

INFORME TECNICO DE EVALUACIÓN

ÁCIDO ZOLEDRÓNICO

Osteoporosis

Septiembre 2008

Servicio de Farmacia

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

Fármaco: Acido Zoledrónico 5 mg.

Indicación clínica solicitada: osteoporosis postmenopáusica en mujeres con riesgo elevado de fractura.

Autores / Revisores: Vicente Arocas y Amelia de la Rubia.

Declaración Conflicto de Intereses de los autores: No.

2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN

Facultativo que efectuó la solicitud: Dr. Bermúdez.

Servicio: Reumatología.

Justificación de la solicitud: mayor eficacia antifractura y ventajas en cuanto a posología.

Fecha recepción de la solicitud: abril 2008.

Petición a título: consensuada con el resto del Servicio.

3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO

Nombre genérico: ácido zoledrónico.

Nombre comercial: Aclasta®.

Laboratorio: Novartis Farmacéutica.

Grupo terapéutico: M05BA. Bisfosfonatos.

Vía de administración: perfusión intravenosa.

Tipo de dispensación: uso Hospitalario.

Vía de registro: procedimiento centralizado.

Presentaciones y precio			
Forma farmacéutica y dosis	Unidades por envase	Código	Coste por vial (PVL + IVA)
Viales 5 mg frasco 100 mL	1	651212	369.7 €

4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA

4.1 Mecanismo de acción.

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

EMA y AEMPS:

- Tratamiento de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas y hombres con riesgo elevado de fractura, incluyendo aquellos con fractura de cadera reciente.
- Tratamiento de la enfermedad ósea de Paget.

FDA:

- Tratamiento de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas.
- Tratamiento de la enfermedad ósea de Paget en hombres y mujeres.

4.3 Posología, forma de preparación y administración.

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

Forma de administración:

Aclasta (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.

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 del periodo de perfusión, seguido de un rápido descenso hasta < 10% del pico después de 4 horas y < 1% del pico después de 24 horas, con un periodo subsiguiente prolongado de concentraciones muy bajas que no superan el 0,1% del pico.

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: se elimina por un proceso trifásico: eliminación bifásica rápida de la circulación sistémica, con semividas de $t_{1/2\alpha}$ 0,24 y $t_{1/2\beta}$ 1,87 horas, seguida por una fase de eliminación prolongada con una semivida de eliminación terminal de $t_{1/2\gamma}$ 146 horas. El ácido zoledrónico no se metaboliza y se excreta inalterado por vía renal. Durante las primeras 24 horas, el $39 \pm 16\%$ de la dosis administrada se recupera en la orina, mientras que la restante se une principalmente al tejido óseo. Del tejido óseo se libera muy lentamente volviendo a la circulación sistémica y se elimina por vía renal. El aclaramiento corporal total es $5,04 \pm 2,5$ l/h, independiente de la dosis, y no está afectado por el sexo, edad, raza ni peso corporal.

Farmacocinética en situaciones especiales:

- **Alteración renal:** se elimina inalterado por orina, por lo que en el caso de pacientes con aclaramiento de creatinina < 30 mL/min no se recomienda su uso.

- **Niños y adolescentes:** No se ha estudiado su uso; por lo tanto no deberá utilizarse.

5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA

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.

5.1 Ensayos clínicos pivotaes.

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.

Nº 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 $\leq -1,5$ y al menos dos fracturas vertebrales leves o una moderada existente; o bien una puntuación T de la DMO en el cuello femoral $\leq -2,5$ con o sin evidencia de fracturas vertebrales existentes. El 15% había recibido tratamiento previo con bisfosfonatos.

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%	RRR IC95%
Al menos una fractura vertebral nueva 1 año	1.5 %	3.7 %	2.2 % (1.4 a 3.1)	60 %** (43-72)
Al menos una fractura vertebral nueva 2 años	2.2 %	7.7%	5.5 % (4.4 a 6.6)	71 %** (62 a 78)
Al menos una fractura vertebral nueva 3 años	3.3 %	10.9%	7.6 % (6.3 a 9.0)	70 %** (62 a 76)
Fracturas de cadera a 3 años	1.4 %	2.5 %	1.1 % (0.5 a 1.7)	41 %*** (17 a 58)
Variables secundarias				
Cualquier fractura clínica (1)	8,4 %	12,8 %	4,4 %	33 %**
Fractura vertebral clínica (2)	0,5 %	2,6 %	2,1 %	77 %**
Fractura no vertebral (1)	8,0 %	10,7 %	2,7 %	25 %*

*valor $p < 0,001$, **valor $p < 0,0001$, ***valor $p = 0,002$

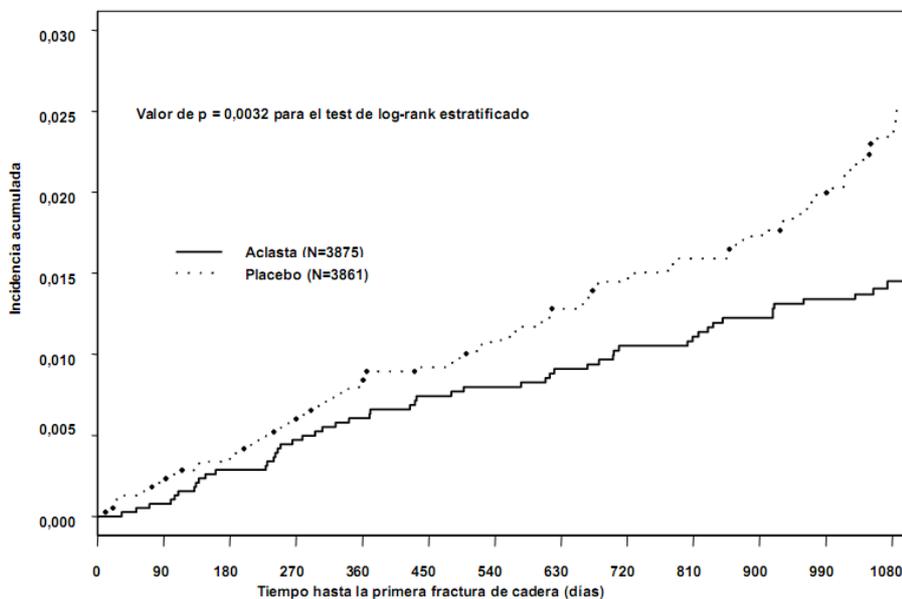
(1) Excluyendo dedo de mano, dedo de pie y fracturas faciales

(2) Incluyendo fracturas vertebrales torácicas y lumbares clínicas

Las reducciones en **fracturas vertebrales** durante los tres años fueron consistentes y significativamente superiores con zoledrónico que con placebo, 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 del 41% en el riesgo de fracturas de cadera a lo largo de los 3 años. La incidencia de fracturas de cadera fue de 1,44% para los pacientes tratados con Aclasta comparado al 2,49% para los pacientes tratados con placebo.

Figura 1 Incidencia acumulada de fracturas de cadera a lo largo de 3 años



En 6.084 mujeres que no recibieron tratamiento concomitante para la osteoporosis Aclasta demostró una reducción del 41% en el riesgo de fracturas de cadera durante este periodo de tiempo. En 1.652 mujeres a las que se permitió el tratamiento concomitante para la osteoporosis se observó una reducción comparable del 42% en el riesgo de fracturas de cadera. Las reducciones en fracturas de cadera a lo largo de los tres años fueron superiores con Aclasta que con placebo independientemente de la edad, región geográfica, raza, índice de masa corporal basal, número de fracturas vertebrales basales, o puntuación T de DMO en el cuello femoral.

Efecto sobre todas las fracturas clínicas: Aclasta demostró superioridad frente a placebo en la reducción de la incidencia de todas las fracturas clínicas, fracturas vertebrales clínicas y no vertebrales. Todas las fracturas clínicas se verificaron en base a la evidencia radiográfica y/o la evidencia clínica. Aclasta también demostró ser superior a placebo aumentando significativamente la DMO, reduciendo la tasa de recambio óseo, mejorando los marcadores de recambio óseo y reduciendo la pérdida de estatura y los días de incapacidad.

Efectos adversos. 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, $p < 0.001$).

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.

5.2 Otros ensayos clínicos.

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.

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.

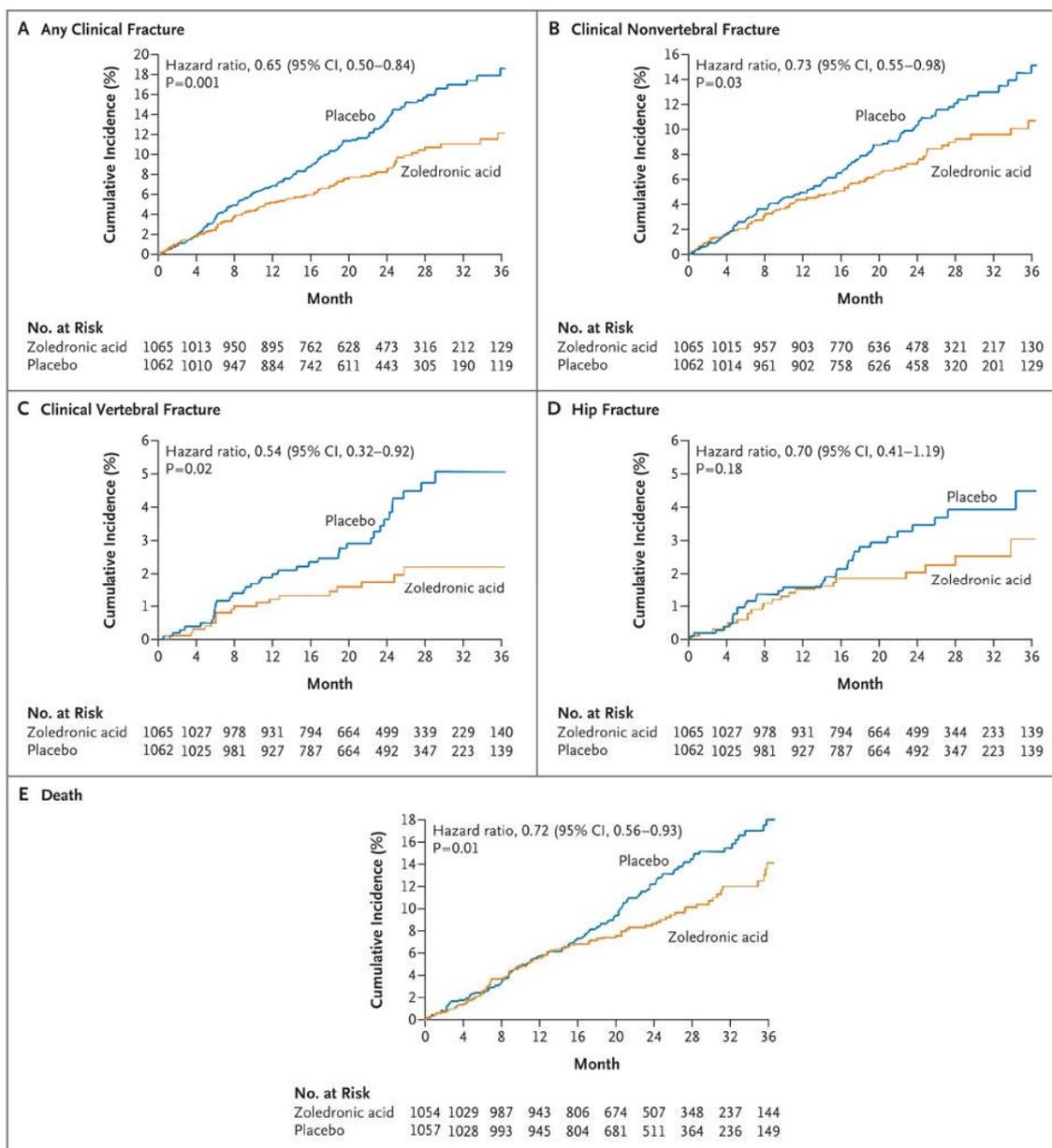
Otras variables: Cambios en la DMO, nuevas fracturas de cadera, vertebrales y no vertebrales y efectos adversos, incluida la muerte.

Todos 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 meses	Zoledrónico 5mg	Placebo	RAR	p
Cualquier fractura	8.6 %	13.9 %	5.3 %	0.001
Fractura no vertebral	7.6 %	10.9 %	3.3 %	0.03
Cadera	2.0 %	3.5 %	1.5 %	0.18 (ns)
Vertebral	1.7 %	3.8 %	2.1 %	0.02
Muerte	9.6 %	13.3 %	3.7 %	0.01

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.

Los **acontecimientos adversos** serios notificados fueron similares en ambos grupos. En el grupo de zoledrónico aparecieron más casos de pirexia (8,7% vs 3,1%), mialgia (4.9% vs 2.7%), dolor óseo (3,2% vs 1.0%) y dolor musculoesquelético (3.1% vs 1.2%).



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.

Nº pacientes: 128 pacientes.
Diseño: multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y 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 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	ácido zoledrónico 5 mg (n=69)	alendronato oral 70 mg por semana (n=59)	p
Reducción de la concentración urinaria media de NTX en la semana 1.	30.9	9.3	<0.0001

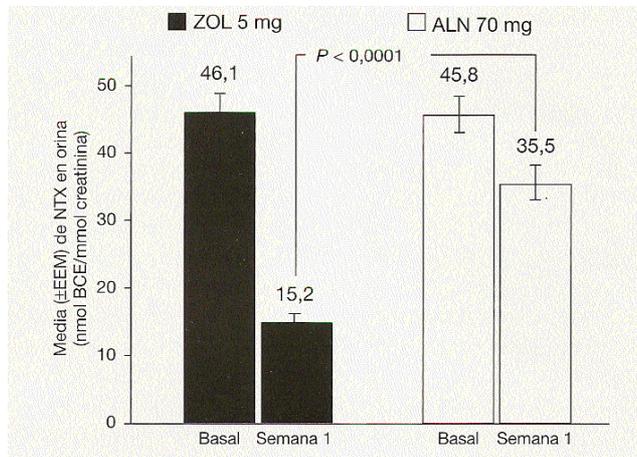


Figura 1. Concentración media urinaria de telopéptido N (NTX) en la situación basal y en la semana 1. $p < 0,0001$ para el cambio relativo respecto a la situación basal con ácido zoledrónico (ZOL) 5 mg frente a alendronato (ALN) 70 mg.

El tratamiento con ZOL 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.

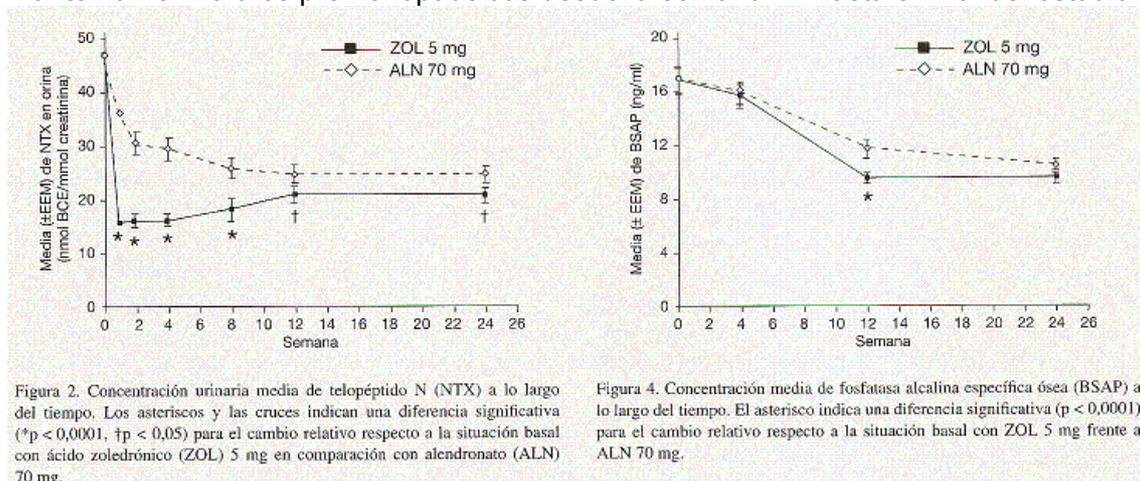


Figura 2. Concentración urinaria media de telopéptido N (NTX) a lo largo del tiempo. Los asteriscos y las cruces indican una diferencia significativa ($*p < 0,0001$, $\dagger p < 0,05$) para el cambio relativo respecto a la situación basal con ácido zoledrónico (ZOL) 5 mg en comparación con alendronato (ALN) 70 mg.

Figura 4. Concentración media de fosfatasa alcalina específica ósea (BSAP) a lo largo del tiempo. El asterisco indica una diferencia significativa ($p < 0,0001$) para el cambio relativo respecto a la situación basal con ZOL 5 mg frente a ALN 70 mg.

Las reducciones de las **concentraciones de β -CTX** fueron mayores que las de NTX en orina, pero siguieron una evolución temporal similar, de tal manera que los valores a las 24 semanas estaban dentro del margen de referencia premenopáusico o cerca de él para ambos grupos de tratamiento.

Las **concentraciones de BSAP** no disminuyeron con tanta rapidez como las de NTX en orina, y solamente el valor obtenido en la semana 12 fue significativamente inferior en el grupo ZOL 5 mg en comparación con ALN 70 mg. Al llegar a la semana 12, ambos grupos presentaban unas concentraciones de BSAP situadas en el margen de referencia de las mujeres premenopáusicas, y se mantuvieron hasta la finalización del estudio.

En todas las categorías evaluadas, los pacientes **prefirieron** las perfusiones i.v. anuales. Los síntomas de tipo gripal fueron más frecuentes en el grupo ZOL 5 mg durante los 3 primeros días siguientes al inicio del tratamiento. Sin embargo, tras ese período, ZOL 5 mg fue generalmente seguro y bien tolerado.

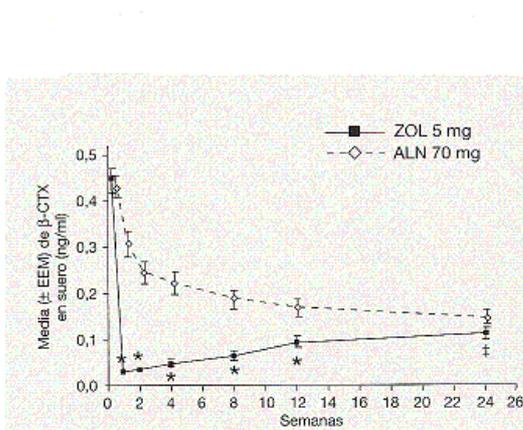


Figura 3. Concentración sérica media de telopéptido β -C (β -CTX) a lo largo del tiempo. Los asteriscos y las dobles cruces indican diferencias significativas ($^*p < 0,0001$, $‡p < 0,01$) para el cambio relativo respecto a la situación basal con ácido zoledrónico (ZOL) 5 mg frente a alendronato (ALN) 70 mg.

Preferencia de las pacientes por la pauta de tratamiento

Parámetro/grupo de tratamiento	Una vez al año (i.v.), n (%)	Una vez por semana (cápsulas), n (%)	Ambos por igual, n (%)	Total, N (%)
<i>Mayor comodidad</i>				
ZOL 5 mg	49 (76,6)	7 (10,9)	8 (12,5)	64 (100,0)
ALN 70 mg	32 (55,2)	12 (20,7)	14 (24,1)	58 (100,0)
Total	81 (66,4)	19 (15,6)	22 (18,0)	122 (100,0)
<i>Mayor satisfacción</i>				
ZOL 5 mg	40 (62,5)	12 (18,8)	11 (17,2)	63 (98,4)
ALN 70 mg	33 (56,9)	11 (19,0)	14 (24,1)	58 (100,0)
Total	73 (59,8)	23 (18,9)	25 (20,5)	121 (99,2)
<i>Mayor aceptación de un uso en un período de tiempo largo</i>				
ZOL 5 mg	47 (73,4)	11 (17,2)	6 (9,4)	64 (100,0)
ALN 70 mg	36 (62,1)	8 (13,8)	14 (24,1)	58 (100,0)
Total	83 (68,0)	19 (15,6)	20 (16,4)	122 (100,0)
<i>Preferencia global</i>				
ZOL 5 mg	45 (70,3)	12 (18,8)	7 (10,9)	64 (100,0)
ALN 70 mg	36 (62,1)	12 (20,7)	10 (17,2)	58 (100,0)
Total	81 (66,4)	24 (19,7)	17 (13,9)	122 (100,0)

Las frecuencias globales de **acontecimientos adversos** en los 2 grupos de tratamiento fueron similares.

Globalmente se demostró que una sola perfusión de ZOL 5 mg produjo una reducción de los marcadores de la resorción ósea mayor y más rápida que el empleo de ALN 70 mg oral semanal, con unos efectos similares sobre la formación ósea.

Limitaciones del estudio:

- 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.

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 post-menopáusicas 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).

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	ácido zoledrónico 5 mg (n=113)	alendronato oral 70 mg/semana (n=112)	Diferencia de medias	IC 95%
% cambio de la DMO a los 12 meses (ITT)	0.167 (±0.258)	0.813 (±0.283)	-0.646	de -1,400 a +0,108
% cambio de la DMO a los 12 meses (ITT-m)	0.120 (±0.273)	0.828 (±0.288)	-0.708	de -1,491 a +0,075
Variables secundarias	ácido zoledrónico 5 mg (n=113)	alendronato oral 70 mg/semana (n=112)	p (a los 12 meses)	
Marcadores de resorción ósea a 12 meses				
Cambio del NTX a los 12 meses desde 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				
Cambio 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.

PIPN: Propéptido N-terminal de colágeno tipo I.

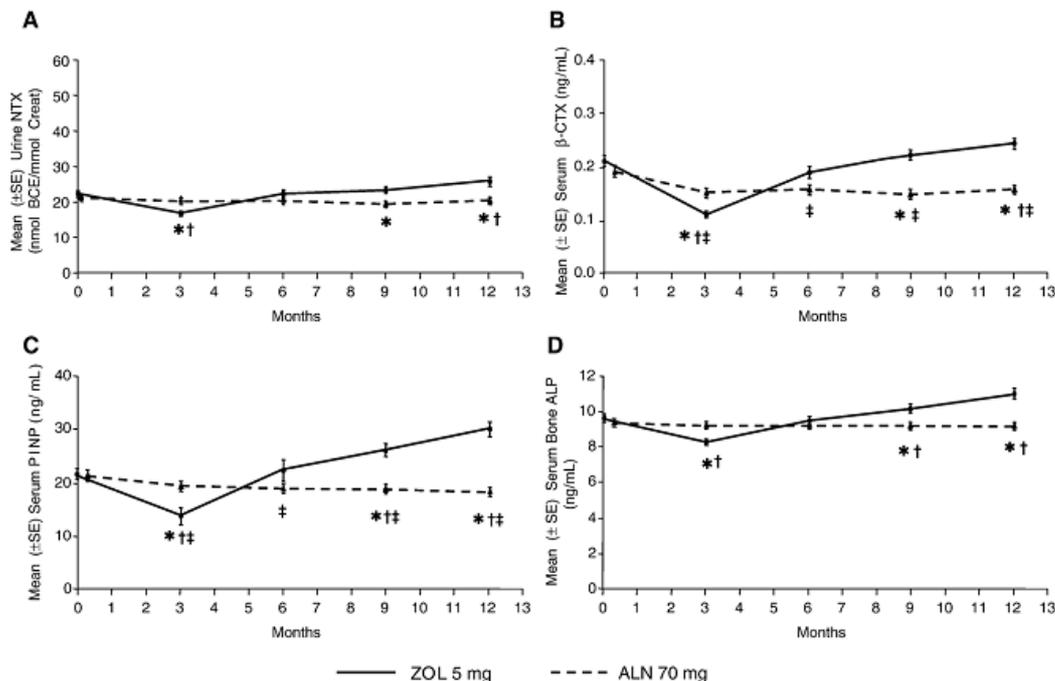


Fig. 1. Mean values over time for (A) urine NTX (reference range: 17.8–46.4 nmol BCE/mmol creatinine), (B) serum β-CTX (reference range: 0.117–0.606 ng/ml), (C) serum PINP (reference range: 15.13–58.59 ng/ml), and (D) serum bone ALP (reference range: 6.2–12.8 ng/ml). **P* < 0.05 for ZOL vs. ALN; †*P* values obtained from ANOVA on the natural log of (post-baseline/baseline). ‡*P* < 0.05 for ZOL vs. baseline; †*P* < 0.05 for ALN vs. baseline; †*P* values obtained from a paired *t*-test. ZOL, zoledronic acid; ALN, alendronate; β-CTX, C-telopeptide of type I collagen; bone ALP, bone-specific alkaline phosphatase; NTX, N-telopeptide of type I collagen; PINP, N-terminal propeptide of type I collagen; SD, standard deviation.

En este estudio, la DMO se mantuvo estable durante 12 meses tras el cambio de alendronato oral a una dosis anual de zoledrónico 5 mg intravenoso.

El leve pero significativo descenso de los marcadores CTX y PINP respecto a la basal en el grupo que continuó con **alendronato** puede ser debido a una mejor adherencia en el periodo de estudio.

En el grupo de **zoledrónico** hay un rápido descenso de los marcadores tras la infusión. Después va aumentando poco a poco desde el mes 3 al 12. Este rápido descenso tras la infusión hace suponer que con el tratamiento prolongado con ALN no se obtiene la máxima supresión del recambio óseo.

El posterior incremento en el grupo del zoledrónico de los marcadores entre los meses 3 y 12 sugiere que no se mantiene la máxima supresión del recambio óseo tras la administración de un bifosfonato potente y que el recambio óseo se recupera tras el efecto agudo de la dosis intravenosa. En cualquier caso, los valores permanecen dentro del rango normal premenopáusico y no se aproximan a los valores previos al tratamiento con alendronato.

La frecuencia de efectos adversos fue similar en ambos grupos.

Más pacientes mostraron preferencia por el tratamiento con una dosis única anual intravenosa frente a la semanal por vía oral.

Patient preference for treatment regimen			
Parameter/Treatment Group	Once-a-year IV, n (%)	Once-a-week capsule, n (%)	Both are equal, n (%)
More convenient			
ZOL 5 mg	87 (78.4)	7 (6.3)	17 (15.3)
ALN 70 mg	88 (80.0)	9 (8.2)	13 (11.8)
Total	175 (79.2)	16 (7.2)	30 (13.6)
Better fits lifestyle			
ZOL 5 mg	77 (69.4)	7 (6.3)	27 (24.3)
ALN 70 mg	83 (75.5)	11 (10.0)	16 (14.5)
Total	160 (72.4)	18 (8.1)	43 (19.5)
More willing to take for a long period of time			
ZOL 5 mg	76 (68.5)	7 (6.3)	28 (25.2)
ALN 70 mg	82 (74.5)	13 (11.8)	15 (13.6)
Total	158 (71.5)	20 (9.0)	43 (19.5)
Overall preference			
ZOL 5 mg	86 (77.5)	7 (6.3)	17 (15.3)
ALN 70 mg	88 (80.0)	13 (11.8)	9 (8.2)
Total	174 (78.7)	20 (9.0)	26 (11.8)

ZOL, zoledronic acid; ALN, alendronate.

Patients answered the 4 questions at the end of the study.

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.

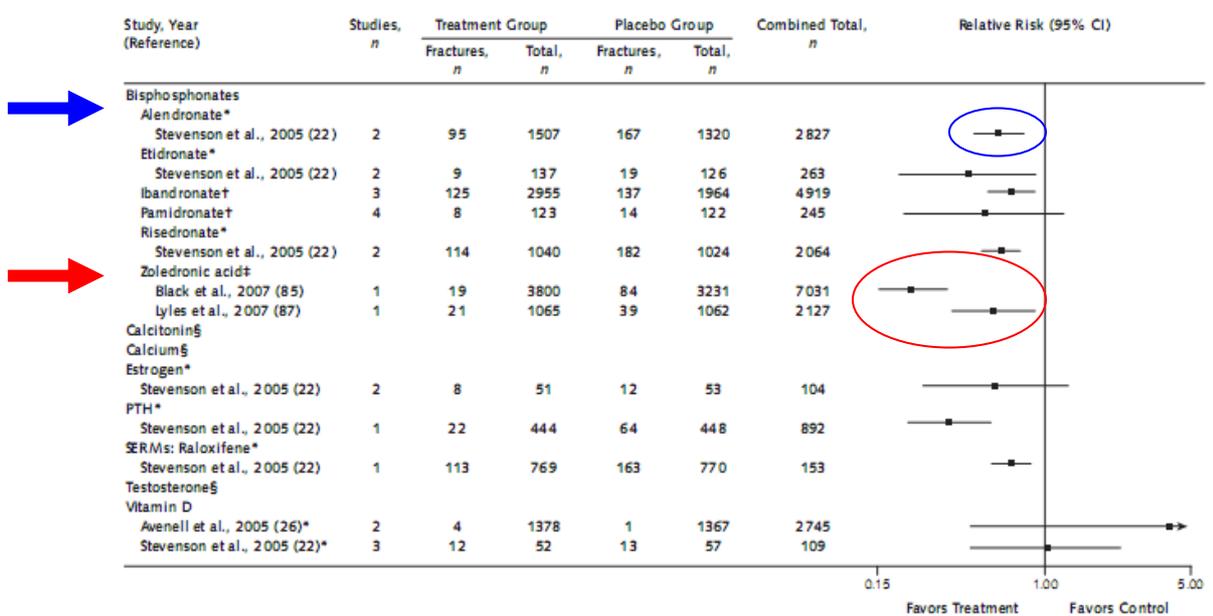
5.2. Revisiones sistemáticas.

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.

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

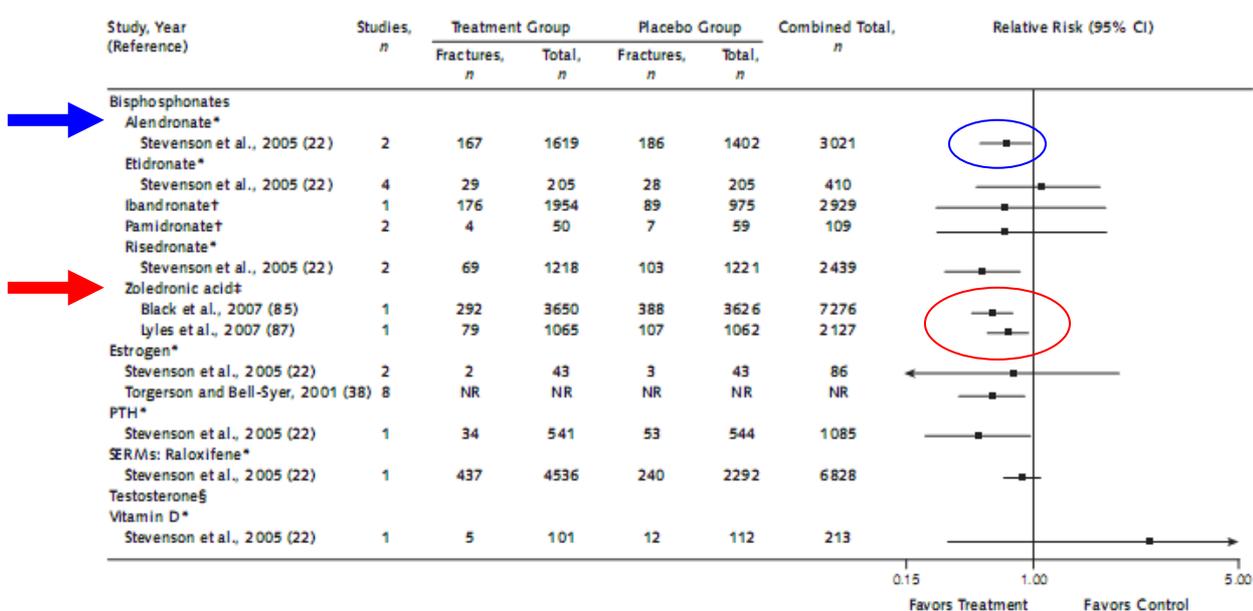
Conclusiones de los autores: Los datos son insuficientes para determinar la eficacia relativa o seguridad de estos agentes.

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



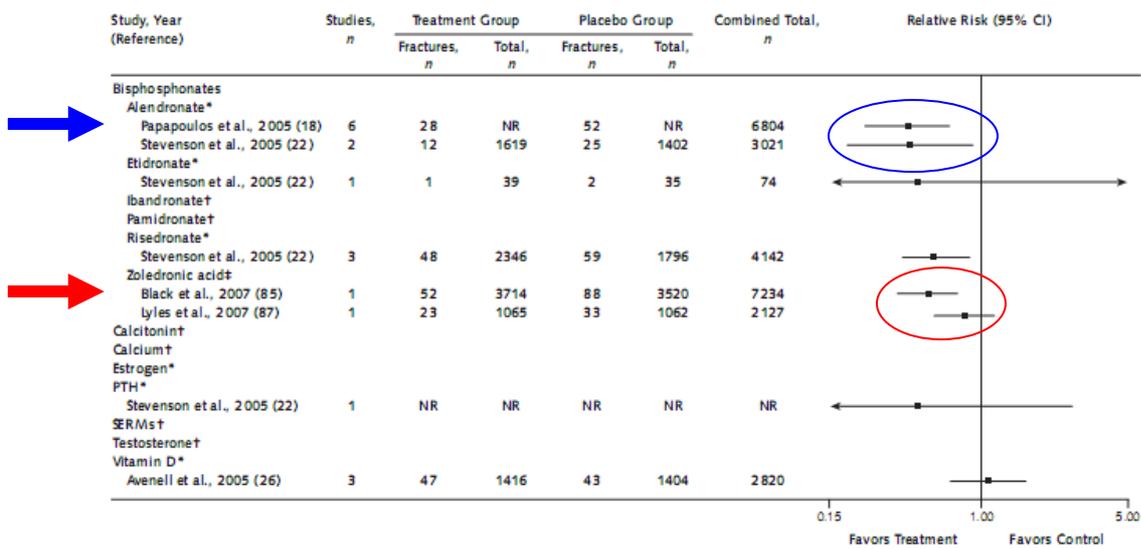
PTH = parathyroid hormone; SERM = selective estrogen receptor modulator. *Pooled risk estimate from cited meta-analysis or systematic review. †Pooled risk estimate calculated by authors; restricted to studies with >12 months of follow-up. ‡Risk estimate calculated from cited individual studies. §Insufficient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

5.3. Opiniones de fuentes independientes.

NHS. Marzo 2008. (Reino Unido)

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)

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.

Arznei-Telegramm. 2008. (Alemania)

Ácido zoledrónico puede ser considerado para mujeres que no pueden tomar bisfosfonatos orales como el ácido alendrónico.

Info från Läkemedelsverket. 2007. (Suecia)

La reducción en el riesgo de fracturas de cadera y vertebrales es similar al obtenido con los bisfosfonatos orales.

Micromedex. 2008.

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

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

6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD

6.1 Descripción de los efectos secundarios más significativos en los EC.

El porcentaje global de pacientes que experimentaron síntomas post-administración fue de un 44,7%, 16,7% y 10,2% después de la primera, segunda y tercera perfusión, respectivamente.

La incidencia de síntomas individuales después de la primera perfusión fue: fiebre (17,1%), mialgia (7,8%), síntomas similares a la gripe (6,7%), artralgia (4,8%) y cefalea (5,1%). La incidencia de estos síntomas disminuye significativamente con la administración de las siguientes dosis. La mayoría de estos síntomas aparecen durante los tres primeros días siguientes a la administración y su incidencia puede reducirse con la administración de paracetamol o ibuprofeno seguidamente después de la administración de Aclasta.

La incidencia global de **fibrilación auricular** en pacientes que recibieron tratamiento con Aclasta y placebo fue de un 2,5% (96 de 3.862) y 1,9% (75 de 3.852), respectivamente. Se desconoce el mecanismo causante del aumento de la incidencia de fibrilación auricular.

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 un ensayo clínico con un número elevado de pacientes, el cambio en el aclaramiento de creatinina y la incidencia de insuficiencia renal y alteración renal fue comparable para los grupos tratados con Aclasta 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 Aclasta frente a un 0,8% de los pacientes tratados con placebo.

Hipocalcemia.

En un ensayo clínico con un número elevado de pacientes, 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 Aclasta. 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 Aclasta 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 Aclasta en los ensayos realizados en pacientes con enfermedad de Paget.

Todos los pacientes recibieron un adecuado suplemento con vitamina D y calcio tanto en el ensayo de osteoporosis postmenopáusica como en los ensayos en enfermedad de Paget.

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 bisfosfonatos, 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. 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 Aclasta y un paciente tratado con placebo. Ambos casos se resolvieron.

6.2 Efectos secundarios descritos en ficha técnica.

En la Tabla se presenta una lista de las reacciones adversas muy frecuentes (=1/10), frecuentes (= 1/100, < 1/10), poco frecuentes (=1/1.000, <1/100) y raras (=1/10.000, <1/1.000). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia:

<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, disgeusia
<i>Trastornos oculares</i>	<i>Poco frecuentes</i>	Conjuntivitis, dolor ocular, uveítis
	<i>Raras</i>	Episcleritis, iritis
<i>Trastornos del oído y del laberinto</i>	<i>Poco frecuentes</i>	Vértigo
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	<i>Frecuentes</i>	Náuseas, vómitos, diarrea
	<i>Poco frecuentes</i>	Dispepsia, dolor abdominal, sequedad de boca, esofagitis
<i>Trastornos renales y urinarios</i>	<i>Poco frecuentes</i>	Aumento de creatinina en sangre
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	<i>Poco frecuentes</i>	Erupción cutánea
<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>	Inflamación de las articulaciones, dolor en el hombro, espasmos musculares, debilidad muscular, rigidez muscular
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>	<i>Frecuentes</i>	Hipocalcemia†
	<i>Poco frecuentes</i>	Anorexia
<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 psiquiátricos</i>	<i>Poco frecuentes</i>	Insomnio

†: Frecuente solo en enfermedad de Paget.

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 de costes 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	5 mg anuales	70 mg semanales
Unidades anuales	1	52
Coste anual	370 €*	334 €
Coste incremental respecto a la terapia de referencia	+36 €	--

*No incluido coste de hospital de día.

7.2 Coste Eficacia Incremental.

Los EC comparativos entre zoledrónico y otros bifosfonatos solamente han valorado marcadores de recambio óseo, por lo que no se puede calcular el coste eficacia incremental directamente. Comparamos de modo orientativo el CEI utilizando los EC 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	Medicamento con que se compara	NNT (IC 95%)	Coste incremental (A-B)	CEI (IC 95%) (A-B) x NNT
Alendronato	Fractura vertebral a 3 años	Placebo	15	334 €	5.010 €
Zoledrónico	Fractura vertebral a 3 años	Placebo	14	370 €	5.180 €

En la actualidad, en la Región de Murcia hay más de 6.000 pacientes en tratamiento con alendronato. Suponiendo que el 3% no lo toleraran por esofagitis o úlcera esofágica, serían candidatos a tratamiento con zoledrónico cerca de 200 pacientes anuales, lo que supondría un gasto directo para el hospital de unos 74.000 €, al que habría que añadir el gasto de hospital de día. Con ello se podría reducir en 14 de estas pacientes el riesgo de fractura de cadera en un 41% a los 3 años.

8.- AREA DE CONCLUSIONES

8.1 Resumen de los aspectos más significativos.

- El ácido zoledrónico 5 mg administrado en perfusión intravenosa una vez al año ha demostrado reducir más que **placebo** la incidencia de fracturas vertebrales, de cadera y el resto de fracturas clínicas en mujeres postmenopáusicas con riesgo elevado de fractura.
- Comparado con otros bisfosfonatos (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.
- 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).
- El ácido zoledrónico se ha asociado a un aumento en la incidencia de fibrilación auricular. Tras la administración, también aumenta la incidencia de insuficiencia renal transitoria y de síntomas pseudogripales.
- Comparándolo con alendronato el coste anual por paciente sin tener en cuenta el gasto de hospital de día es ligeramente superior (370 € vs 334 €), y para evitar una fractura vertebral a los 3 años es necesario invertir 5.180 €.
- Está próximo a aparecer el ácido zoledrónico genérico de 4 mg. Es el mismo laboratorio el que comercializa Zometa[®] (zoledrónico 4mg) y Aclasta[®] (zoledrónico 5 mg).

8.2 Conclusiones.

- Actualmente, el tratamiento de la osteoporosis se realiza con bisfosfonatos orales, calcio y vitamina D, por lo que esta patología es asistida en el ámbito de la atención primaria por distintos especialistas de Medicina Interna y Traumatología.
- 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 Reumatología establecer una guía interniveles de acuerdo con los especialistas, para el tratamiento de esta patología con bisfosfonatos. Dicha guía o protocolo deberá establecer claramente las condiciones y datos clínicos que deberían reunir las pacientes que se beneficiarán de este tratamiento en el ámbito hospitalario, teniendo en cuenta los criterios de inclusión y de exclusión seguidos en los ensayos clínicos.
- Al ser equivalente a los bisfosfonatos orales en cuanto a eficacia e **inferior en seguridad y con un coste mayor**, a modo de orientación para la elaboración de la guía interniveles para este tratamiento, el ácido zoledrónico solo debería ser considerado para mujeres que no toleren o estén contraindicados los bisfosfonatos orales como el ácido alendrónico.
- Está próximo a comercializarse en España un nuevo fármaco para el tratamiento de la osteoporosis (denosumab), de administración sc dos veces al año, que evita los problemas gastrointestinales que generan los bisfosfonatos orales y evitaría a su vez la administración en hospital de día.

9.- BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha técnica Aclasta®.
2. Micromedex® 2008.
3. FDA label. (www.fda.gov).
4. EMEA: scientific discussion. (www.emea.europa.eu/index).
5. 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.
6. 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. 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.
8. 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.
9. Prescrire Redaction. Zoledronic acid. *Prescrire International*. 2008; 17 (96):143.
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. Biphosphonates for osteoporosis. *Safer Medication Use*. January 2008.

GRADOS DE RECOMENDACIÓN (*)		NIVELES DE EVIDENCIA	
Clase I	Evidencia y/o acuerdo general de que un determinado procedimiento diagnóstico/tratamiento es beneficioso, útil y efectivo;	Nivel de evidencia A	Datos procedentes de múltiples ensayos clínicos aleatorizados o metaanálisis
Clase II	Evidencia conflictiva y/o divergencia de opinión acerca de la utilidad/eficacia del tratamiento;	Nivel de evidencia B	Datos procedentes de un único ensayo clínico aleatorizado o de grandes estudios no aleatorizados
Clase IIa	El peso de la evidencia/opinión está a favor de la utilidad/eficacia;	Nivel de evidencia C	Consenso de opinión de expertos y/o pequeños estudios, estudios retrospectivos, registros
Clase IIb	La utilidad/eficacia está menos establecida por la evidencia/opinión.		