

ÁCIDO IBANDRONICO

Tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica

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

Ver también informe de acido zoledrónico para la misma indicación

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

Fármaco: Ácido Ibandronico (Bonviva) ®

Indicación clínica solicitada: Osteoporosis

Autores / Revisores: El informe esta basado principalmente en los elaborados por: Hospital de Cabueñes y el de la Clínica Universitaria de Navarra

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: 07/12/07

Petición a título: Consensuada con el Servicio

3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO.

Nombre genérico: Ácido Ibandronico

Nombre comercial: Bonviva 3 mg

Laboratorio: Roche

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	654176	79,04€

4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Error! No se encuentra el origen de la referencia.

4.1 Mecanismo de acción.

El ácido ibandronico 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.**

4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas

AEMPS y EMEA (2007)¹

Tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas, con riesgo elevado de fractura

FDA (2006)

- Tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas.

4.3 Posología, forma de preparación y administración.

La dosis recomendada para el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica es 3 mg de ácido ibandronico, **administrado como inyección intravenosa durante 15-30 segundos**

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

4.4 Farmacocinética.

-La unión a proteínas plasmáticas es del 85% - 87%. La fracción absorbida de ácido ibandronico desaparece de la circulación a través de su unión al hueso (40-50% en mujeres posmenopáusicas) y el resto se elimina inalterado por la orina. La fracción no absorbida se excreta de forma inalterada con las heces.

La semivida terminal aparente se sitúa en el intervalo de 10 a 72 horas. Como los valores calculados están principalmente en función de la duración del estudio, de la dosis administrada y de la sensibilidad analítica, la semivida terminal real es probable que sea sustancialmente más larga, al igual que ocurre con otros bisfosfonatos. Los valores plasmáticos iniciales descienden en seguida para alcanzar el 10 % de los valores máximos a las 3 y a las 8 horas de su administración intravenosa u oral, respectivamente.

El aclaramiento total es reducido (84-160 ml/min). La depuración renal (aprox. 60 ml/min entre mujeres posmenopáusicas sanas) explica del 50 al 60 % de la depuración total y se relaciona con el aclaramiento de creatinina. La diferencia entre el aclaramiento total y la depuración renal refleja la captación por el hueso

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

También está comercializado el ácido zolendronico **parenteral** anual para la osteoporosis posmenopáusica, aunque ninguno de los dos están actualmente incluido en la Guía Farmacoterapéutica del Hospital.

Al ser el tratamiento de la osteoporosis a largo plazo, el resto de fármacos que se usan se prescriben 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

Características comparadas con otros medicamentos similares					
Nombre	Acido Zoledrónico	Ibandronato	Acido Alendrónico	Alendronato + Colecalciferol	Risedronato
Presentación	Aclasta Zometa	Bonviva Bondronat	Fosamax	Fosavance	Actonel
Posología	IV 5 mg/ 100 ml anual IV 4 mg para adm IV en 50 ml	IV 3 mg /3meses Oral 50 mg/ Oral 150 mg/mensual	Oral 10mg/día o 70mg/sem(presentación no em GFT)	Oral 70 mg + 70 mc/sem	Oral 5 mg/día o 35 mg/semana

Por vía parenteral en el Hospital se dispone Acido Zoledrónico de 4 mg cada 3-4 semanas aprobado para osteoporosis secundaria metástasis óseas.

Por vía oral se dispone de preparados de administración diaria, como el Ibandronato y el alendronato, considerado uno de los bifosfonatos de referencia junto con el risedronato por haber demostrado eficacia en variables finales de fracturas no vertebrales (cadera).

5.- EVALUACION DE LA EFICACIA.

5.1 Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

Se dispone de un **EC pivotal "DIVA"** presentado a las agencias reguladoras para la aprobación de la formulación intravenosa, con resultados a uno² y dos años³.

Este ensayo **compara la dosis IV trimestral frente a 2,5 mg orales diaria**. Como esta presentación oral no llegó a comercializarse en España se muestran de forma resumida los resultados del ensayo BONE⁴ que estudia la dosis diaria y el MOBILE⁵ que compara la dosis diaria con la mensual.

5.2. Resultado de los ensayos clínicos

El estudio BONE (n=2.946, duración 3 años) aleatorizado, doble ciego y controlado **con placebo**, determinó el efecto de ácido ibandronico 2,5 mg/día, 20 mg de manera intermitente (20 mg cada 48 horas por 12 dosis en el inicio de cada ciclo trimestral) ó placebo, sobre la incidencia del riesgo de nuevas fracturas vertebrales en mujeres postmenopáusicas con fractura vertebral previa (media de edad 69 años). Tras tres años, la **reducción relativa del riesgo de incidencia de nuevas fracturas vertebrales radiológicas** comparado con placebo fue del 62% en el grupo de 2,5 mg/día y del 50% en el grupo de 20 mg (p<0,001). **Ácido ibandronico no demostró ser más eficaz que placebo en la reducción de fracturas no vertebrales ni de cadera.**

El estudio MOBILE (n= 1.609, duración 2 años) ha sido el único estudio que ha evaluado la dosis de 150 mg en dosis única mensual, aunque sin comparador activo o placebo. Su objetivo era determinar el aumento de densidad mineral ósea (DMO) lumbar y no la incidencia de fracturas. Se **compararon diferentes regímenes posológicos de ácido ibandronico** (50 mg al día dos días al mes, 100 mg mensuales, 150 mg mensuales y 2,5 mg diarios). Tanto al año como a los dos años se produjeron los mismos incrementos de DMO con los diferentes regímenes tanto lumbar como en cadera, aunque a los dos años se observó que la dosis de 150 mg

El ensayo DIVA demuestra no inferioridad respecto a la formulación oral diaria de 2,5 mg para la variable principal DMO. Es importante destacar que en la guía de la EMEA (Agencia Europea de Medicamentos) para la evaluación de nuevos fármacos para el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusicas, se define como variable principal de eficacia la incidencia de nuevas fracturas (vertebrales y no vertebrales, pero estudiadas en ensayos diferentes). Tanto los valores de DMO como de marcadores bioquímicos no se consideran una variable subrogada apropiada para el estudio de la reducción de fracturas en ensayos clínicos.

En cuanto a la validez se trata de un ensayo con un porcentaje muy elevado de pérdidas, la variable principal no se corresponde con la estudiada en el fármaco con el que se compara y se excluyó del estudio a las pacientes con historial de enfermedad del tracto gastrointestinal superior.

Los datos que apoyan la eficacia de ibandronato IV se basan en este estudio de no inferioridad frente a la formulación oral diaria. Esta formulación oral diaria solo ha demostrado reducir el riesgo de fracturas vertebrales pero no de no vertebrales y de cadera. A su vez, la formulación oral diaria se comparó con la mensual encontrándose no inferioridad frente a la dosis mensual en cuanto al aumento de la DMO, pero no a la incidencia de fracturas.

Referencia: DIVA ²²						
-Nº de pacientes: 1395						
-Diseño: Fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, doble enmascaramiento, de no inferioridad. Margen de no inferioridad del 1% el primer año y del 1,3% el segundo año.						
-Tratamiento grupo activo: ibandronato 2 mg/2 meses ó 3 mg/3 meses iv y tratamiento grupo control: 2,5 mg/día vía oral						
-Criterios de inclusión: mujeres 55-80 años postmenopáusicas con osteoporosis, T-score <-2,5 y >=-5						
-Criterios de exclusión: Tto con bifosfonatos IV en cualquier momento, con bifosfonatos orales o cualquier otro fármaco que afecte al metabolismo óseo en los 6 meses anteriores, alteración renal Cr< 2,4 mg/dL, historial de enf significativa del Tracto GI superior o alergia a bifosfonatos.						
-Pérdidas: 210 el primer año, 278 a los dos años.						
-Tipo de análisis: Por Protocolo y confirmado por intención de Tratar						
Resultados ¹	1 año			2 años		
Variable evaluada en el estudio	3 mg/3 meses IV N=385	2 mg/2 meses IV N=353	2,5 mg/día oral N=377	3 mg/3 meses IV N=334	2 mg/2 meses IV N=320	2,5 mg/día oral N=334
Resultado principal -Cambio en la DMO de columna lumbar Diferencia de medias	4,8% (4,5%-5,2%) 1,03% (0,40%-1,58%)	5,1% (4,7%-5,5%) 1,31% (0,75%-1,85%)	3,8% (3,4%-4,2%)	0,3% (5,7%-0,6%) 1,5% (0,75%-2,23%)	0,4% (5,0%-0,0%) 1,31% (0,8%-2,28%)	4,8% (4,3%-5,4%)
Resultados secundarios de interés - Cambio en la DMO de femur proximal: Resultados subgrupos						
• Cadera total	2,4%(2%-2,7%)	2,52% 1,07%	1,8%(1,5%-2,1%)	3,1%(2,0%-3,0%)	2,52% 1,07%	2,2%(1,8%-2,0%)
• Cuello femoral	2,3%(1,0%-2,7%)	4,03%	1,0%(1,2-2%0)	2,8%(2,3%-3,3%)	4,03%	2,2%(1,8%-2,7%)
• Trocánter	3,8%(3,2%-4,4%)		3,0%(2,6-3,4%)	4,0%(4,1%-5,7%)		3,5%(3%-4%)

En octubre de 2007 se ha aprobado por parte de la EMEA una nueva indicación para el **ácido zoledrónico intravenoso**, el tratamiento de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas con elevado riesgo de fracturas. Esta autorización se basa en los datos del estudio HORIZON . (ver informe de zoledrónico)

El tratamiento con ácido zoledrónico **redujo el riesgo de fractura vertebral morfométrica en un 70% durante un periodo de 3 años en comparación con el placebo** (el 3,3% de las mujeres en el grupo tratado con ácido zoledrónico experimentaron una fractura frente al 10,9% en el grupo placebo; riesgo relativo: 0,30; IC del 95%: 0,24 a 0,38) **y el riesgo de fractura de cadera en un 41%** (el 1,4% en el grupo tratado con ácido zoledrónico frente al 2,5% en el grupo placebo; razón de riesgo instantáneo: 0,59; IC del 95%: 0,42 a 0,83). Las fracturas no vertebrales, las fracturas clínicas y las fracturas vertebrales clínicas se redujeron en un 25%, un 33% y un 77%, respectivamente (p<0,001 para todas las comparaciones).

La administración de ácido zoledrónico también se relacionó con una mejoría significativa de la densidad mineral ósea y de los marcadores del metabolismo óseo.

5.2. Metanálisis de ibandronato en fracturas no vertebrales (2008)

Se han realizado dos metanálisis a partir de la hipótesis de que como las dosis de 150mg orales al mes y las de 3 mg IV trimestrales habían demostrado mayores incrementos en la DMO que los observados con la dosis diaria, esto se podría traducir en una reducción del riesgo de fractura no vertebral^{6,7}

El primero compara las dosis comercializadas (mensual e IV) frente a la dosis diaria de ibandronato (que demostró eficacia antifractura del estudio BONE) y en el que se alcanza una reducción del riesgo de fractura no vertebral de hasta un 43% (dosis de 3 mg/m+2mg/2m iv frente 2,5 mg/día)

El segundo compara dosis comercializadas (mensual e IV) frente a placebo y en el que se alcanza una reducción del riesgo de fractura no vertebral de hasta un 34% (dosis de 150mg/m vo+3 mg/3m iv+2mg/2m iv frente placebo)

También está a punto de salir publicado los resultados de otro estudio que mide reducciones de fracturas clínicas⁸

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**^{2,3}

Referencia: DIVA a 2 años				
Resultados de seguridad				
Variable de seguridad evaluada en el estudio	3 mg/3 meses IV N=469	2,5 mg/día oral N=465	RAR (IC 95%) Diferencia Riesgo Absoluto *	NNH o NND (IC 95%)*
-				
Trastornos gastrointestinales				
-Dolor abdominal	3,0%	4,5%		
-Dispepsia	3,0%	4,1%		
-Náuseas	1,7%	2,8%		
-Gastritis	1,3%	0,0%		
-Estreñimiento	1,1%	1,5%		
-Diarrea	1,1%	0,0%		
Trast.musculoesqueléticos				
-Artralgia	2,8%	0,0%	1,0% (IC95 :0,2% a 3,0%)	53 (28 a 501)
-Mialgia	1,7%	0,0%		
-Dolor musculoesquelético	1,1%	0,4%		
-Dolor de espalda	1,1%	0,2%		
Trastornos generales				
-Síndrome pseudogripal	4,5%	0,0%	3,0% (IC95 : 1,0% a 5,7%)	28 (18 a 63)
-Fatiga	1,1%	0,4%		
Trastornos sistema nervioso				
-Dolor de cabeza	1,3%	0,0%		
Trastornos de la piel				
-Rash	0,0%	0,0%		

(*) RAR y NNH o NND con IC 95 % se exponen en la tabla solo si p<0,05

La tolerancia de la formulación intravenosa es similar a la oral, incluidos los efectos adversos gastrointestinales, y solo se encuentran diferencias en cuanto al **síndrome pseudogripal y las artralgias, que son mayores con la forma intravenosa.**

6.3. Precauciones de empleo en casos especiales

- Insuficiencia Renal:

El aclaramiento renal del ácido ibandronico entre pacientes con distintos grados de insuficiencia renal se relaciona linealmente con el aclaramiento de creatinina.

No es necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (CICr igual o mayor de 30 mL/min).

Debido a la limitada experiencia clínica, no se recomienda su uso en pacientes con un aclaramiento de creatinina inferior a 30 mL/min.

- En aquellos pacientes con factores de riesgo concomitantes (p.ej. cáncer, quimioterapia, radioterapia, corticosteroides, higiene bucal pobre) deberá considerarse un examen dental con una apropiada odontología preventiva, antes de iniciar el tratamiento con bifosfonatos.

Durante el tratamiento, si es posible, estos pacientes deben evitar procesos dentales invasivos. La cirugía dental puede agravar la situación en pacientes que desarrollen osteonecrosis mandibular durante la terapia con bifosfonatos. No hay datos disponibles que indiquen que la interrupción del tratamiento con bisfosfonatos reduce el riesgo de osteonecrosis mandibular en pacientes que precisen procesos dentales. La valoración clínica del facultativo, debe orientar sobre cómo proceder con cada paciente según la valoración individual de la relación beneficio-riesgo.

- Ancianos: No se han descrito problemas específicos en este grupo de edad.

-Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a los difosfonatos o a cualquier componente del medicamento.
 - Insuficiencia renal grave (CICr inferior a 30 mL/minuto). No se ha estudiado la seguridad y eficacia del ibandronato en estos pacientes, por lo que no se recomienda la utilización del mismo en estos pacientes.
 - Hipocalcemia y patologías en las que se pueda producir (Hipoparatiroidismo, Déficit de vitamina D).

-Interacciones:

El ibandronato es un fármaco hipocalcemiante. Aunque no se han dado casos de interacciones en ensayos clínicos, se recomienda tener precaución cuando se administren

7. AREA ECONÓMICA

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

Se procede a comparar el coste con el otro bifosfonato parenteral registrado en el mercado.

Comparación del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s		
	Medicamento	
	Zoledrónico anual	Ibandrónico 3 mg trimestral
Precio unitario*	369,7€ (PVL+IVA)	79,04 € (PVL+IVA)
Posología	5mg anuales	3 mg trimestrales
Unidades anuales	1	4
Coste anual**	370 €	316,16€

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

**Coste de hospital de día no incluido

8.- AREA DE CONCLUSIONES.

8.1 Resumen de los aspectos más significativos y propuesta.

- La **formulación oral mensual y la intravenosa de ibandronato no habían demostrado reducir la incidencia de fracturas, sólo han demostrado aumento en la DMO**, si bien acaban de publicarse dos metanálisis al respecto y está a punto de salir un tercero.

-El ácido zoledrónico intravenoso, y otros bifosfonatos orales sí han demostrado la reducción de fracturas vertebrales y no vertebrales.

-La seguridad de los bifosfonatos está siendo cuestionada con la serie de alerta emitidas por las agencias reguladoras, por lo que deben ser utilizados con precaución.

9.- BIBLIOGRAFIA.

- ¹ AEM. Ficha técnica Bonviva® Disponible en <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Conviva/H-501-PI-es.pdf>
- ² Delmas PD, Adami S, Strugala C, et al. Intravenous ibandronate injections in postmenopausal women with osteoporosis: one-year results from the dosing intravenous administration study. *Arthritis Rheum* 2006;54(6):1838- 46.
- ³ Eisman JA, Civitelli R, Adami S, et al. Efficacy and Tolerability of Intravenous Ibandronate Injections in Postmenopausal Osteoporosis: 2-Year Results from the DIVA Study. *J Rheumatol* 2008; 35(3):488-97
- ⁴ Delmas PD, Recker RR, Chesnut CH, 3rd, et al. Daily and intermittent oral ibandronate normalize bone turnover and provide significant reduction in vertebral fracture risk: results from the BONE study. *Osteoporos Int* 2004;15(10):792- 8.
- ⁵ Reginster JY, Adami S, Lakatos P, et al. Efficacy and tolerability of once-monthly oral ibandronate in postmenopausal osteoporosis: 2 year results from the MOBILE study. *Ann Rheum Dis* 2006;65(5):654-61.
- ⁶ Cranney et al. Ibandronate for the prevention of nonvertebral fractures:a pooled analysis of individual patient data. *Osteoporos Int*. 2008 Jul 29. [Epub ahead of print]
- ⁷ Steven T. Harris Ibandronate and the risk of non-vertebral and clinical fractures in women with postmenopausal osteoporosis: results of a meta-analysis of phase III studies. *Curr Med Res Opin*. 2008 Jan;24(1):237-45.
- ⁸ Sebba AI, Emkey RD, Kohles JD, Sambrook PN. Ibandronate dose response is associated with increases in bone mineral density and reductions in clinical fractures: Results of a meta-analysis. *Bone*. 2008 Nov 12. [Epub ahead of print]