

## Àcid Zoledrònic

### Tractament de l'osteoporosi postmenopàusica

Informe d'avaluació per la Comissió Farmacoterapèutica de l'Hospital Universitari Vall d'Hebron  
Data /09/2008 Codi 20/08

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

**Facultatiu que efectua la sol·licitud:** Dr. XXX

**Servei:** Reumatologia

**Justificació de la sol·licitud:** Tractament anual de l'osteoporosi postmenopàusica.

**Data recepció de la sol·licitud:** 30/05/2008

**Autors:** Juan Carlos Juárez, Miriam Maroto, Lourdes Girona

#### 2.- ÀREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENT

**Nom genèric:** àcid zoledrònic

**Nom comercial:** Aclasta ®

**Laboratori:** Novartis

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

**Via d'administració:** Via intravenosa

**Dispensació:** Ús hospitalari

**Via de registre:** Centralitzat

Taula I

Presentacions i preu			
Forma farmacèutica i dosis	Envàs de x unitats	Codi	Cost per unitat PVL amb IVA
Vial 5 mg/ 100 ml	1	651212.8	369,70€

#### 3.- ÀREA DE ACCIÓ FARMACOLÒGICA.

##### 3.1 Introducció i mecanisme d'acció

L'àcid zoledrònic és un bifosfonat nitrogenat que inhibeix la resorció òssia mediada pels osteoclastes. L'absorció del fàrmac per aquestes cèl·lules, genera la inhibició de l'enzim *farnesil pirofosfato sintetasa*, necessària per a l'activitat biològica dels osteoclastes. Destaca per que a la seva estructura química presenta un anell heterocíclic imidazòlic amb 2 àtoms de nitrogen, que potencia l'acció anti-resortiva òssia, a diferència d'altres bifosfonats.

##### 3.2 Indicacions clíniques formalment aprovades i data d'aprovació

AEMPS i EMEA:

- Tractament de:
  - o Osteoporosi postmenopàusica en dones amb elevat risc de fractura
  - o Malaltia de Paget

FDA: (Reclast®) Osteoporosi postmenopàusica, malaltia de Paget, osteoporosi; profilàxis secundària en pacients amb fractura de maluc (cadavera).

##### 3.3 Posologia, forma de preparació i administració.

\* Infusió de 5 mg en 15 minuts cada dotze mesos

### 3.4 Característiques comparades amb altres medicaments amb la mateixa indicació disponibles a l'Hospital

Taula II

	Àcid zoledrònic	Bifosfonats orals	Pamidronat
Característiques diferencials	Administració única a l'any, millor tolerància, adherència i possible seguretat. Resultats d'eficàcia per comparació indirecta semblants.		

## 4.- AVALUACIÓ DE L'EFICÀCIA.

### 4.1 Assaigs clínics disponibles per a la indicació clínica avaluada

Per la indicació sol·licitada, destaca principalment l'assaig pivotal de Black et al. al estudi HORIZON. Hi ha estudis en Fase II que valoren marcadors bioquímics i la densitat de massa òssia (DMO) mostren resultats favorables pel l'àcid zoledrònic.

### 4.2.a Resultats dels assaigs clínics

Taula III

<b>Referència:</b> Black et al. Once-yearly zoledronic acid for the treatment of postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med 2007; 356: 1809-22					
<b>-Nº de pacients:</b> 3889 dones postmenopàusiques					
<b>-Disseny:</b> doble cec, controlat amb placebo, randomitzat i multicèntric					
<b>-Tractament grup actiu i tractament grup control:</b> perfusió única de 15 minuts d'àcid zoledrònic o placebo als 12 i 24 mesos. Es va fer un seguiment fins el 36 mesos.					
<b>-Criteris de inclusió:</b> dones postmenopàusiques de 65-89 anys de edat amb una puntuació T per la densitat mineral òssia (DMO) de -2,5 o inferior al coll femoral, amb o sense dades indicatives de fractura vertebral existent. També dones a una puntuació de DMO de -1,5 o menys i proves radiològiques de al menys dues fractures vertebrales lleus o una moderada. Es va permetre l'ús previ de bifosfonats orals amb un període de rentat. També es va permetre l'ús d'altres medicaments: hormonoteràpia, raloxifeno, calcitonina, tibolona, tamoxifeno, dehidroepiandrosterona, i medroxiprogesterona. Es va estratificar en dos grups; pacients amb algun tractament osteoporòtic (estrat 2) i <b>sense tractament osteoporòtic al moment de l'aleatorització (estrat 1)</b> .					
<b>-Criteris d'exclusió:</b> Ús previ de hormona paratiroidea, fluorur sòdic, anabolitzants, somatotropina, corticoides sistèmics orals o intravenosos 12 mesos abans, i estronci en qualsevol moment. Tampoc pacients amb calci superior a 2,75 mmol o inferior a 2,0 mmol ni ClCr inferior a 30 ml/minut.					
<b>-Tipus d'anàlisis:</b> ITT					
<b>Resultats</b>					
<b>Variable avaluada en l'estudi</b>	<b>Placebo (N=3861)</b>	<b>Zoledrònic (N=3875)</b>	<b>RR</b>	<b>NNT</b>	<b>p</b>
<b>Resultat principal</b>					
-fractura vertebral morfomètrica (estrat 1):nº pacients (%)	310 (10,9)	92 (3,3)	0,3 (95% IC:0,24-0,38)	13	P<0,001
-Fractura de maluc nº pacients (%)	88 (2,5)	52 (1,4)	0,59 (95% IC: 0,42-0,83)	90	P=0,002
<b>Resultats secundaris de interès</b>					
-fractura no vertebral: nº pacients (%)	388 (10,7)	292 (8,0)	0,75	37	P<0,001
-qualsevol fractura nº pacients (%)	456 (12,8)	308 (8,4)	0,67	23	P<0,001
-fractura vertebral clínica nº pacients (%)	84(2,6)	19(0,5)	0,23	47	P<0,001
-múltiples fractures (≥2):fractures vertebrales morfomètriques,estrat 1 nº pacients (%)	66 (2,3)	7 (0,2)	0,11	47	P<0,001

El resultat mostren que el tractament amb zoledrònic redueix el risc de *fractura vertebral morfològica* 70% ( $p < 0.0001$ ) durant els 36 mesos del estudi i un 41% de reducció de fractura de maluc (RR= 0.59,  $p = 0.0024$ ). A les variables secundàries l'àcid zoledrònic redueix el risc de *qualsevol fractura*, *fractura vertebral clínica* i *fractura no vertebral* un 33 %, 77% i 25% respectivament ( $p < 0.001$ ).

La DMO i els marcadors bioquímics indicatius de recanvi ossi (disminució marcada de telopeptid carboxiterminal del col·lagen tipus I, fosfatasa alcalina ossa i propèptid aminoterminal del col·lagen tipus I) també van mostrar resultats favorables al zoledrònic.

A la figura 1 es mostra la corba que estima la probabilitat de que es produeix fractura de maluc.

Figure 1: Kaplan-Meier curve of time to first hip fracture, study 2301 ITT population (final results).

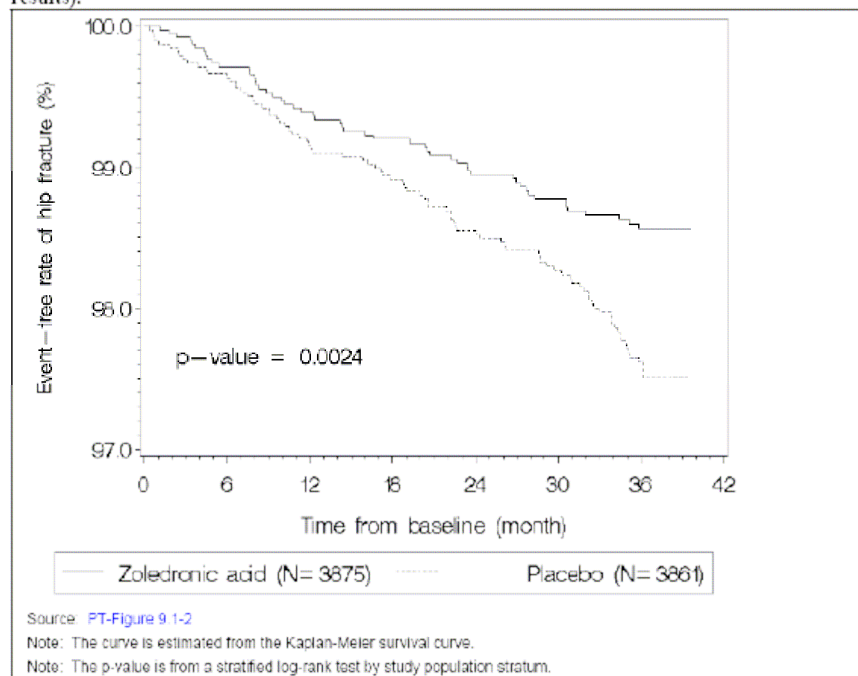


Figura 1

Cal destacar un altre estudi publicat recentment en 1065 pacients, que avalua l'àcid zoledrònic després d'una fractura prèvia de maluc comparat amb placebo. Els resultats, més destacables mostren una reducció del risc del 35% per qualsevol tipus de fractura (NNT=18,  $p=0,001$ ) i una reducció de la mortalitat per qualsevol causa del 28 % (NNT= 27,  $p=0,01$ ) pel grup tractat amb el fàrmac. La incidència d'efectes adversos cardiovasculars va ser semblant en ambdós grups.

#### 4.2.b Avaluació de la validesa i de la utilitat pràctica dels resultats

-Cal considerar que la comparació es amb placebo i no hi ha estudis comparant amb bifosfonats orals.

-Les comparacions indirectes son dificultoses, sobre tot per la diversitat de poblacions utilitzades al estudis (edat, puntuació T per DMO, altres tractaments, localització geogràfica). De forma orientativa, la comparació indirecta amb l'alendronat oral, mostra que aquest fàrmac

pot reduir el RR de fractura vertebral en dones amb puntuació T de DMO de  $-2,0$  o inferior, a un valor de **0.55** (95% CI: 0.36, 0.84,  $p=0.007$ ; basat en dades de 9023 dones). En pacients amb DMO de  $-2,5$  el RR es de **0.45**, (95% CI: 0.28, 0.71,  $p=0.0008$ ; dades de 6,804 dones). Dades comparables als resultats del zoledrònic.

### 4.3 Avaluació de fonts secundàries

- Els avaluadors de la revista *Prescrire* indica que aquest fàrmac no aporta cap novetat respecte als bifosfonats orals, en la prevenció de fractures

## 5. AVALUACIÓ DE LA SEGURETAT.

### 5.1. Descripció dels efectes adversos més significatius (per la seva freqüència o gravetat)

A la figura 2 es mostren els efectes adversos descrits a l'assaig pivotal.

**Table 3. Adverse Events.\***

Event	Placebo (N = 3852) no. of patients (%)	Zoledronic Acid (N = 3862) no. of patients (%)	P Value
<b>General</b>			
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
<b>Renal events</b>			
Increase in serum creatinine $>0.5$ mg/dl <sup>†</sup>	10 (0.4)	31 (1.2)	0.001
Urinary protein $>2+$ <sup>†</sup>	5 (0.2)	13 (0.5)	0.06
Calculated creatinine clearance $<30$ ml/min	152 (3.9)	160 (4.1)	0.69
<b>Five most common post-dose symptoms (<math>\leq 3</math> days after infusion)<sup>‡</sup></b>			
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)	$<0.001$
<b>Any of the five most common post-dose symptoms</b>			
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)	$<0.001$
<b>Cardiovascular events</b>			
<b>Atrial fibrillation</b>			
Any event	73 (1.9)	94 (2.4)	0.12
Serious adverse event	20 (0.5)	50 (1.3)	$<0.001$
<b>Stroke<sup>§</sup></b>			
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)*.

<sup>†</sup> 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.

<sup>‡</sup> Listed are the five most common adverse events reported within 3 days after infusion in the zoledronic-acid group.

<sup>§</sup> 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.

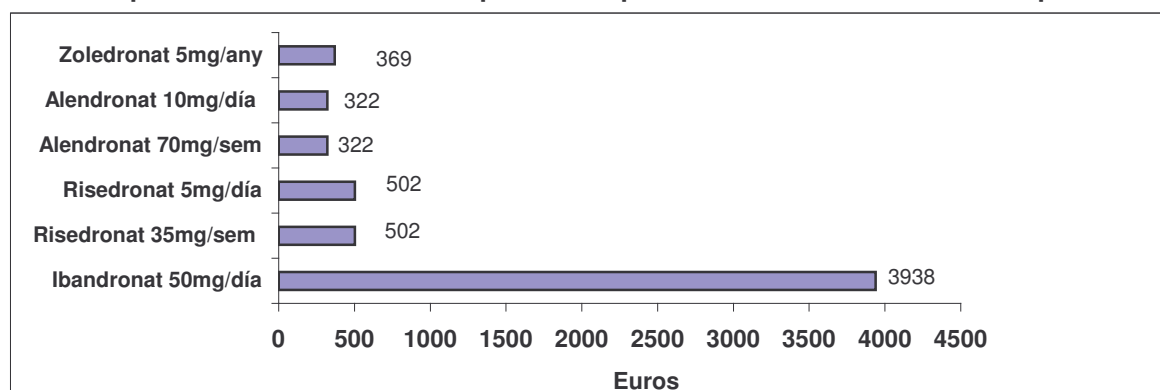
Figura 2

Destaquen principalment l'augment de la creatinina sèrica, els símptomes associats a la perfusió i la fibrilació auricular greu amb un NNH de 125 per aquest últim efecte advers, que es presenta fins 30 dies després de la infusió. No es va registrar cap event relacionat amb la osteonecrosi de mandíbula.

## 6. AREA ECONÓMICA

**6.1-Cost tractament / dia i cost del tractament complet. Cost incremental.** Comparació amb la teràpia de referència o alternativa a dosis usuales.

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



Pel càlcul dels costos s'ha considerat el PVP (IVA inclòs) i una durada de tractament de 365 dies, excepte per l'àcid zoledrònic, en que s'ha considerat el PVL (IVA inclòs).

**6.2. Estimació del número de pacients/any candidats a l'hospital, cost estimat anual i unitats de eficàcia anuals.**

No s'indica el número de pacients a tractar. S'ha de considerar que el cost del zoledrònic, pel fet de ser d'ús hospitalari, es per l'hospital i que el de la resta de difosfonats, per ser fonamentalment d'utilització domiciliaria, és d'àmbit ambulatori.

## 7.- AREA DE CONCLUSIONS.

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

L'assaig HORIZON aporta la suficient evidència per recomanar la utilització anual de l'àcid zoledrònic a la osteoporosis postmenopàusica. Malgrat això hi ha dubtes per recomanar la seva inclusió pel tractament sistemàtic d'aquesta patologia. El risc d'arítmies i altres efectes adversos coneguts d'aquest fàrmac (osteonecrosi mandibular i augment de la creatinina principalment) recomanen seleccionar la població a tractar. En aquest escenari es fa necessari un protocol d'utilització de aquest fàrmac a l'hospital. Cal recordar, que part dels costos associats a la primària, per l'utilització oral bifosfonats es derivaran a partida pressupostària hospitalària pel l'administració d'aquest fàrmac a l'hospital de dia.

## 8.- BIBLIOGRAFIA.

- 1-Fitxa tècnica d'Aclasta. Disponible a: [www.agemed.es/](http://www.agemed.es/) (consultat juliol de 2008)
- 2-Zoledronic. *National Guideline Clearinghouse*. Zoledronic. Consultat a <http://www.guideline.gov/> juliol de 2008
- 3- Papapoulos S E, Quandt S A, Liberman U A, Hochberg M C, Thompson D E Meta-analysis of the efficacy of alendronate for the prevention of hip fractures in postmenopausal women disponible a <http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?View=Full&ID=12005003962>
- 4- Black et al. Once-yearly zoledronic acid for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2007, 356: 1809-22
- 5- Lyles et al. Àcido zoledronico, fracturas clínicas y mortalidad tras una fractura de cadera. *N Engl J Med* 2007; 357: 1799-1809.
- 6- Aclasta. Scientific Discussion. Disponible a: <http://www.emea.europa.eu/index/indexh1.htm>. Consultat agost de 2008-08-13
- 7-Brock Woodis. Once-Yearly Administre Intravenous Zoledronic Acid for Postmenopausal Osteoporosis. *The Annals of Pharmacotherapy* 2008; 42: 1085-89.