía de administración: Perfusión Intravenosa

Tipo de dispensación: Receta médica. Uso hospitalario

Vía de registro: Centralizado EMEA.

Tabla I

Presentación y precio			
Forma farmacéutica y dosis	Envases por unidades	Código nacional	Coste por unidad PVL
Aclasta ® Vial de 5 mg de ácido zoledrónico monohidrato / 100 ml.	1 vial	6512128	369,70 €

3.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.

3.1 Mecanismo de acción.

El ácido zoledrónico es un bifosfonato nitrogenado que inhibe la resorción ósea mediada por los osteoclastos. La absorción del fármaco por parte de estas células, genera la inhibición de la enzima *farnesil pirofosfato sintetasa*, necesaria para la actividad biológica de los osteoclastos. Destaca por que en su estructura química presenta un anillo heterocíclico imidazólico con 2 átomos de nitrógeno, que potencia la acción antiresortiva ósea frente a otros bifosfonatos.

3.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación

EMEA (15/04/2005): Tratamiento de la enfermedad de Paget del hueso.

FDA: Tratamiento de la enfermedad de Paget del hueso.

3.3 Posología, forma de preparación y administración.

Dosificación: Adultos: 5 mg de ácido zoledrónico en dosis única. Se administra como perfusión intravenosa, no inferior a 15 minutos. I

Características de conservación: La especialidad farmacéutica presenta una estabilidad de 30 meses. El vial una vez abierto presenta una estabilidad de 24 h entre 2°C y -8°C.

3.4 Farmacocinética.

Por vía intravenosa, el ácido zoledrónico presenta grandes variabilidades farmacocinéticas interindividuales, independientes de la dosis, al contrario que otros bifosfonatos. Después de iniciar la perfusión, las concentraciones plasmáticas aumentan rápidamente, alcanzando el pico de concentración al final de la perfusión.

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 experimenta metabolismo.

Eliminación: El ácido zoledrónico 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 del fármaco, 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: El zoledrónico se elimina inalterado por orina, por lo que en el caso de una insuficiencia renal se puede producir una acumulación del medicamento.

3.5 Características comparadas con otros medicamentos con la misma indicación disponibles en el Hospital.

Se incluyen bifosfonatos orales de 2ª generación, los cuales se han mostrado más eficaces que el etidronato en la reducción de las concentraciones plasmáticas de fosfatasa alcalina (FA).

Tabla II

Características comparadas con otros medicamentos similares				
Nombre	Alendrónico *	Pamidrónico	Risedrónico **	Tiludrónico
Presentación	Comprimidos 10 mg	Inyectable: 15, 30, 60, 90 mg	Comprimidos 30 mg	Comprimidos 200 mg
Posología	40 mg/24h durante 3-6 meses	180-210 mg/ 6 meses	30 mg/24h x 2 meses cada 4-6 meses	400 mg/24 x 12 semanas cada 6 meses
Características diferenciales	Alendrónico, risedrónico y tiludrónico se administran por vía oral. Pamidrónico y el ácido zoledrónico son bifosfonatos de administración intravenosa. El ácido zoledrónico se administra en una perfusión de 15 minutos cada seis meses. El pamidrónico requiere de perfusiones y ciclos más largos ¹ .			

* El alendrónico carece de indicación en enfermedad de Paget

**La administración semanal no tiene indicación en enfermedad de Paget.

4.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.

4.1 Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

EMEA:

- 002: Fase II, doble ciego, randomizado, en 176 pacientes, escalado de dosis.
- 001: Fase I, abierto en 16 voluntarios sanos.
- **2305:** Fase III, doble ciego, randomizado en 178 pacientes, seis meses de duración con control activo. Compara 5 mg de ácido zoledrónico en dosis única vs. 30 mg risedrónico/24h durante 2 meses
- **2304:** Fase III, doble ciego, randomizado en 171 pacientes, seis meses de duración con control activo. Compara 5 mg de ácido zoledrónico en dosis única vs. 30 mg risedrónico/24h durante 2 meses

¹ La dosis total de pamidronato recomendada para un período de tratamiento es de 180-210 mg. Se puede administrar tanto en 6 unidades de dosis de 30 mg una vez a la semana (dosis total de 180 mg) como en 3 unidades de dosis de 60 mg cada 2 semanas. Se recomienda en este caso iniciar el tratamiento con una dosis inicial de 30 mg (dosis total 210 mg). Este régimen, omitiendo la dosis inicial, puede repetirse después de 6 meses, hasta alcanzar la remisión de la enfermedad o cuando se produzca una recaída.

4.2. Resultados de los ensayos clínicos

Estudios Previos:

El ensayos 001 y 002 muestran pocos datos de interés. Se utilizan dosis diversas para poder utilizarlas en ensayos posteriores, considerando como idónea la de 5 mg.

Estudios considerados clínicamente relevantes por la EMEA:

Los estudios 2305 y 2304 son de no inferioridad, denominados también como HORIZON

Tabla III

1- Referencia: Reid IR, Miller P, Lyles K. Comparison of a Single Infusion of Zoledronic Acid with Risedronate for Paget's Disease. <i>N Engl J Med</i> 2005; 353: 898-908.			
Se incluyen dos estudios multicéntricos en fase III, paralelos, doble ciego, aleatorizados, analizados conjuntamente.			
Nº de pacientes: Ambos estudios incluidos en una sola publicación incluyen 357 pacientes			
Randomización: doble ciego aleatorizado. Pacientes aleatorizados; Grupo I: 5 mg de ácido zoledrónico durante 15 minutos y después un placebo por vía oral, Grupo II: Infusión de SSF durante 15 minutos, seguido de 30 mg de risedrónico por día durante 60 días. Todos los pacientes fueron tratados con calcio y preparados multivitamínicos que incluían la vitamina D.			
Criterios de inclusión: Pacientes mayores de 30 años diagnosticados radiológicamente de enfermedad de Paget. Todos los pacientes a excepción de 4, presentaban concentraciones plasmáticas de FA más de 2 veces superiores al límite normal.			
Criterios de exclusión: Concentraciones séricas de 25-hidroxivitamina D inferiores a 15 ng/ ml, hiperparatiroidismo primario, enfermedad hepática o renal, uveitis, iritis, trastornos digestivos altos, nefropatía diabética, retinopatía y utilización de tratamiento frente a la enfermedad de Paget durante los 180 días anteriores.			
Resultados			
Variables evaluadas en el estudio (a los 6 meses de tratamiento)	Grupo I (Zoledrónico) n=176 (% Pacientes)	Grupo II (Risedrónico) n=171 (%Pacientes)	RAR; NNT; IC 95 % (p)
Resultado principal			
1- Normalización o reducción de un 75% del exceso de las Cp de FA (Valores de referencia 71-110 U/l en pacientes sanos)	96	74	22; 5; (4-8) (p<0.0001)
2- Normalización de las Cp de la FA	89	57,6	31;4; (3-6) (p<0.0001)
Resultados secundarios			
1-tiempo hasta la primera respuesta terapéutica (días)	62,7 (2305) 62,7(2304)	108,2 (2305) 103,1 (2304)	P<0.0001

Concentración plasmática: Cp. FA: fosfatasa alcalina

Otras variables secundarias evaluadas como la evaluación del dolor, no mostró diferencias estadísticamente significativas, entre ambos tratamientos, aunque ambos disminuyeron el dolor respecto a la puntuación basal.

Se utilizó una encuesta de calidad de vida valorada con el cuestionario SF-36 (evalúa diversos aspectos: general, mental, funcionalidad y papel físico y emocional, dolor y vitalidad) . La valoración global entre ambos tratamientos no se presentó, sólo se encontraron diferencias estadísticamente significativas frente a risedrónico en la funcionalidad física y estado de salud

Comentarios del estudio:

La muestra de pacientes utilizada parece adecuada en el número, aunque solo incluye pacientes con un grado medio o moderado de enfermedad de Paget. La normalización de la FA hasta un 89% de los pacientes tratados con ácido zoledrónico es muy superior a la que produce el risedrónico. Cabe destacar que no hubo diferencias en las escalas de dolor evaluadas entre los dos grupos tratados. Como se puede comprobar, el estudio no compara con pamidronato.

No se realizaron estudios radiológicos comparativos entre ambos grupos que permitieran establecer diferencias clínicas. Tampoco se evaluaron otras variables clínicas (prevención de complicaciones: reducción del riesgo de fracturas y otras). El objetivo principal debería ser suprimir los síntomas y prevenir las complicaciones de la patología osteolíticas. La EMEA indica que sería deseable tener datos de la evolución.

No hay experiencia a largo plazo, en una administración repetida del ácido zoledrónico.

4.3 Evaluación de fuentes secundarias

Una revisión realizada por *Prescrire* indica que a pesar de los mejores resultados en la disminución de la FA respecto a risedrónico, el ácido zoledrónico no aporta ninguna ventaja en lo que se refiere a la sintomatología clínica de la enfermedad. Recomienda de primera elección el tiludrónico y cuando es necesario un tratamiento parenteral, el pamidrónico. Comenta la posibilidad de emplear esquemas simplificados de 90 mg cada 6 meses de este fármaco, a pesar de que es una pauta no aprobada por la EMEA, aunque si la tiene aprobada la FDA.

5. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.

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

Los síntomas gripales, dolor de cabeza y fatiga se producen frecuentemente durante los 3 primeros días de la administración del ácido zoledrónico, resolviéndose la mayoría a los 4 días del comienzo del síntoma. Los efectos adversos con el risedrónico comienzan más tarde. En la Tabla IV se muestran los efectos adversos más frecuentes de ambos fármacos durante los estudios en fase III.

Tabla IV.

Resultados de seguridad en los estudios en Fase III		
Efectos adversos	Ácido Zoledrónico, 5 mg n(%)	Risedrónico n(%)
Pac. Estudiados	177 (100)	172 (100)
Pac con EA	92 (52.0)	43(25.0)
- Síntomas gripales	16 (9,0)	9 (5,2)
- Pirexia	13 (7,3)	1 (0,6)
- Rigidez	13 (7,3)	1 (0,6)
- Dolor de Cabeza	12 (6,8)	6 (3,5)
- Mialgia	11 (6,2)	6 (3,5)
- Náuseas	10 (5,6)	3 (1,7)
- Dolor óseo	9 (5,1)	2 (1,2)
- Fatiga	9 (5,1)	3 (1,7)
- Artralgia	7 (4,0)	3 (1,7)
- Letargia	7 (4,0)	1 (0,6)
- Gripe	6 (3,4)	0 (0,0)
- Dolor	6 (3,4)	4 (2,3)
- Hipocalcemia	5 (2,8)	1 (0,6)

Pac: pacientes, EA: efectos adversos

Los efectos adversos serios fueron similares en ambos grupos: 9 pacientes en zoledrónico (3 casos de posible atribución al fármaco: artritis, accidente vascular cerebral y astenia) y 11 en risedrónico (2 casos de posible atribución: disfagia e hipocalcemia)

Otros efectos adversos:

- *Efectos adversos renales:* se comunicaron 2 casos en los tratados con ácido zoledrónico. Un paciente presentó un incremento de las concentraciones plasmáticas de creatinina y la otra retención urinaria.

- *Efectos adversos en el tracto gastrointestinal superior:* No hubieron diferencias entre ambos grupos: 18,6% en el grupo tratado con ácido zoledrónico vs 16,3% en el tratado con risedrónico.
- *Hipocalcemia:* Se notificó hipocalcemia clínicamente significativa en 8 de 177 pacientes pertenecientes a los estudios en fase III en el grupo tratado con ácido zoledrónico. La clínicamente relevante sólo se mostró en dos pacientes.
- *Efectos adversos muy graves:* En el estudio 2305, dos meses después de la administración del ácido zoledrónico se notificó un caso de accidente vascular cerebral (probable asociación con el fármaco). En el estudio 002, se notificó un caso de alteración del ECG relacionado con el ácido zoledrónico.

En cuanto a la *Osteonecrosis de la región maxilofacial*, que se manifestado en pacientes oncológicos tratados con pamidrónico y ácido zoledrónico, no se ha notificado, hasta el momento, en el caso de su utilización en la enfermedad de Paget.

5.2. Precauciones de empleo en casos especiales

Está contraindicada su administración en pacientes con hipersensibilidad a bisfosfonatos, pacientes con hipocalcemia y durante el embarazo o la lactancia. Entre sus precauciones destacan: no se recomienda administrar a pacientes con Clcr < 30 ml/min, los pacientes deben hidratarse previamente -especialmente si reciben diuréticos- con especial precaución si reciben otros fármacos potencialmente nefrotóxicos (ejemplo: aminoglicósidos o diuréticos del asa). Debido al mecanismo de acción, en ocasiones produce hipocalcemia incluso sintomática que habitualmente es máxima en los primeros 10 días de la infusión de ácido zoledrónico.

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

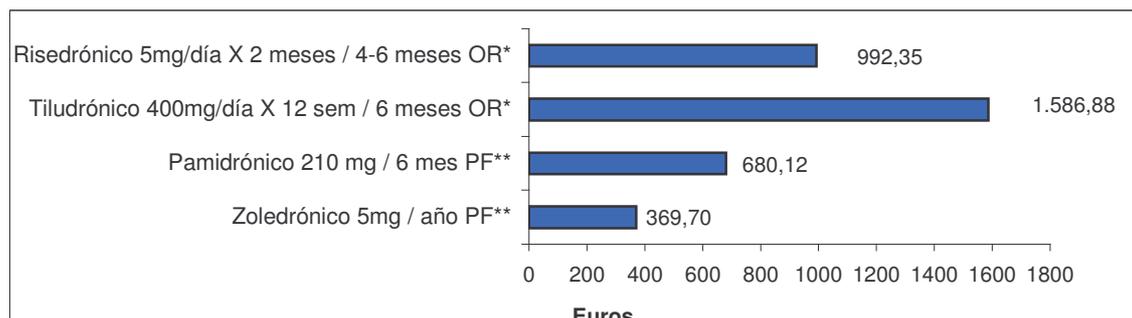
Paradójicamente, no se puede utilizar la especialidad Zometa® (ácido zoledrónico 4 mg), debido a que las indicaciones en la ficha técnica no incluyen la enfermedad de Paget, para la que sólo se ha aceptado la dosis de 5 mg.

6. AREA ECONÓMICA

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

El tratamiento de la enfermedad de Paget no es habitualmente hospitalario, ya que se utiliza como primera línea los bisfosfonatos por vía oral para lo cual no se precisa hospitalización. El pamidrónico, incluido en la GFT sería el único bisfosfonatos intravenoso de referencia.

Coste anual de los bifosfonatos utilizados en la enfermedad de Paget



* Medicamento de uso ambulatorio, ** medicamento de uso hospitalario

Para el cálculo de los costes se ha considerado el PVL ó el PVP (IVA incluido)
No se ha incluido el coste de administración que favorecería la utilización de zoledrónico con una perfusión de 15 min al año, frente a la de pamidrónico, 4 perfusiones de 2 horas cada 6 meses

6.2. Coste Eficacia Incremental (CEI). Estudios publicados.

Coste Eficacia Incremental (CEI)

Referencia	Variable evaluada	Coste del tratamiento anual	NNT (IC 95%)	Coste incremental (A-B)
<i>Reid IR et al N Engl J Med 2005; 353: 898-908.</i>	Conseguir un paciente más respondedor a los 6 meses	A = 369,70 € B = 992,35 €	5	- 622,65 €
	Conseguir un paciente con normalización de la FA a los 6 meses		4	

A= Zoledrónico, B= Risedrónico

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

No se indica el número de pacientes candidatos.

7.- AREA DE CONCLUSIONES.

7.1 Resumen de los aspectos más significativos y propuesta.

El ácido zoledrónico ha demostrado una eficacia superior a risedrónico en la variable bioquímica de pacientes respondedores entendidos como aquellos que normalizan la FA o reducen un 75% del exceso de su valor basal a los 6 meses (NNT=5). También consiguen una mayor eficacia en la normalización de la FA a los 6 meses de tratamiento (NNT=4). No hay diferencias estadísticamente significativas con risedrónico en la reducción del dolor ni en la valoración "global" de la calidad de vida. Según la evaluación de *Prescrire*, está por demostrar la eficacia preventiva en variables finales de relevancia clínica, como reducción del riesgo de fracturas u otras complicaciones, si bien este hecho parece común a todos los bisfosfonatos.

Los efectos secundarios con ácido zoledrónico son significativamente más frecuentes, durante los 3 primeros días tras el tratamiento, con respecto a risedrónico. Especialmente por lo que se refiere a síntomas gripales, pirexia y náuseas. El porcentaje de pacientes con efectos secundarios a los 6 meses es similar en ambos grupos. Sin embargo parece más marcada la posibilidad de producir daño renal e hipocalcemia con zoledrónico (especialmente en los primeros 10 días tras el tratamiento). Con el ácido zoledrónico se evitan los inconvenientes de la administración oral de bisfosfonatos, que debe ser en ayunas, paciente erguido 30 minutos, con el riesgo de esofagitis.

No hay estudios que comparen este fármaco con el pamidrónico. El ácido zoledrónico presentaría como ventaja una administración en perfusión mucho más corta que el pamidrónico (15 minutos vs 2-4h respectivamente).

Considerando que:

1º Los bisfosfonatos orales constituyen la primera alternativa de tratamiento.

2º El ácido zoledrónico no ha mostrado beneficios clínicos importantes hasta el momento y sólo se ha comparado con bisfosfonatos orales.

3º Se dispone de ácido pamidrónico para administrar en perfusión intravenosa que se podría utilizar en las formas severas de la enfermedad de Paget, aunque presenta como desventaja un mayor coste y duración de tratamiento más prolongada, requiriendo mayores recursos del hospital de día.

4º En la propuesta presentada por el Servicio de Reumatología, no se describe la población de pacientes candidatos a tratar con el fármaco propuesto

De forma provisional y debido a la comodidad de su administración, consideramos que podría aceptarse la inclusión en la GFT condicionado a un protocolo de utilización. La falta de experiencia en su utilización en dosis múltiples recomienda revisar los resultados obtenidos y reconsiderar en un año su inclusión o exclusión definitiva en la GFT.

7.2 Indicaciones y servicios aprobados.

El servicio de reumatología debería establecer un protocolo de utilización del mismo. Proponiendo su uso en pacientes con enfermedad de Paget sintomática, o los asintomáticos con afectación de huesos largos (fémur, tibia o húmero sobre todo con lesiones líticas), columna vertebral o estenosis de canal vertebral, previo a cirugía electiva de huesos afectados y pacientes jóvenes con complicaciones o pacientes con recaída a los tratamientos con bisfosfonatos orales.

8.- BIBLIOGRAFÍA.

1. Ficha técnica Aclasta® (Lab Novartis) actualizada en 15-04-2005.
2. Catálogo de Especialidades farmacéuticas. Consejo General de Colegios de farmacéuticos 2006
3. Committee for Medicinal Medical Products. European Public Assessment Report (EPAR). Aclasta® EMEA/H/C/595. European Medicines Agency <http://www.emea.eu.int> (acceso 13 de agosto de 2006)
4. Reid IR, Miller P, Lyles K, Fraser W, Brown JP et al. Comparison of a single infusion of zoledronic acid with risedronate for pagets disease. N Engl J Med 2005;353:898-908.
5. Guía Clínica de la enfermedad de Paget. Fistera www.fiesterra.es. Consultado 12 de agosto de 2006
6. Kotowicz MA. Paget disease of bone: diagnosis and indications for treatment. Aust Fam Physician 2004;33:127-131.
7. Selby PL, Davie MWJ, Ralston SH, Stone MD. Guidelines on the management of pagets disease of bone. Bone 2002;31:10-19
8. Anónimo. Acide Zolédronique. Maladie de Pager: pas mieux que l'acide pamidronique. Prescrire 2006; 272: 329-33