

ÁCIDO ZOLEDRÓNICO

Tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica

(Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica del Hospital Son LLàtzer)
Fecha 08/12/2008

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

Fármaco: Ácido Zoledrónico (Aclasta) ®

Indicación clínica solicitada: Osteoporosis en mujeres postmenopáusicas con riesgo elevado de fractura **y que no toleren o no cumplan el tratamiento con los bifosfonatos orales.**

Autores / Revisores: El informe esta basado principalmente en los elaborados por: Hospital Comarcal de Inca y el Hospital Don Dureta.

Revisado por Dra. Beatriz Calderón

Declaración Conflicto de Intereses de los autores: El autor /revisor declara no tener ningún conflicto de intereses.

2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN:

Facultativo que efectuó la solicitud: Dra. Inmaculada Ros Vilamajó

Servicio: Reumatología

Fecha recepción de la solicitud: 1/8/08

Petición a título: Consensuada con el Servicio

3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO.

Nombre genérico: Ácido Zoledrónico

Nombre comercial: Aclasta® 5 mg solución para perfusión

Laboratorio: Novartis Farmacéutica S.A.

Grupo terapéutico. Bifosfonatos. Código ATC: M05BA

Vía de administración: Intravenosa

Tipo de dispensación: Uso Hospitalario

Vía de registro: procedimiento centralizado

Presentaciones y precio			
Forma farmacéutica y dosis	Envase de x unidades	Código	Coste por unidad PVL con IVA
Viales 5 mg frasco 100 mL	1	656512.8	369,7

4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA

[Error! No se encuentra el origen de la referencia.]

4.1 Mecanismo de acción.¹

El ácido zoledrónico pertenece a la clase de los bifosfonatos 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 bifosfonatos 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 bifosfonatos, se localiza preferentemente en los lugares de resorción ósea. La diana molecular principal del ácido zoledrónico en el osteoblasto 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

AEMPS y EMEA²:

Tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas 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.

FDA³:

- Tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas.

- Tratamiento de la enfermedad ósea de Paget

4.3 Posología, forma de preparación y administración.

La dosis recomendada para el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica es una **perfusión intravenosa única de 5 mg administrada una vez al año.**

Forma de administración:

Zoledrónico (5 mg en 100 ml de solución para perfusión lista para uso) se administra mediante un sistema de perfusión con toma de aire y a una velocidad de perfusión 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.

Se recomienda un adecuado aporte de calcio y vitamina D asociado con la administración.

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.

-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

Los pacientes para los que se solicita el medicamento son habitualmente atendidos en Hospital de día, o a nivel ambulatorio.

Los medicamentos y/o pautas se está tratando actualmente la indicación propuestas son: Alendronato, Risedronato, ibandronato, Ranelato de estroncio, raloxifeno, teriparatida, PTH
Los sombreados en la tabla son los bifosfonatos que actualmente tenemos disponibles en la GFT

Características comparadas con otros medicamentos similares						
Nombre	Acido Zoledrónico	Acido Zoledrónico	Ibandronato	Acido Alendrónico	Alendronato + Colecalciferol	Risedronato
Presentación	Aclasta	Zometa	Bondronat <i>Bonviva(no GFT)</i>	Fosamax	Fosavance	Actonel
Posología	IV 5 mg/ 100 ml anual	IV 4 mg para adm IV en 50 ml	Oral 50 mg/ Oral 150 mg/mensual o IV 3 mg /3meses	Oral 10mg/día o 70mg/sem(<i>pre sentación no em GFT</i>)	Oral 70 mg + 70 mc/sem	Oral 5 mg/día o 35 mg/semana
Características diferenciales	Dosis endovenosa única anual. Indicación osteoporosis	Indicación en hipercalcemia inducida por tumor (HIT) y otras	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			

Por vía parenteral en el Hospital se dispone Acido Zoledrónico de 4 mg aprobado para osteoporosis secundaria metástasis óseas.

Por vía oral se dispone de preparados de administración diaria, como el Ibandronato para el tratamiento de hipercalcemia inducida por tumores con o sin metástasis, y prevención de acontecimientos óseos en pacientes con CA mama y metástasis óseas). Y el alendronato que se considera uno de los bifosfonatos de referencia con el risedronato por haber demostrado eficacia en variables finales de fracturas no vertebrales (cadera).

5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.

5.1 Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

Se dispone de un EC pivotal frente a placebo y tres EC posteriores.

- Dennis M. Black, Pierre D. Delmas, Richard Eastell, Ian R. Reid, et al. Once-Yearly Zoledronic Acid for Treatment of Postmenopausal Osteoporosis. The New England Journal of Medicine. 2007(356); 18: 1809-22.

- Saag Kenneth et al. Una sola perfusión de ácido zoledrónico reduce los marcadores de resorción ósea más rápidamente que alendronato oral semanal en mujeres postmenopáusicas con densidad ósea baja. Bone. 2007 (40); 5:1238-43.

- Kenneth W Lyles, Cathleen S Colón-Emeric, Jay S Magaziner, Jonathan D Adachi, et al. Zoledronic Acid and Clinical Fractures and Mortality after Hip Fracture. The New England Journal of Medicine. 2007(357);18:1799-809.

- Michael McClung, 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.

5.2. Resultado de los ensayos clínicos

VARIABLES DE EFICACIA UTILIZADAS EN LOS ENSAYOS CLÍNICOS

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 subrogada⁴. 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 •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		
Medida de la densidad mineral ósea		
Densidad mineral ósea (DMO): cantidad de mineral óseo contenido en un cierto volumen de hueso. Pero no hace referencia a la "calidad" del hueso •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 La DMO se mide por unidades T score: Según la definición de la OMS, 1994		
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)	Situación normal Osteopenia Osteoporosis densitométrica Osteoporosis establecida	> - 1 DE < -1DE y > -2,5 DE = -2,5 DE = -2,5 DE + fractura por fragilidad

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.

RESULTADO DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS FRENTE PLACEBO:

Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, et al. Once-Yearly Zoledronic Acid for Treatment of Postmenopausal Osteoporosis. The New England Journal of Medicine. 2007(356); 18: 1809-22. ⁵				
N° pacientes: 7.736. Diseño: multinacional, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo . Tratamiento grupo activo: ácido zoledrónico 5 mg una vez al año durante tres años Tratamiento del grupo control: placebo. Criterios de inclusión: mujeres de 65-89 años de edad con: una puntuación T de la DMO (Densidad mineral ósea) en el cuello femoral = -1,5 y al menos dos fracturas vertebrales leves o una moderada existente; o bien una puntuación T de la DMO en el cuello femoral = -2,5 con o sin evidencia de fracturas vertebrales existentes. El 15% había recibido tratamiento previo con bifosfonatos. Criterios de exclusión: aclaramiento de creatinina < 30 mL/min., uso previo de hormona Paratiroidea o fluoruro sódico, uso de esteroides anabolizantes u hormona de crecimiento en los 6 meses previos, uso de corticoides sistémicos orales o intravenosos en los 12 meses previos o cualquier uso previo de estroncio. Variables principales: Los criterios principales de valoración fueron nueva fractura vertebral (en las pacientes no tratadas con medicación concomitante contra la osteoporosis) y fractura de cadera (en todas las pacientes). Los criterios secundarios de valoración fueron la densidad mineral ósea, los marcadores de recambio óseo y los resultados en cuanto a seguridad. El tratamiento concomitante para la osteoporosis incluyó: calcitonina, raloxifeno, tamoxifeno, Terapia hormonal sustitutiva, tibolona; pero se excluyeron otros bisfosfonatos. Todas las mujeres recibieron 1.000-1.500 mg de calcio elemental, más 400-1.200 UI de suplementos de vitamina D por día.				
Variables principales	Zoledrónico 5mg/año (n=3875)	Placebo (n=3861)	RAR IC95%	NNT IC95%
Al menos una fractura vertebral nueva 1 año	1.5 %	3.7 %	2.2 % (1.4 a 3.1)	45
Al menos una fractura vertebral nueva 2 años	2.2 %	7.7%	5.5 % (4.4 a 6.6)	18
Al menos una fractura vertebral nueva 3 años	3.3 %	10.9%	7.6 % (6.3 a 9.0)	13 (11-16)
Fracturas de cadera a 3 años	1.4 %	2.5 %	1.1 % (0.5 a 1.7)	91
Variables secundarias				
Cualquier fractura clínica (1)	8,4 %	12,8 %	4,4 %	23

Fractura vertebral clínica (2)	0,5 %	2,6 %	2,1 %	48
Fractura no vertebral (1)	8,0 %	10,7 %	2,7 %	37
(1) Excluyendo dedo de mano, dedo de pie y fracturas faciales				
(2) Incluyendo fracturas vertebrales torácicas y lumbares clínicas				
(3) 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)				

Las **reducciones en fracturas vertebrales durante los tres años** fueron consistentes y significativamente superiores con zoledrónico que con placebo (RAR del 7,6%), independientemente de la edad, región geográfica, raza, índice de masa corporal basal, número de fracturas vertebrales basales, puntuación T de DMO en el cuello femoral o uso previo de bisfosfonatos.

Efecto sobre fracturas de cadera: zoledrónico demostró una reducción absoluta del 1,1% a lo largo de los 3 años. La incidencia de fracturas de cadera fue de 1,44% para los pacientes tratados con zoledrónico comparado al 2,49% para los pacientes tratados con placebo. Esta reducción se produjo en el grupo que previamente no había sido tratado con bifosfonatos.

Resultados por subgrupos:

Resultados					
Resultados por subgrupos	Ácido zoledrónico 5mg (N=3875)	Placebo (N=3861)	RAR (IC 95%) *	p	NNT (IC 95%)*
<i>Fractura de cadera en pacientes previamente tratados con bifosfonatos. (14% de pacientes)</i>	2.38%	1.58%	-0.8%	Ns	No apropiado
<i>Fractura de cadera en pacientes no tratados previamente con bifosfonatos. (86% de pacientes)</i>	1.25%	2.66%	-1.41%	S	71

Limitaciones del ensayo:

- Estudio realizado frente a placebo a pesar de existir tratamientos eficaces y ampliamente utilizados.
- Solo el 15% de los pacientes había recibido tratamiento previo con bisfosfonatos orales. Para el subgrupo que usaron bifosfonatos antes de entrar en el ensayo, el riesgo para la fractura de cadera se vio incrementado. No se ha establecido si esto ocurrió o no por azar

Kenneth W Lyles, Cathleen S Colón-Emeric, Jay S Magaziner, Jonathan D Adachi, et al. Zoledronic Acid and Clinical Fractures and Mortality after Hip Fracture. The New England Journal of Medicine. 2007(357); 18:1799-809.⁶

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 bisfosfonatos orales.

Criterios de exclusión: hipersensibilidad a bisfosfonatos, 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.

Variables a 24 semanas	Zoledrónico	Placebo	RAR	NNT
-------------------------------	--------------------	----------------	------------	------------

	5mg/año			
Cualquier fractura	8,6 %	13,9 %	5,3 %	19
Fractura no vertebral	7,6 %	10,9 %	3,3 %	30
Cadera	2,0%	3,5 %	1,5 %	----
Vertebral	1,7 %	3,8%	2,1 %	48
Muerte	9,6%	13,3 %	3,7 %	27

Los resultados muestran una superioridad del ácido zoledrónico 5 mg administrado cada 12 meses frente a placebo en pacientes con fracturas o cirugía previa de cadera en cuanto a la reducción de la frecuencia de nuevas fracturas (excepto cadera) o de muerte por cualquier causa.

Limitaciones:

Se compara con placebo

Pacientes de edad inferior a la población general en las que son más frecuentes las fracturas de cadera por fragilidad. (ver criterios de inclusión: mayores de 50 años; en el estudio HORIZON eran mujeres mayores de 65 años).

Resultado de los ensayos clínicos FRENTE OTROS BIFOSFONATOS:

Saag Kenneth et al. Una sola perfusión de ácido zoledrónico reduce los marcadores de resorción ósea más rápidamente que alendronato oral semanal en mujeres postmenopáusicas con densidad ósea baja. Bone. 2007 (40); 5: 1238-43.⁷

Nº pacientes: 128 pacientes.

Diseño: multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y con doble placebo.

Tratamiento grupo activo: ácido zoledrónico 5 mg una sola perfusión intravenosa (ZOL)

Tratamiento del grupo control: alendronato oral semanal a dosis de 70 mg (ALN)

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

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

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

Tipo de análisis: Por intención de tratar,

Pérdidas: 6 (8.7%) de grupo ZOL y 5 (8.5%) del grupo ALN.

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

Otras variables: cambios en otros marcadores del recambio óseo: telopéptido β (β -CTX), fosfatasa alcalina específica ósea (BSAP); preferencias de los pacientes y acontecimientos adversos.

Variable principal	Acido Zoledrónico 5mg (n=69)	Alendronato oral 70 mg por semana (n=59)	p
Reducción de la concentración urinaria de NTX en la semana 1	30,9	9,3	<0,0001

El tratamiento con ácido zoledrónico 5 mg produjo una reducción significativamente superior de las concentraciones de NTX en orina en la semana 1, lo cual sugiere un inicio de acción más rápido que el de ALN 70 mg. Además, se observaron reducciones superiores de NTX en orina en el grupo ZOL 5 mg en comparación con el grupo de ALN 70 mg, durante todo el periodo de estudio de 24 semanas, con unas concentraciones que se mantenían en valores premenopáusicos desde la semana 12 hasta el final del estudio.

Limitaciones del ensayo:

- Aunque el comparador elegido es correcto, las variables evaluadas son subrogadas.

Michael McClung 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: 122-8.⁸

Nº pacientes: 225 pacientes.
Diseño: multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, **de no inferioridad** con doble placebo.
Tratamiento grupo activo: ácido zoledrónico 5 mg una sola perfusión intravenosa.
Tratamiento del 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 vitamina D por día.
Criterios de inclusión: mujeres postmenopáusicas 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 raneolato de estroncio, fluoruro sódico u hormona paratiroidea; calcio sérico > 2.75 mmol/L o < 2 mmol/L; fosfatasa alcalina > 1.5 ULN, anomalías esofágicas.
Tipo de análisis: ITT e ITT-m (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)
Pérdidas: 9 pacientes.
Variable principal: reducción de la DMO lumbar (L1-L4) a los 12 meses.
Otras variables: cambios en otros marcadores del recambio óseo.

Variable principal	Acido zoledrónico 5mg (n=113)	Alendronato oral 70 mg/semana (n=112)	Diferencia de medias	IC95%
% cambio de la DMO a los 12 meses (ITT)	0,167 (±0,258)	0,813 (±0,283)	-0,646	-1,4 a +0,108
% cambio de la DMO a los 12 meses (ITT-m)	0,120 (±0,273)	0,828 (±0,288)	-0,708	-1,491 a +0,075
Variables secundarias	Acido zoledrónico 5mg (n=113)	Alendronato oral 70 mg/semana (n=112)	p a los 12 meses	
Marcadores de resorción ósea a 12 meses				
Cambios del NTX a los 12 meses después de la basal	+16%	-3%	<0,05 ZOL vs ALN <0,05 ZOL vs basal	
Cambio de beta-CTX	+15%	-18%	<0,05 ZOL vs ALN <0,05 ZOL vs basal <0,05 ALN vs basal	
Marcadores de formación ósea				
Cambios en la BSAP	+15%	-1%	<0,05 ZOL vs ALN <0,05 ZOL vs basal	
Cambio PINP	+39%	-14%	<0,05 ZOL vs ALN <0,05 ZOL vs basal <0,05 ALN vs basal	

NTX: Telepéptido N-terminal de colágeno tipo I.
 Beta-CTX: Telepéptido C-terminal de colágeno tipo I.
 BSAP: Fosfatasa alcalina específica ósea.
 PINP: Propéptido N-terminal de colágeno tipo I.

Conclusiones de los autores: Es posible el cambio de alendronato oral a zoledrónico iv manteniendo los efectos terapéuticos durante al menos 12 meses. La infusión anual es preferida por los pacientes y asegura la adherencia durante 12 meses.

Limitaciones del estudio:

- Se evalúan variables subrogadas.

5.2. c 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 Cochrane ⁹ (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 posmenopáusicas (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 con clínicamente equivalentes.

Las revisiones y evaluaciones realizadas por diferentes autores e instituciones, concluyen que los datos son escasos para determinar la eficacia, o la seguridad comparativa de estos agentes y se asume su equivalencia, al menos entre los que han demostrado datos de eficacia en variables clínicas relevantes y se considera que no hay datos para concluir en la superioridad de Zoledronato sobre los bifosfonatos de referencia. Ver comentarios en los siguientes apartados 5.3 y 5.4

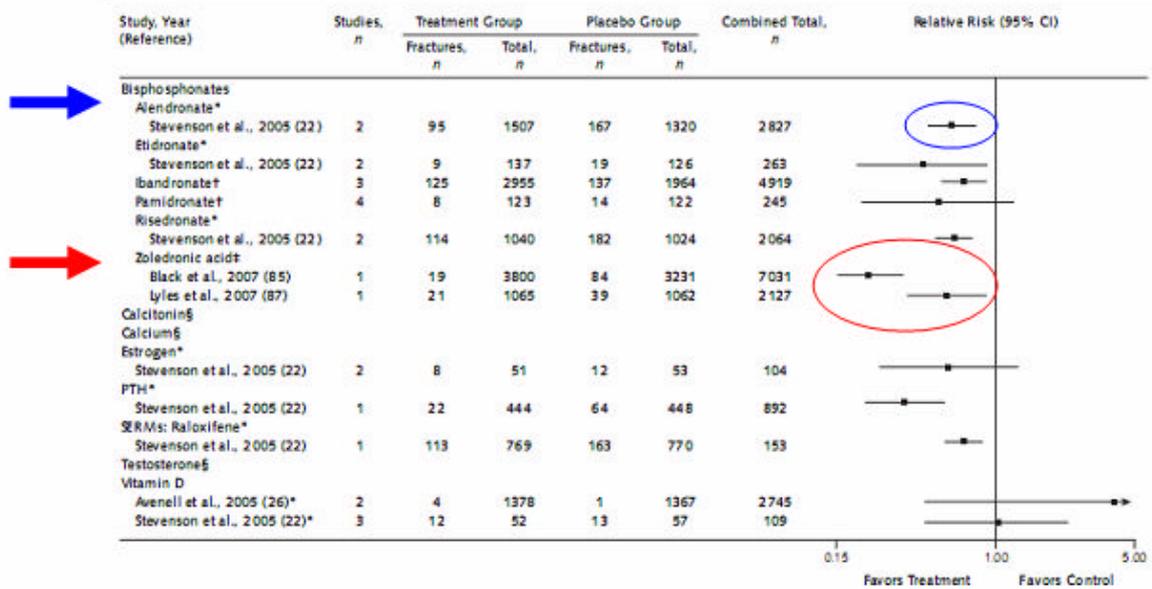
5.3 Revisiones sistemáticas publicadas y sus conclusiones

Catherine MacLean, et al. *Comparative Effectiveness of Treatments to Prevent Fractures in Men and Women with Low Bone Density or Osteoporosis. Annals of Internal Medicine. 2008. 148 (3): 197-213.*¹⁰

Revisión reciente en la que se compara la eficacia de los diferentes tratamientos para prevenir fracturas en pacientes con baja densidad ósea u osteoporosis.

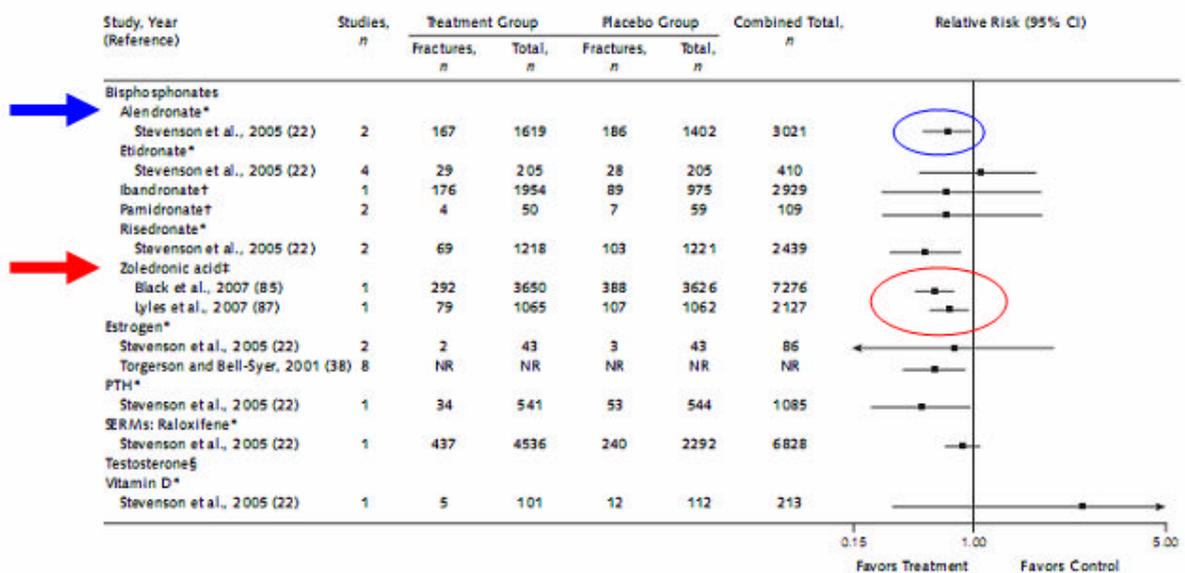
Conclusiones de los autores: Los datos son insuficientes para determinar la eficacia relativa o seguridad de estos agentes.

Figure 2. Risk for vertebral fractures relative to placebo for participants who are at high risk for fracture, by agent.



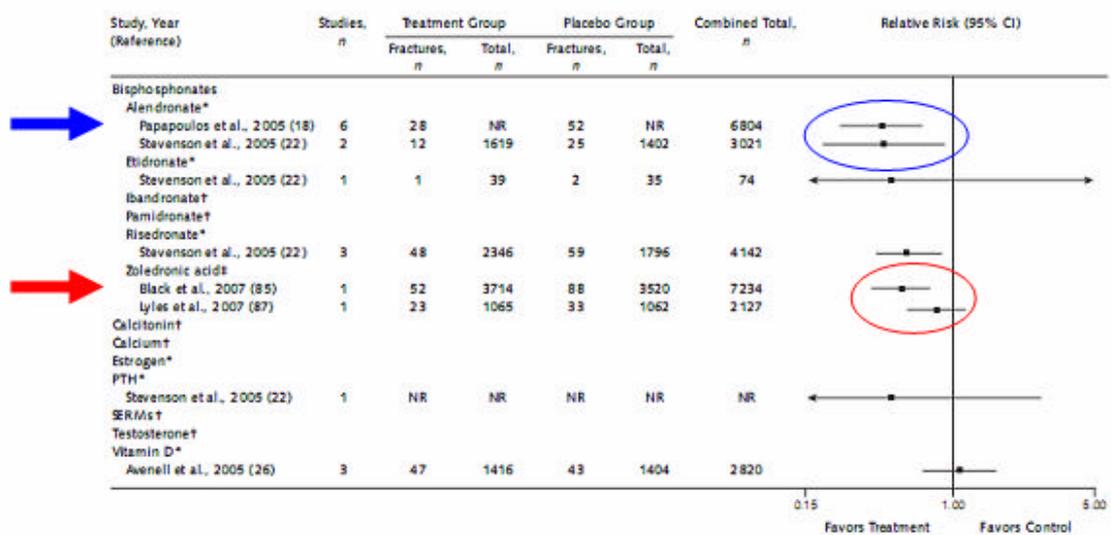
PTH = parathyroid hormone; SERM = selective estrogen receptor modulator. *Pooled risk estimate from cited meta-analysis or systematic review. †Pooled risk estimate calculated by authors; restricted to studies with >12 months of follow-up. ‡Risk estimate calculated from cited individual studies. §Insufficient data to calculate risk.

Figure 3. Risk for nonvertebral fractures relative to placebo for participants who are at high risk for fracture, by agent.



NR = not reported; PTH = parathyroid hormone; SERM = selective estrogen receptor modulator. *Pooled risk estimate from cited meta-analysis or systematic review. †Pooled risk estimate calculated by authors; restricted to studies with >12 months of follow-up. ‡Risk estimate calculated from cited individual studies. §Insufficient data to calculate risk.

Figure 4. Risk for hip fractures relative to placebo for participants who are at high risk for fracture, by agent.



NR = not reported; PTH = parathyroid hormone; SERM = selective estrogen receptor modulator. *Pooled risk estimate from cited meta-analysis or systematic review. †Insufficient data to calculate risk. ‡Risk estimate calculated from cited individual studies.

NICE (Oct 2008). Alendronate, etidronate, risedronate, raloxifene and strontium ranelate for the primary prevention of osteoporotic fragility fractures in postmenopausal women NICE technology appraisal guidance 160¹¹

Cita otros bifosfonatos pero no Zoledrónico. Las principales recomendaciones son:

Alendronate is recommended as a possible treatment for preventing bone fractures in postmenopausal women who have had a fracture and have had osteoporosis diagnosed.

If a woman can't take alendronate, risedronate and etidronate are recommended under certain circumstances as possible alternative treatments to prevent further fractures.

If a woman can't take alendronate or either risedronate or etidronate, then strontium ranelate and raloxifene are recommended under certain circumstances as possible alternative treatments to prevent further fractures.

If a woman can't take alendronate, or either risedronate or etidronate, or strontium ranelate, teriparatide is recommended under certain circumstances as a possible alternative treatment to prevent further fractures.

Teriparatide is also recommended as a possible alternative treatment for a woman who has another fracture when she has been taking alendronate, risedronate or etidronate for 1 year (and her bone density has fallen).

5.4 Evaluación de fuentes secundarias

NHS. Marzo 2008. (Reino Unido) ¹²

El sistema británico de Salud recomienda el uso de zoledrónico intravenoso en pacientes en los que las opciones de tratamiento oral estuvieran contraindicadas, no fueran toleradas o cuando la adherencia al tratamiento oral fuera pobre.

Prescrire Internacional. 2008. (Francia) ¹³

En la práctica, el balance riesgo/beneficio del ácido zoledrónico en la prevención de fracturas en mujeres postmenopáusicas no parece ser mejor que el de otros bisfosfonatos.

Micromedex. 2008. ¹⁴

Ácido zoledrónico en osteoporosis postmenopáusica: grado de recomendación IIb, grado de evidencia B.

Alendronato en osteoporosis postmenopáusica: grado de recomendación IIa, grado de evidencia A.

5.5 Evaluaciones de medicamentos publicados por hospitales

Hospital Son Dureta¹⁵:

Conclusiones: Aprobar su inclusión de forma muy selectiva, *solo para tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas con riesgo elevado de fractura, en el caso de que los pacientes no toleren o tengan contraindicados los bifosfonatos orales.*

Considerar establecer un protocolo de tratamiento con criterios de uso restringido para la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas con el objeto de evitar la variabilidad en el uso de fármacos, las duplicidades y el cumplimiento del tratamiento.

Además sería adecuado que el servicio de reumatología presentase un plan para comunicar al médico de familia, que el paciente está en tratamiento y que no se lo duplique con un bisfosfonato oral. Coordinación con Guía Farmacoterapéutica Interniveles de IB (GFIB). Comunicar decisión para se considere en la GFIB. Asegurar la comunicación con AP, para evitar duplicidades terapéuticas

Hospital Comarcal Inca¹⁶:

Hay dudas para recomendar su prescripción sistemática en esta patología ya que el balance riesgo/beneficio del ácido zoledrónico en la prevención de fracturas en mujeres postmenopáusicas no parece ser mejor que el de otros bisfosfonatos. Se debería recomendar al Servicio de Traumatología establecer un protocolo interniveles para el tratamiento de esta patología con bisfosfonatos, con el fin de detectar los pacientes candidatos al tratamiento con ácido zoledrónico i.v. y evitar duplicidades terapéuticas con bifosfonatos orales e intravenoso. Propone incluir en la guía farmacoterapéutica del hospital ácido zoledrónico en perfusión intravenosa para el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica en pacientes que no hayan tolerado el tratamiento con bifosfonatos orales.

Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Septiembre 2008, ÁCIDO ZOLEDRÓNICO, Osteoporosis

Conclusiones: el balance riesgo/beneficio del ácido zoledrónico en la prevención de fracturas en mujeres posmenopáusicas no parece ser mejor que el de otros bisfosfonatos, se debería recomendar al Servicio de Reumatología establecer una **guía interniveles**, que establezca claramente las condiciones y datos clínicos que deberían reunir las pacientes. Al ser un equivalente de los bisfosfonatos orales en cuanto a eficacia e **inferior en seguridad y con un coste mayor**, solo debería ser considerado para mujeres que no toleren o estén contraindicados los bisfosfonatos orales como el ácido zoledrónico.¹⁷

Hospital Vall d'Hebron, Àcid Zoledrònic, Tractament de l'osteoporosi postmenopàusica. 09/2008

Conclusión: el estudio HORIZON aporta la evidencia suficiente para recomendar el uso del Ácido Zoledrónico en la osteoporosis posmenopáusica. No lo recomienda para el tratamiento sistemático, debido a arritmias, osteonecrosis mandibular y aumento de creatinina, recomienda seleccionar la población a tratar, lo que hace necesario un **protocolo de uso**.¹⁸

6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.

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

En la siguiente figura se muestran los efectos **adversos descritos en el ensayo clínico pivotal**⁵

El número de pacientes que murieron, presentaron un evento adverso grave o abandonaron el seguimiento a causa de un evento adverso no difirió de forma significativa entre los dos grupos del estudio, si bien el **número de pacientes con eventos adversos fue significativamente mayor en el grupo tratado con ácido zoledrónico debido, sobre todo, al mayor número de síntomas postadministración**. Entre 9 y 11 días después de la perfusión, el 1,3% de las pacientes del grupo tratado con zoledrónico presentaron un aumento de más de 0.5 mg/dL en la concentración sérica de creatinina, frente a un 0,4% de los pacientes con 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 del 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 revisión anual.

El nº de pacientes que **presentaron arritmias** en el grupo tratado con zoledrónico fue significativamente mayor al grupo tratado con placebo (6.9% vs 5.3%). Además, apareció **fibrilación auricular grave** más frecuentemente en el grupo de zoledrónico (50 vs 20 pacientes, p <0.001).

Table 3. Adverse Events.*

Event	Placebo (N = 3852)	Zoledronic Acid (N = 3862)	P Value
	<i>no. of patients (%)</i>		
General			
Any adverse event	3616 (93.9)	3688 (95.5)	0.002
Any serious adverse event	1158 (30.1)	1126 (29.2)	0.40
Death	112 (2.9)	130 (3.4)	0.27
Discontinuation of follow-up owing to adverse event	70 (1.8)	80 (2.1)	0.41
Renal events			
Increase in serum creatinine >0.5 mg/dl†	10 (0.4)	31 (1.2)	0.001
Urinary protein >2+†	5 (0.2)	13 (0.5)	0.06
Calculated creatinine clearance <30 ml/min	152 (3.9)	160 (4.1)	0.69
Five most common post-dose symptoms (≤3 days after infusion)‡			
Pyrexia	79 (2.1)	621 (16.1)	<0.001
Myalgia	66 (1.7)	365 (9.5)	<0.001
Influenza-like symptoms	61 (1.6)	301 (7.8)	<0.001
Headache	90 (2.3)	273 (7.1)	<0.001
Arthralgia	76 (2.0)	245 (6.3)	<0.001
Any of the five most common post-dose symptoms			
After first infusion	237 (6.2)	1221 (31.6)	<0.001
After second infusion	79 (2.1)	253 (6.6)	<0.001
After third infusion	42 (1.1)	108 (2.8)	<0.001
Cardiovascular events			
Atrial fibrillation			
Any event	73 (1.9)	94 (2.4)	0.12
Serious adverse event	20 (0.5)	50 (1.3)	<0.001
Stroke§			
Serious adverse event	88 (2.3)	87 (2.3)	0.94
Death from stroke	11 (0.3)	20 (0.5)	0.15
Myocardial infarction	45 (1.2)	38 (1.0)	0.44
Death from cardiovascular causes	33 (0.9)	39 (1.0)	0.55

* Adverse events were categorized according to codes used in the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA).
† The increase was based on dipstick measurements before infusion of a study drug as compared with those 9 to 11 days after infusion, as evaluated in 2514 patients in the placebo group and 2521 in the zoledronic-acid group.
‡ Listed are the five most common adverse events reported within 3 days after infusion in the zoledronic-acid group.
§ The category of stroke included selected relevant terms for nervous system disorders from MedDRA that had been pre-defined for reporting strokes for regulatory submissions. Death from cardiovascular causes included any death in which the preferred term for the cause was listed for cardiac events in MedDRA.

A pesar de no aparecer en la figura, tuvieron lugar casos osteonecrosis mandibular, en un paciente tratado con Zoledronico y un paciente tratado con placebo. Ambos casos se resolvieron

6.2. Efectos secundarios descritos en la ficha técnica (Información de la ficha técnica)

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 ha asociado con insuficiencia renal manifestada como deterioro de la función renal; los síntomas asociados a la perfusion 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.

Tabla 1*

<i>Exploraciones complementarias</i>	<i>Poco frecuentes</i>	Presión sanguínea incrementada
<i>Trastornos cardíacos</i>	<i>Frecuentes</i>	Fibrilación auricular
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	<i>Frecuentes</i>	Cefalea, mareos
	<i>Poco frecuentes</i>	Letargia, parestesia, somnolencia, temblores, síncope
<i>Trastornos oculares</i>	<i>Poco frecuentes</i>	Conjuntivitis, dolor ocular
	<i>Raras</i>	Uveítis, episcleritis, iritis
<i>Trastornos del oído y del laberinto</i>	<i>Poco frecuentes</i>	Vértigo
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>	<i>Poco frecuentes</i>	Disnea
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	<i>Frecuentes</i>	Náuseas, vómitos
	<i>Poco frecuentes</i>	Diarrea, dispepsia, dolor abdominal, sequedad de boca
<i>Trastornos renales y urinarios</i>	<i>Poco frecuentes</i>	Aumento de creatinina en sangre, polaquiuria
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	<i>Poco frecuentes</i>	Erupción cutánea, sudoración nocturna, hiperhidrosis, prurito, eritema
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>	<i>Frecuentes</i>	Mialgia, artralgia, dolor óseo, dolor de espalda, dolor en las extremidades
	<i>Poco frecuentes</i>	Dolor de cuello, rigidez musculoesquelética, inflamación de las articulaciones, dolor en el hombro, espasmos musculares, dolor musculoesquelético, dolor torácico no cardíaco, artritis, debilidad muscular, rigidez muscular
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>	<i>Frecuentes</i>	Hipocalcemia †
	<i>Poco frecuentes</i>	Anorexia, apetito disminuido
<i>Infecciones e infestaciones</i>	<i>Poco frecuentes</i>	Influenza
<i>Trastornos vasculares</i>	<i>Poco frecuentes</i>	Hipertensión, rubor
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	<i>Muy frecuentes</i>	Fiebre
	<i>Frecuentes</i>	Síntomas similares a la gripe, resfriado, fatiga, astenia, dolor, malestar, rigidez ‡
	<i>Poco frecuentes</i>	Edema periférico, sed
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>	<i>No conocida**</i>	Reacciones de hipersensibilidad incluyendo casos raros de broncoconstricción, urticaria y angioedema, y casos muy raros de reacción/choque anafiláctico
<i>Trastornos psiquiátricos</i>	<i>Poco frecuentes</i>	Insomnio

* Reacciones adversas adicionales que fueron notificadas durante los estudios individuales pero que no se incluyeron debido a la presentación por grupos son: *Poco frecuentes*: disgeusia, esofagitis, dolor dental.

† Frecuente sólo en la enfermedad de Paget. Para Hipocalcemia, ver también el texto inferior.

** Basado en notificaciones post-comercialización. Debido a que estas notificaciones provienen de una población de tamaño incierto y están sujetas a factores de confusión, no es posible establecer de forma fiable la frecuencia o la relación causal con la exposición del medicamento.

Efectos de clase:

Insuficiencia renal

El ácido zoledrónico se ha asociado con insuficiencia renal manifestada como deterioro de la función renal (es decir aumento de creatinina sérica) y en casos raros insuficiencia renal aguda. **La insuficiencia renal se ha observado tras la administración de ácido zoledrónico, especialmente en pacientes con compromiso renal previo o factores de riesgo adicionales** (p.ej. pacientes oncológicos con quimioterapia, medicación nefrotóxica concomitante, deshidratación grave), la mayoría de los cuales recibieron una dosis de 4 mg cada 3-4 semanas, pero se ha observado en pacientes tras una única administración.

En ensayos clínicos en osteoporosis, el cambio en el aclaramiento de creatinina (determinado anualmente antes de la administración) y la incidencia de insuficiencia renal y alteración renal fue comparable para los grupos tratados con zoledrónico y con placebo a lo largo de los tres años. Se observó un aumento transitorio de la creatinina sérica dentro de los 10 días en un 1,8% de los pacientes tratados con Zoledrónico frente a un 0,8% de los pacientes tratados con placebo.

Hipocalcemia

En ensayos clínicos en osteoporosis, aproximadamente un 0,2% de los pacientes tuvieron un descenso notable de los niveles séricos de calcio (menos de 1,87 mmol/l) después de la administración de Zoledrónico. No se observaron casos sintomáticos de hipocalcemia.

En los ensayos con enfermedad de Paget, se observó hipocalcemia sintomática en aproximadamente un 1% de los pacientes, en todos los cuales se resolvió.

Basado en evaluaciones de laboratorio, en un 2,3% de los pacientes tratados con Zoledrónico en un amplio ensayo clínico aparecieron de forma transitoria y asintomática niveles de calcio por debajo del intervalo normal de referencia (menos de 2,10 mmol/l), comparado con el 21% de los pacientes tratados con Zoledrónico en los ensayos realizados en pacientes con enfermedad de Paget.

Todos los pacientes recibieron un adecuado suplemento con vitamina D y calcio en el ensayo de osteoporosis posmenopáusicas, en el ensayo de la prevención de fracturas clínicas después de una fractura de cadera y en los ensayos en enfermedad de Paget. En el ensayo de la prevención de fracturas clínicas después de una fractura de cadera reciente, no se determinaron de forma rutinaria los niveles de vitamina D, pero previamente a la administración de Zoledrónico, la mayoría de pacientes recibieron una dosis de carga de vitamina D.

Reacciones locales

En un ensayo clínico con un número elevado de pacientes, se notificaron reacciones locales en el lugar de perfusión (0,7%) después de la administración de ácido zoledrónico, tales como enrojecimiento, hinchazón y/o dolor.

Osteonecrosis de la mandíbula

De forma poco frecuente, se han descrito casos de osteonecrosis (principalmente en la mandíbula), predominantemente en pacientes con cáncer tratados con bifosfonatos, incluyendo ácido zoledrónico.

Muchos de estos pacientes presentaron signos de infección local incluyendo osteomielitis, y la mayoría de estos informes se refieren a pacientes con cáncer después de extracciones dentales u otras cirugías dentales. La osteonecrosis de la mandíbula tiene múltiples factores de riesgo bien documentados, incluyendo cáncer diagnosticado, tratamientos concomitantes (p.ej. quimioterapia, radioterapia, corticosteroides) y situaciones de comorbilidad (p.ej. anemia, coagulopatías, infección, afección oral preexistente). Aunque no se ha determinado la causalidad, es prudente evitar la cirugía dental ya que la recuperación puede ser larga. En un ensayo clínico con un número elevado de pacientes en 7.736 pacientes, se notificaron casos de osteonecrosis de la mandíbula en un paciente tratado con Zoledrónico y un paciente tratado con placebo. Ambos casos se resolvieron.

6.3. Fuentes secundarias sobre seguridad.

Arritmias y fibrilación auricular por bifosfonatos.

Este tema está en estos momentos en revisión y en este año se han publicado varias revisiones sistemáticas y estudios caso control. Hace unas semanas se ha emitido una nota por parte de la FDA. Los datos son contradictorios, como se describe más adelante y debe tenerse en cuenta que el ensayo pivotal principal con Zoledrónico muestra una mayor incidencia de arritmias y fibrilación auricular en los pacientes tratados con el fármaco con una RAR de 0,8% -Fibrilación auricular y RAR de 1,6% de Arritmias.

-Publicaciones recientes que encuentran una asociación baja entre bifosfonatos y Fibrilación Auricular (balance riesgo beneficio favorable)

Julio 2008

MHRA Drug Safety Update July 2008; vo1 1, issue 12:4 ¹⁹

The July issue of the Drug Safety Update from the MHRA provides a reminder of the reports of an increased risk of atrial fibrillation (AF) with use of zoledronic acid (Zoledrónico®), pamidronic acid, and possibly with alendronic acid. The overall conclusion was that "The risk of AF in association with bisphosphonate treatment seems to be low, and the balance of risks and benefits for bisphosphonates remains favourable." The product information for zoledronic acid has been updated to include AF as a possible side-effect (both for Aclasta® and Zometa®), and this side effect is also being added to the product information for pamidronic acid.

Nov-2008

Nota FDA ²⁰

La FDA ha revisado los datos remitidos por los laboratorios, sobre 19.867 pacientes tratados con bifosfonatos (alendronato, ibandronato, risedronato, zoledrónico) y 18.358 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 y que no deben alterarse las recomendaciones de prescripción

Sorensen HT . Use of bisphosphonates among women and risk of atrial fibrillation and flutter: population based case-control study. Arrhythmias in Critical Care

*"13 586 patients with atrial fibrillation and flutter and 68 054 population controls, all with complete hospital and prescription history. **Conclusion** No evidence was found that use of bisphosphonates increases the risk of atrial fibrillation and flutter"*

-Publicaciones recientes que encuentran una asociación positiva entre Bifosfonatos y Fibrilación Auricular

Oct-2008.

Miranda J A META-ANALYSIS OF THE RISK OF ATRIAL FIBRILLATION IN BIPHOSPHONATE USERS ²¹

En el un estudio presentado en el 74th Annual International Scientific Assembly of the American College of Chest Physicians en que se revisaron 1646 ensayos clínicos aleatorizados de bifosfonatos con placebo, de los cuales tres cumplieron criterios (N=16322 pacientes) de calidad, establece que con una media de seguimiento de 1-2 años, la incidencia global de Fibrilación Auricular fue del 2,5 -3%, (OR 1,19) comparado con placebo (P no significativa). La incidencia de FA grave (Hospitalización o muerte) fue del 2% (OR 1,68), que si fue significativa. Los pacientes con factores de riesgo de FA, debe valorarse bien riesgos y beneficios.

Use of Alendronate and Risk of Incident Atrial Fibrillation in Women

Arch Intern Med. 2008;168(8):826-831. ²²

Estudio caso control. Concluye que: "Compared with never use of any bisphosphonate, ever use of alendronate was associated with a higher risk of incident AF (odds ratio, 1.86; 95% confidence interval, 1.09-3.15) after adjustment for the matching variables, a diagnosis of osteoporosis, and a history of cardiovascular disease. Based on the population-attributable

fraction, we estimated that 3% of incident AF in this population might be explained by alendronate use”

En resumen debe tenerse especial precaución en pacientes con alteraciones cardiacas debido al aumento en la incidencia de fibrilación auricular grave en el 0,8% de los pacientes del estudio HORIZON en el grupo Zoledrónico, a pesar de que el estudio posterior en pacientes con fractura de cadera, el porcentaje fue de 1,1% en el grupo de Zoledrónico frente a un 1,3% en el grupo placebo p=0,84. Estudios recientes ofrecen resultados contradictorios y es previsible que aparezcan próximamente nuevas notas de las agencias reguladoras.

No debe ser empleado en pacientes con aclaramientos de creatinina inferiores a 35 ml/min o pacientes con hipocalcemia.

Aunque la incidencia de osteonecrosis mandibular sea muy baja es importante descartar este efecto a más largo plazo ya que su incidencia en pacientes oncológicos es considerable.

6.3. Precauciones de empleo en casos especiales

Pacientes con insuficiencia renal: no se recomienda su uso en pacientes con aclaramiento de creatinina < 40 ml/min debido a la limitada experiencia clínica en este grupo de población. No es necesario un ajuste de dosis en pacientes con aclaramiento de creatinina = 40 ml/min.

Pacientes con insuficiencia hepática: no es necesario ningún ajuste de dosis.

Pacientes de edad avanzada (>65 años): no es necesario ajustar la dosis.

Niños y adolescentes: no está recomendado para uso en niños y adolescentes menores de 18 años debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia.

Embarazo y lactancia: contraindicado en el embarazo y en periodo de lactancia.

7. AREA ECONÓMICA

7.1-Coste tratamiento / día y coste del tratamiento completo. Coste incremental.

Comparación del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s		
	Medicamento	
	Aclasta 5 mg	Ácido alendrónico 70 mg EFG
Precio unitario*	369,7€ (PVL+IVA)	6,42 € (PVP+IVA)
Posología	5mg anuales	70 mg semanales
Unidades anuales	1	52
Coste anual	370 €**	334 €
Coste incremental respecto a la terapia de referencia***	36 €	---

* Datos extraídos en 09/2008 del Gestor de la Prestación Farmacéutica (GAIA) de IB-SALUT

**Coste de hospital de día no incluido

***La Guía Farmacoterapéutica Interniveles de IB-Salut considera que **alendronato** es el bifosfonato de elección en el abordaje terapéutico de la osteoporosis posmenopáusica

7.2-Coste eficacia incremental (CEI)

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

Comparando de modo orientativo el CEI utilizando los ensayos clínicos pivotaes de zoledrónico y alendronato realizados frente a **placebo** en los que se valora la incidencia de fractura vertebral a tres años.

Coste eficacia incremental					
Fármaco	Variable evaluada	Comparador	NNT*	Coste incremental (A-B)	CEI : NNT X (A-B)
Alendronato	Fractura vertebral a 3 años	Placebo	15	334 €	5.010 €
Zoledrónico	Fractura vertebral a 3 años	Placebo	13	370 €	4.810 €

*NNT : número de pacientes a tratar para obtener una unidad añadida de eficacia (evitar una fractura vertebral a 3 años)

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

Se valorará en cada caso, de acuerdo con la evaluación clínica del paciente, utilización del fármaco, pero el servicio de **reumatología estima unos 15-20/año**.

EL coste anual adicional para el hospital para tratar los 20 pacientes será de 7.400 €
El coste adicional al cabo de 3 años para el hospital será de 22.000 €

7.4 Estimación del impacto económico sobre la prescripción de atención primaria.

Se supone que vamos a sustituir 20 tratamientos de alendronato u otro bifosfonato al año, lo que supondrá un coste para el hospital y un ahorro similar para el área de atención primaria. Debe tenerse en cuenta el coste similar entre Alendronato oral diario o semanal y Zoledrónico IV una vez al año. Sería un trasvase de gasto de AP a Hospital. Para otros bifosfonatos más caros se produciría un ahorro para el servicio de salud.

8.- AREA DE CONCLUSIONES.

8.1 Resumen de los aspectos más significativos y propuesta.

-Eficacia:

1. El ácido zoledrónico 5 mg administrado en perfusión intravenosa una vez al año en ha **demostrado reducir más que placebo la incidencia de fracturas vertebrales, de cadera y el resto de fracturas clínicas** en mujeres posmenopáusicas con riesgo elevado de fractura.
2. Comparado con otros bifosfonatos (alendronato oral 70 mg semanales), el ácido zoledrónico ha demostrado no inferioridad en cuanto a cambios en la 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.
3. Comparándolos indirectamente, la eficacia en cuanto a reducción de fracturas vertebrales a 3 años es similar para los dos fármacos frente a placebo (NNT de 15 para alendronato y 14 para zoledrónico).
4. Las revisiones y evaluaciones realizadas por diferentes autores e instituciones, concluyen que **los datos son escasos para determinar la eficacia, comparativa de Zoledrónico respecto otros bifosfonatos**. Se considera que no hay datos para concluir en superioridad de Zoledrónico sobre los bifosfonatos de referencia como alendronato. Se puede considerar por las **evidencias indirectas y por los estudios directos con variables subrogadas, que con terapéuticamente equivalentes**. La eficacia de Zoledrónico parece disminuida en pacientes que han sido tratados previamente con bifosfonatos y en los de más de 70 años de edad

-Seguridad:

1. El ácido zoledrónico en perfusión intravenosa se ha asociado a un aumento en la incidencia de **fibrilación auricular**. Los datos son contradictorios, como se ha descrito pero debe tenerse en cuenta que el **ensayo pivotal principal con Zoledrónico muestra una mayor incidencia de arritmias y fibrilación auricular**. Precaución en pacientes con riesgo de FA, y estar pendiente de nuevas notas de las Agencias (EMA, AGEMED) en las próximas semanas o meses
2. Tras la administración, también aumenta la incidencia de insuficiencia renal transitoria y de síntomas pseudogripales pero se evita la intolerancia gastrointestinal asociada a los bifosfonatos orales

- Conveniencia:

1. **El ácido alendrónico en perfusión intravenosa anual en hospital de día mejora el cumplimiento del tratamiento respecto a los bifosfonatos orales**, si bien no hay que olvidar que requiere además ingesta de Calcio y Vit D orales, que deben prescribirse y asegurar el cumplimiento para que el fármaco sea efectivo.

-Coste:

2. Comparándolo con alendronato, el coste anual por paciente sin tener en cuenta el gasto de hospital de día es ligeramente superior (370 € vs 334 €). El impacto económico no resulta elevado para el hospital si se limita el número de pacientes, según lo solicitado, pero podría ser potencialmente muy elevado en función de la prevalencia de población que toma bifosfonatos.
3. El **coste eficacia incremental respecto a placebo para evitar una fractura de cadera es considerable (1.100€)**

9.- BIBLIOGRAFÍA.

¹ AEM. Ficha técnica Aclasta® Disponible a: (www.agemed.es/)

² EMA: EPARs y scientific discussion. (www.emea.europa.eu/index). Consultado Noviembre 2008

³ FDA label. (www.fda.gov).

⁴ Boletín terapéutico Andaluz 2008; 24 (4)

⁵ Black DM, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med. 2007 May 3;356(18):1809-22.

⁶ Lyles K W, et al. Zoledronic Acid and Clinical Fractures and Mortality after Hip Fracture. The New England Journal of Medicine. 2007(357); 18:1799-809.

⁷ Saag Kenneth et al. Una sola perfusión de ácido zoledrónico reduce los marcadores de resorción ósea más rápidamente que alendronato oral semanal en mujeres postmenopáusicas con densidad ósea baja. Bone. 2007 (40); 5: 1238-43.

⁸ 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 Jul;41(1):122-8. Epub 2007 Mar 24

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

¹⁰ Catherine MacLean, et al. Comparative Effectiveness of Treatments to Prevent Fractures in Men and Women with Low Bone Density or Osteoporosis. Annals of Internal Medicine. 2008. 148 (3): 197-213.

- ¹¹ NICE. Alendronate, etidronate, risedronate, raloxifene and strontium ranelate for the primary prevention of osteoporotic fragility fractures in postmenopausal women
NICE technology appraisal guidance 160 (Oct 2008) www.nice.org.uk/TA160
- ¹² Scottish Medicines Consortium. zoledronic acid, 5mg solution for infusion (Aclasta®) N° (447/08) Novartis Pharmaceuticals UK Limited. NHS.11 February 2008
- ¹³ Prescrire Redaction. Zoledronic acid. Prescrire International. 2008; 17 (96):143
- ¹⁴ Drug Dex.Micromedex®, Noviembre 2008
- ¹⁵ Ramón G. hernandez y col. Acido zoledrónico en le tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas(24/11/2008). Hospital Universitario Son Dureta, disponible en: <http://www.elcomprimido.com/FA RHSD/EVALZOLEDRONATO OSTEOPOROSIS92.doc>
- ¹⁶ Francisco Fernández Cortés. Acido zoledrónico. Tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica. Hospital Comarcal d'Inca (21/10/08)
- ¹⁷ Arocas V, de la Rubia A, Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, de Murcia. ÁCIDO ZOLEDRÓNICO, Osteoporosis Septiembre 2008 (informe GENESIS)
- ¹⁸ Juez JC, Maroto M, Girona L, Hospital Vall d'Hebron, Àcid Zoledrònic, Tractament de l'osteoporosi postmenopàusica. 09/2008, (informe GENESIS)
- ¹⁹ MHRA Drug Safety Update July 2008; vo1 1, issue 12: 4
- ²⁰ Nota FDA [- Update to the October 1, 2007 Early Communication about the Ongoing Safety Review of Bisphosphonates – FDA, November 12, 2008]
- ²¹ Miranda J A. et al. Meta-analysis of the risk of atrial fibrillation in bisphosphonate users, Oct-2008.
- ²² Use of Alendronate and Risk of Incident Atrial Fibrillation in Women
Arch Intern Med. 2008;168(8):826-831.

EVALUACIÓN: Conclusiones finales

[Nota: cumplimentar después de finalizar el informe de evaluación](#)

Fecha de la CFyT: xx/xx/xx

Fecha notificación: xx/ xx/xx

“Decisión adoptada por la CFyT” o “Decisión final propuesta en el informe por grupo trabajo SEFH”):

En caso de condiciones de uso o restricciones, indicar: