

## ÁCIDO ZOLEDRÓNICO (ACLASTA®) para el tratamiento de la osteoporosis

Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica del Hospital Clínico Universitario de Valladolid  
Fecha: 16/12/2009

### 1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

**Fármaco:** Ácido Zoledrónico

**Indicación clínica solicitada:** Para el tratamiento de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas, en mujeres tras fractura de cadera por traumatismo de bajo impacto y/o en hombres con riesgo elevado de fractura.

**Autores / Revisores:** Mercedes Hernando Verdugo/Teresa Sánchez Sánchez.

**Tipo de informe:** actualizado

**Declaración conflicto de intereses de los autores:** Declaran no tener.

### 2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN

**Facultativo que efectuó la solicitud:** Dr. Campuzano Soloaga

**Servicio:** Cirugía Ortopédica y Traumatología.

**Justificación de la solicitud:** Zoledrónico se distribuye rápidamente por el hueso, obteniéndose un porcentaje mayor de reducción del riesgo de nuevas fracturas y también una mayor reducción de la mortalidad comparado con otros bisfosfonatos orales. Presenta una mejor tolerabilidad, no siendo necesario que el paciente esté en ayunas dos horas antes ni después de la administración. La dosis anual única garantiza el cumplimiento y el control de los pacientes.

**Fecha recepción de la solicitud:** 12 de mayo de 2009

**Petición a título:**  Individual     Consenso Servicio     Consenso + Jefe de Servicio

### 3.- ÁREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO<sup>(1,2)</sup>

**Nombre genérico:** Ácido Zoledrónico

**Nombre comercial:** Aclasta®

**Laboratorio:** Novartis Farmacéutica S.A.

**Grupo terapéutico.** Denominación: Bisfosfonatos. Código ATC: M05BA08

**Vía de administración:** Intravenoso

**Tipo de dispensación:** Uso Hospitalario

**Vía de registro:** Centralizado por la EMEA. Abril 2005. Fecha de revisión del texto: Julio 2009.

Presentaciones y precio			
Forma farmacéutica y dosis	Unidades por envase	Código Nacional	Coste/ unidad (PVL+ IVA)
Aclasta® vial 5 mg/100 ml solución para perfusión	1	6512128	369,70 €

### 4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA

#### 4.1 Mecanismo de acción<sup>(1)</sup>

El ácido zoledrónico pertenece a la clase de los bisfosfonatos que contienen nitrógeno. Actúa principalmente en el hueso, inhibiendo la resorción ósea mediada por osteoclastos. Su acción selectiva en los huesos se basa en su alta afinidad por el tejido óseo mineralizado. Su principal diana en el osteoclasto es la enzima farnesil pirofosfato sintasa. Su larga duración de acción se debe a la gran afinidad para unirse al lugar activo de esta enzima y al tejido óseo mineralizado.

#### 4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación:

AEMyPS y EMEA<sup>(2)</sup>: Aclasta® está indicado en:

- ✓ El tratamiento de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas y en hombres, con riesgo elevado de fractura, incluido aquellos pacientes con una fractura de cadera por traumatismo de bajo impacto reciente.
- ✓ El tratamiento de la osteoporosis asociada al tratamiento sistémico de larga duración con glucocorticoides en mujeres postmenopáusicas y en hombres con riesgo elevado de fractura.
- ✓ El tratamiento de la enfermedad ósea de Paget (*indicación autorizada por la Comisión de Farmacia y Terapéutica en Abril de 2007*).

Fecha de aprobación: 15-04-2005. Fecha de revisión del texto: Julio 2009.

FDA<sup>(3)</sup>: Reclast® está indicado:

- ✓ Para el tratamiento de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas.
- ✓ Para aumentar la masa ósea en hombres con osteoporosis.
- ✓ Para el tratamiento y prevención de la osteoporosis inducida por glucocorticoides en pacientes en tratamiento con glucocorticoides durante al menos 12 meses.
- ✓ El tratamiento de la enfermedad ósea de Paget en hombres y mujeres.

Fecha de aprobación: 2001. Fecha de revisión del texto: Marzo 2009.

### 4.3 Posología y forma de administración<sup>(2)</sup>

#### Posología

La dosis recomendada es una perfusión intravenosa única de 5 mg una vez al año. En pacientes con una fractura de cadera por traumatismo de bajo impacto reciente se recomienda administrar dos o más semanas después de la intervención quirúrgica (la administración, al menos, 6 semanas después de la cirugía, tiene mejores resultados<sup>(4)</sup>).

#### Instrucciones de uso

Se administra mediante un sistema de perfusión con toma de aire y a una velocidad de perfusión constante, que no debe ser inferior a 15 minutos.

Debe hidratarse adecuadamente al paciente antes de la administración de zoledrónico, especialmente en pacientes de edad avanzada y los que reciben tratamiento con diuréticos.

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

En pacientes con una fractura de cadera por traumatismo de bajo impacto reciente, se recomienda administrar una dosis de carga de 50.000 a 125.000 UI de vitamina D oral o intramuscular antes de la primera perfusión de zoledrónico.

La incidencia de síntomas post-administración que aparecen durante los tres primeros días después de la administración de zoledrónico se pueden reducir mediante la administración de paracetamol o ibuprofeno después de la perfusión.

#### Características de conservación

El frasco sin abrir no requiere ninguna condición especial de conservación.

Después de abrir: 24 horas a 2-8 °C, por riesgo de contaminación microbiológica.

### 4.4 Farmacocinética<sup>(2)</sup>

Zoledrónico presenta una unión a proteínas plasmáticas muy baja (22 %). Aproximadamente el 50 % de la dosis administrada se une al hueso. No se metaboliza en el organismo. Se elimina inalterado en orina. El aclaramiento total es de  $5,04 \pm 2,5$  l/hora, independientemente de la dosis, sexo, edad, raza o peso corporal. Tras la administración, se obtiene el  $39 \pm 16$  % de la dosis administrada inalterada en orina a las 24 horas, mientras que el resto se une principalmente al tejido óseo. Del tejido óseo se libera muy lentamente, volviendo a la circulación sistémica, y eliminándose por vía renal. 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.

#### 4.5 Características comparadas con otros medicamentos con la misma indicación disponibles en el Hospital/Mercado<sup>(1,2)</sup>

Características comparadas con otros medicamentos similares										
Nombre	Aclasta®*	Fosamax®*	Ácido Alendrónico EFG*	Bonviva®		Fosavance®	Actonel®			Difosfen®, Osteum®
Principio Activo	Zoledrónico	Alendrónico	Alendrónico	Ibandronato		Alendronato/ Colecalciferol	Risedronato			Etidronato
Presentación	Vial 5 mg/100 ml	Comp 10 mg	Comp 70 mg	Comp 150 mg	Jeringa prec. 3 mg	Comp 70 mg/2.800 UI 70 mg/5.600 UI	Comp 5 mg	Comp 35 mg	Comp 75 mg	Comp 200 mg
Vía	IV	oral	Oral	Oral	IV	Oral	Oral			Oral
Posología	Anual	Diario	Semanal	Mensual	Trimestral	Semanal	Diario	Semanal	Bimensual	Diario
Dispensación	Hospitalario	Receta médica	Receta médica	Receta médica	Hospitalario	Receta médica	Receta médica			Receta médica
Administración	Hospital de día	Tomar en ayunas (30 min antes del desayuno) con un vaso de agua del grifo. Permanecer 30 min incorporado, para evitar las reacciones esofágicas irritativas. No tomar ningún alimento al menos 30 min después de tomar el comprimido		Tomar en ayunas (al menos 1 hora antes del desayuno). Permanecer 1 hora incorporado, para evitar las reacciones esofágicas irritativas. No tomar ningún alimento al menos 1 hora después de tomar el comprimido	Hospital de día	Tomar en ayunas (30 min antes del desayuno) con un vaso de agua del grifo. Permanecer 30 min incorporado, para evitar las reacciones esofágicas irritativas. No tomar ningún alimento al menos 30 min después de tomar el comprimido	Tomar en ayunas (30 min antes del desayuno) con un vaso de agua del grifo. Permanecer 30 min incorporado, para evitar las reacciones esofágicas irritativas. No tomar ningún alimento al menos 30 min después de tomar el comprimido			Tomar en ayunas (2 h antes del desayuno) con un vaso de agua del grifo. No deben tomarse alimentos durante 2 horas después de la toma

\* Disponible en el hospital

## 5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA

### 5.1 Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

Se dispone del informe EPAR de la EMEA<sup>(4)</sup> y del informe CDER de la FDA<sup>(3)</sup>. En la discusión científica del informe EPAR de la EMEA aparecen descritos 2 ensayos clínicos pivotaes para el tratamiento de la osteoporosis, el HORIZON PFT (2301)<sup>(5)</sup> y el HORIZON-RFT (2310)<sup>(6)</sup>, donde se compara el ácido zoledrónico frente a placebo. Los estudios 2313<sup>(7)</sup> y 2315<sup>(8)</sup>, también descritos en el informe EPAR<sup>(4)</sup>, emplean como comparador alendronato 70 mg administrado una vez a la semana.

### 5.2. Resultados de los ensayos clínicos

#### ESTUDIO HORIZON-PFT<sup>(5)</sup>

En este estudio se evalúa la eficacia y seguridad de zoledrónico 5 mg administrado una vez al año comparado con placebo en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis. Se definió como variable principal de eficacia la proporción de pacientes con nuevas fracturas vertebrales y de cadera a los tres años.

**Tabla 1. Estudio HORIZON-PFT<sup>(5)</sup>. Ensayo 2301 informe EPAR<sup>(4)</sup>.  
Referencia: Black D, Delmas P, Eastell R et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. N England J Med 2007;356:1809-22.**

- Nº de pacientes: 7.765
- **Diseño:** Estudio randomizado, prospectivo, multicéntrico, fase III, doble ciego y controlado de zoledrónico frente a placebo en pacientes con osteoporosis postmenopáusica. Los pacientes recibieron una perfusión en el día 0, a los 12 meses y a los 24 meses de ácido zoledrónico o placebo.
- **Criterios de inclusión:** mujeres postmenopáusicas entre 65-89 años (73 años de media de edad), con una puntuación T de la DMO  $\leq -2,5$  en el cuello femoral con o sin datos indicativos de fractura vertebral existente, o bien una puntuación T de la DMO  $\leq -1,5$  en el cuello femoral y al menos dos fracturas vertebrales leves o una moderada existente. Se permitió el uso previo de bisfosfonatos vía oral, con un periodo de lavado cuya duración dependía del tiempo de uso de los mismos. También se permitió el uso concomitante con terapia hormonal sustitutiva, raloxifeno, calcitonina, tibolona, tamoxifeno, medroxiprogesterona, ipriflavona y dehidroepiandrosterona. Los pacientes fueron divididos en dos grupos en función si estaban o no en tratamiento con medicación para la osteoporosis al inicio del ensayo: **grupo I** (pacientes que no recibían tratamiento en el momento de la randomización) y **grupo II** (pacientes que sí recibían tratamiento en el momento de la randomización).
- **Criterios de exclusión:** Uso previo de hormona paratiroidea o de fluoruro sódico, ranelato de estroncio, esteroides anabolizantes, hormona del crecimiento en los 6 meses anteriores a la inclusión en el estudio, o corticoides sistémicos orales o intravenosos en los 12 meses anteriores. Pacientes con niveles séricos de Calcio  $> 2.75$  mmol/l ó  $< 2$  mmol/l, o con un aclaramiento de creatinina  $< 30$  ml/min fueron también excluidos del estudio.
- **Tipo de análisis:** ITT.
- Todas las mujeres recibieron dosis de 1.000-1.500 mg de calcio y 400-1.200 UI de vitamina D por vía oral al día.

#### Resultados

Variable evaluada en el estudio	Zoledrónico N=3.875	Placebo N=3.861	RAR (IC 95%)	p	NNT
Grupo I (sin tratamiento) Grupo II (con tratamiento)	3.045 (78,6%) 830 (21,4%)	3.039 (78,7%) 822 (21,3%)			
Variable principal (a los 3 años)					
• Proporción de pacientes con nuevas fracturas vertebrales en el grupo I	3,3%	10,9%	7,6 (6,3-9)	$p < 0,001$	13 (11-16)
• Fracturas de cadera en ambos grupos	1,4%	2,5%	1,1 (0,3-1,5)	$p = 0,002$	91 (69-238)
Variables secundarias:					
• Fracturas no vertebrales	8,0%	10,7%	2,7	$p < 0,001$	37
• Fracturas vertebrales clínicas	0,5%	2,6%	2,1	$p < 0,001$	48
• Cualquier otra fractura	8,4%	12,8%	4,4	$p < 0,001$	23
• Múltiples (>2) fracturas vertebrales morfológicas (grupo I)	0,2%	2,3%	2,1	$p < 0,001$	48

La **reducción de fracturas vertebrales durante los tres años** fue consistente y significativamente superior con zoledrónico que con placebo en el grupo de pacientes no tratados previamente con bisfosfonatos. Zoledrónico demostró una reducción absoluta de las fracturas de cadera del 1,1% a lo largo de los 3 años en la población general.

En cuanto al resultado en el incremento de DMO, en el grupo tratado con zoledrónico aumentó significativamente en la cadera, la columna lumbar y el cuello femoral.

En el informe de la EMEA<sup>(4)</sup> se aportan datos de eficacia del ácido zoledrónico en diferentes subgrupos, que no aparecen en la publicación del estudio<sup>(5)</sup>:

- Zoledrónico disminuyó las fracturas vertebrales en todos los subgrupos, 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.
- Con respecto a las fracturas de cadera, en los pacientes tratados previamente con bisfosfonatos no se demostró una reducción mayor con zoledrónico que con placebo:

**Tabla 2. Resultados por subgrupos.**

Variable evaluada en el estudio	Zoledrónico N=3.875	Placebo N=3.861	RAR (IC 95%)	p	NNT
Fractura de cadera en pacientes <b>previamente tratados</b> con bisfosfonatos. (14% de pacientes)	2,38%	1,58%	0,8%	NS	-
Fractura de cadera en pacientes <b>no tratados</b> previamente con bisfosfonatos. (86% de pacientes)	1,25%	2,66%	1,41%	S	71

- En función de la edad, sólo ha demostrado ser eficaz en mujeres < 70 años:

Reducción de la fractura de cadera en función de la edad						
Table 3: Hip fracture relative risk reduction by age.						
Age group	Zoledronic acid n/N (Event rate) <sup>1</sup>	Placebo n/N (Event rate)	Hazard ratio (95% CI) <sup>2</sup>	Within-subgroup p-value <sup>3</sup>	p-value for interaction <sup>4</sup>	
< 70	7/1140 (0.65)	24/1174 (2.13)	0.30 (0.13, 0.70)	0.0029	0.1222	
70 - 74	13/1238 (1.10)	25/1235 (2.30)	0.53 (0.27, 1.03)	0.0556		
≥ 75	32/1497 (2.36)	39/1452 (2.96)	0.82 (0.51, 1.32)	0.3501		

<sup>1</sup> n is the number of patients with hip fracture over time, N is the number of patients within each subgroup, and % is Kaplan-Meier estimate of the event rate at Month 36 (the approximate median duration of follow-up).  
<sup>2</sup> The hazard ratio/95% CI of zoledronic acid versus placebo is computed from a Cox proportional hazards regression model with treatment as a factor within the subgroup. A hazard ratio < 1 implies that a zoledronic acid-treated patient has a lower risk of having a hip fracture than a placebo-treated patient.  
<sup>3</sup> The within-subgroup p-value is calculated from a log-rank test.  
<sup>4</sup> The p-value for the subgroup and treatment interaction is from a Cox proportional hazards regression model with treatment, subgroup, and the interaction as factors

#### Limitaciones del estudio:

- Se compara frente a placebo a pesar de existir tratamientos eficaces y ampliamente estudiados.
- En la población estudiada, sólo el 14% de los pacientes habían recibido tratamiento previo con bisfosfonatos orales, mientras que en la práctica clínica es muy probable que la mayoría de los pacientes hayan recibido previamente bisfosfonatos orales. Por tanto, el beneficio esperado con zoledrónico en la población general posiblemente será inferior al obtenido en el ensayo clínico.

#### ESTUDIO HORIZON-RFT<sup>(6)</sup>

En este estudio se evaluó la eficacia y seguridad de zoledrónico en la prevención de nuevas fracturas en mujeres y hombres sometidos recientemente a intervención quirúrgica de una fractura de cadera.

**Tabla 3. Estudio HORIZON-RFT<sup>(6)</sup>. Ensayo 2310 informe EPAR<sup>(4)</sup>.**  
**Referencia: Lyles KW, Colón-Emeric CS, Magaziner JS et al. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. N Engl J Med 2007;357:1799-1809.**

- Nº de pacientes: 2.127  
- **Diseño:** Estudio randomizado, prospectivo, multicéntrico, fase III, doble ciego y controlado de zoledrónico frente a placebo en hombres y mujeres con fractura de cadera reciente. Los pacientes recibieron una perfusión de zoledrónico o placebo a los 90 días tras la intervención quirúrgica de una fractura de cadera, y posteriormente, cada 12 meses. La mediana del seguimiento fue de 1,9 años.  
- **Criterios de inclusión:** hombres o mujeres ≥ 50 años de edad (76 años de media de edad) que en los 90 días previos hubieran sido sometidos a una intervención quirúrgica de fractura de cadera por trauma de bajo impacto. Se permitió el uso previo de bisfosfonatos o de hormona paratiroidea tras un periodo de lavado cuya duración dependía del tiempo de uso de los mismos. También se permitió el uso concomitante con calcitonina nasal, moduladores selectivos de los receptores estrogénicos, terapia hormonal sustitutiva, tibolona y protectores externos de la cadera.  
- **Criterios de exclusión:** Uso previo de estroncio ni fluoruro sódico, hipersensibilidad previa a un bisfosfonato, posibilidad de embarazo, niveles séricos de Calcio > 2.8 mmol/l ó < 2 mmol/l, aclaramiento de creatinina < 30 ml/min, cáncer activo, enfermedad metabólica ósea diferente a la osteoporosis y esperanza de vida inferior a 6 meses en función del investigador.  
- **Tipo de análisis:** ITT.  
- Todos los pacientes recibieron dosis de 1.000-1.500 mg de calcio y 800-1.200 UI de vitamina D por vía oral al día.

Resultados					
Variable evaluada en el estudio	Zoledrónico N=1.065	Placebo N=1.062	RAR (IC 95%)	p	NNT
<b>Variable principal</b>					
• Incidencia de nuevas fracturas clínicas	8,6%	13,9%	5,3 (2,3-8,3)	0,001	23 (15-56)
<b>Variables secundarias</b>					
• Nuevas fracturas vertebrales	1,7%	3,8%	2,1	0,02	59
• Fracturas no vertebrales	7,6%	10,7%	3,1	0,03	38
• Fracturas de cadera	2,0%	3,5%	1,5	NS	-
• Muerte	9,6%	13,3%	3,7	0,01	27

Efecto sobre la densidad mineral ósea (DMO):

Se observó un aumento significativo con zoledrónico en la DMO de la cadera y cuello femoral comparado con placebo. El tratamiento con zoledrónico supuso un aumento significativo ( $p < 0,001$ ) de 4,7% en la DMO en la cadera y un 2,2% en el cuello femoral a lo largo de los 24 meses de seguimiento, comparado con placebo.

Tanto los autores del ensayo<sup>(6)</sup> como la EMEA<sup>(4)</sup>, no encuentran una explicación acerca de la disminución de la mortalidad en el grupo tratado con zoledrónico. Indican que no se puede establecer ninguna asociación entre reducción de mortalidad y el tratamiento con zoledrónico. Por ello, sería necesario seguir investigando para entender mejor el motivo de la reducción del riesgo de muerte, que posiblemente sea multifactorial.

En el informe de la EMEA<sup>(4)</sup> se advierte que hubo una clara correlación entre la eficacia del tratamiento y el tiempo que pasó desde la fractura de cadera y la primera infusión con zoledrónico. Aunque no es fácil determinar un punto de corte, sí hay una disminución consistente en la eficacia del fármaco cuando la infusión se realizó en las primeras 6 semanas tras la fractura. En los pacientes que recibieron la infusión en las 2 primeras semanas tras la fractura de cadera se observó un incremento en la incidencia de fracturas de cadera y vertebrales.

### ESTUDIO 2313<sup>(4,7)</sup>

En este estudio multicéntrico, randomizado, doble ciego, de no inferioridad con doble enmascaramiento, se evaluó la seguridad y tolerabilidad de una única dosis de zoledrónico 5 mg frente a alendronato 70 mg/semanal en mujeres postmenopáusicas con osteopenia u osteoporosis moderada a grave, las cuales han sido tratadas con alendronato durante al menos 1 año antes de la randomización. La media de edad fue de 67,8 años. 225 mujeres fueron aleatorizadas a recibir una infusión única intravenosa de zoledrónico 5 mg más placebo oral una dosis a la semana ( $n=113$ ) o una infusión intravenosa única de placebo más alendronato 70 mg vía oral a la semana ( $n=112$ ). Periodo de seguimiento: 12 meses.

La variable principal de eficacia fue el cambio en la DMO medida en la espina lumbar en el mes 12 con respecto a la basal.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en la DMO a los 12 meses respecto a la situación basal, por tanto, zoledrónico no fue inferior a alendronato con respecto al incremento en la DMO.

Los pacientes podrían ser cambiados de alendronato oral a una infusión de zoledrónico 5 mg con mantenimiento del efecto terapéutico al menos durante 12 meses.

### ESTUDIO 2315<sup>(4,8)</sup>

Es un estudio multicéntrico, randomizado, doble ciego, con 128 mujeres con osteoporosis, de 24 semanas de duración. Se evalúa la eficacia de ácido zoledrónico 5 mg ( $n=69$ ) una sola perfusión IV vs alendronato 70 mg/semanal ( $n=59$ ), medida como la reducción de la concentración urinaria media del marcador de resorción ósea, el telopéptido N de colágeno tipo I (NTX) en la semana 1.

El tratamiento con zoledrónico produjo una reducción significativamente mayor de NTX en orina en la semana 1, lo cual sugiere un inicio de acción más rápido que alendronato.

## 5.2. Revisiones sistemáticas publicadas y sus conclusiones

### The Annals of Pharmacotherapy<sup>(9)</sup>.

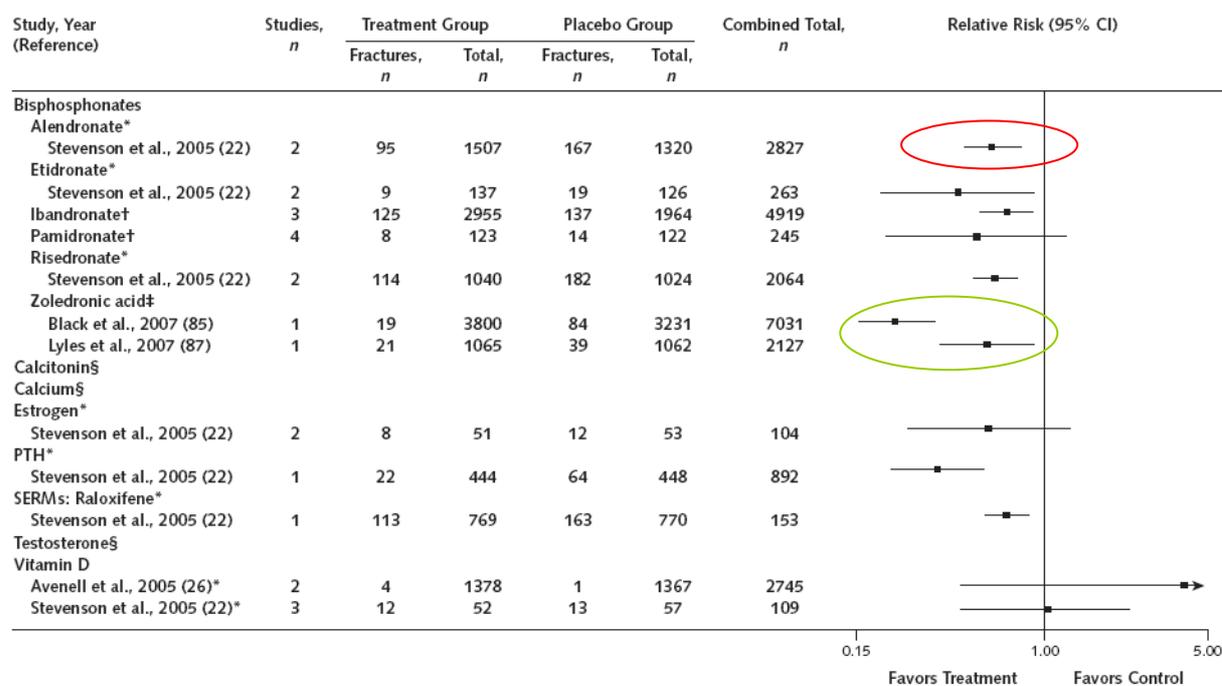
Revisa la evidencia disponible sobre el uso de ácido zoledrónico de administración anual para el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica. Incluye 5 estudios controlados aleatorios. Concluye que zoledrónico es una opción terapéutica eficaz para las mujeres postmenopáusicas con osteoporosis. Sin embargo, la evaluación de su utilidad clínica está limitada por la falta de estudios comparativos con bisfosfonatos orales. Se necesitan estudios comparativos adicionales de zoledrónico frente a bisfosfonatos orales orientados específicamente a investigar las tasas y tipos de fracturas y así determinar su lugar en la terapia de la osteoporosis postmenopáusicas.

### Annals of Internal Medicine<sup>(10)</sup>

Su objetivo es comparar los beneficios de las actuales terapias en la reducción de fracturas en el tratamiento de la osteoporosis, así como determinar el perfil de reacciones adversas de todas ellas. Entre las conclusiones finales se sostiene que la limitación principal de los ensayos clínicos evaluados es la ausencia de un comparador adecuado, pues todos emplean placebo como comparador, por lo que es difícil establecer las ventajas de zoledrónico sobre el resto de alternativas. Los estudios que sí emplean el

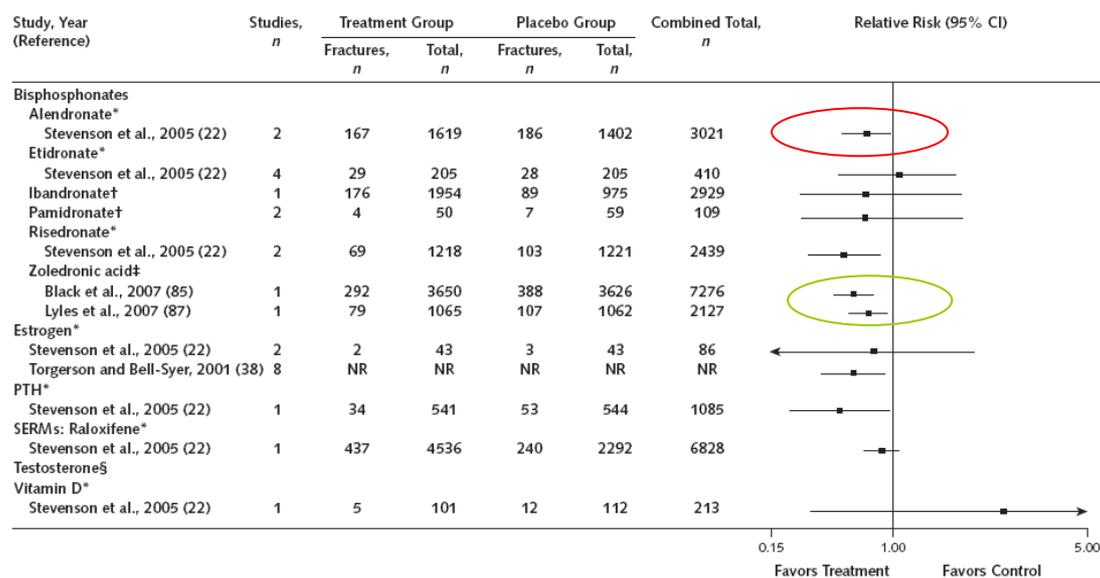
comparador adecuado tienen en cuenta variables que no son clínicamente relevantes, como cambios en la DMO y en los marcadores de resorción. Aunque la evidencia sugiera que muchos agentes son eficaces en la prevención de fracturas osteoporóticas, los datos son escasos para determinar la eficacia o la seguridad relativa de estos agentes.

**Figura 1. Riesgo relativo de fracturas vertebrales frente a placebo en pacientes con elevado riesgo de fractura.**



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.

**Figura 2. Riesgo relativo de fracturas no vertebrales frente a placebo en pacientes con elevado riesgo de fractura.**



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.



las fracturas vertebrales, no vertebrales y de cadera. Recomiendan añadir al tratamiento suplementos de calcio y vitamina D.

#### **Micromedex. 2009<sup>(15)</sup>**

Ácido zoledrónico:

- en osteoporosis postmenopáusica: grado de recomendación IIb, grado de evidencia B.
- en hombres con osteoporosis: grado de recomendación IIb, grado de evidencia B.

Alendronato:

- en osteoporosis postmenopáusica: grado de recomendación IIa, grado de evidencia A.
- en hombres con osteoporosis: grado de recomendación IIa, grado de evidencia B.

#### **Prescrire Internacional. 2008<sup>(16)</sup>**

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.

#### **NICE (Nacional Institute for Health and Clinical Excellence) (Oct 2008)<sup>(17)</sup>**

Cita otros bisfosfonatos pero no zoledrónico. Las principales recomendaciones son:

Alendronato está recomendado en la prevención de fracturas en mujeres postmenopáusicas con fracturas previas u osteoporosis diagnosticada.

Si no se tolera el alendronato, la siguiente opción sería risedronato o etidronato.

Si no se tolera ninguno de los tres fármacos anteriores, estarían recomendados el ranelato de estroncio y raloxifeno.

La siguiente opción sería la teriparatida, que también está recomendada como tratamiento alternativo en caso de tener una nueva fractura cuando se está en tratamiento con alendronato, risedronato o etidronato durante un año.

#### **NHS Scotland (2008)<sup>(18)</sup>**

Se acepta el uso de zoledrónico de forma restringida para el tratamiento de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas con elevado riesgo de fracturas, en caso de que no toleren o con imposibilidad de la vía oral.

## **6.- EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD**

### **6.1. Descripción de los efectos adversos más significativos según Ficha Técnica<sup>(2)</sup>**

Los efectos adversos más frecuentes fueron fiebre, mialgia, síntomas gripales, artralgia y cefalea. La incidencia de estos síntomas disminuye con la administración de las siguientes dosis. Estos síntomas suelen aparecer durante los tres primeros días siguientes a la administración de zoledrónico, y pueden reducirse con la administración de paracetamol o ibuprofeno seguidamente después de su administración.

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

<i>Infecciones e infestaciones</i>	<i>Poco frecuentes</i>	Influenza, nasofaringitis
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>	<i>Poco frecuentes</i>	Anemia
<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 shock/reacción anafiláctica
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>	<i>Frecuentes</i> <i>Poco frecuentes</i>	Hipocalcemia* Anorexia, disminución del apetito
<i>Trastornos psiquiátricos</i>	<i>Poco frecuentes</i>	Insomnio
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	<i>Frecuentes</i> <i>Poco frecuentes</i>	Cefalea, mareos Letargia, parestesia, somnolencia, temblores, síncope, disgeusia
<i>Trastornos oculares</i>	<i>Frecuentes</i> <i>Poco frecuentes</i> <i>Raras</i>	Hiperemia ocular Conjuntivitis, dolor ocular Uveitis, episcleritis, iritis
<i>Trastornos del oído y del laberinto</i>	<i>Poco frecuentes</i>	Vértigo
<i>Trastornos vasculares</i>	<i>Poco frecuentes</i>	Hipertensión, rubor
<i>Trastornos cardíacos</i>	<i>Frecuentes</i> <i>Poco frecuentes</i>	Fibrilación auricular Palpitaciones
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>	<i>Poco frecuentes</i>	Tos, disnea
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	<i>Frecuentes</i> <i>Poco frecuentes</i>	Náuseas, vómitos, diarrea Dispepsia, dolor abdominal superior, dolor abdominal, enfermedad por reflujo gastroesofágico, estreñimiento, sequedad de boca, esofagitis, dolor dental, gastritis <sup>#</sup>
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	<i>Poco frecuentes</i>	Erupción cutánea, hiperhidrosis, prurito, eritema
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>	<i>Frecuentes</i> <i>Poco frecuentes</i>	Mialgia, artralgia, dolor óseo, dolor de espalda, dolor en las extremidades Dolor de cuello, rigidez musculoesquelética, inflamación de las articulaciones, espasmos musculares, dolor en el hombro, dolor torácico musculoesquelético, dolor musculoesquelético, rigidez articular, artritis, debilidad muscular
<i>Trastornos renales y urinarios</i>	<i>Poco frecuentes</i>	Aumento de creatinina en sangre, polaquiuria, proteinuria
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	<i>Muy frecuentes</i> <i>Frecuentes</i> <i>Poco frecuentes</i>	Fiebre Síntomas similares a la gripe, resfriado, fatiga, astenia, dolor, malestar, reacción en el lugar de la perfusión Edema periférico, sed, reacción de fase aguda, dolor torácico no cardíaco
<i>Exploraciones complementarias</i>	<i>Frecuentes</i> <i>Poco frecuentes</i>	Proteína C reactiva aumentada Disminución de calcio en sangre

## 6.2. Datos de seguridad evaluados en los ensayos clínicos pivotaes

### ESTUDIO HORIZON-PFT<sup>(5)</sup>

**Tabla 4. Estudio HORIZON-PFT<sup>(5)</sup>. Ensayo 2301 informe EPAR<sup>(4)</sup>.**

Estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, en 7.765 mujeres posmenopáusicas.

**Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control:** perfusión única de 15 minutos de ácido zoledrónico o placebo a los 0, 12 y 24 meses.

#### Resultados de seguridad

<b>Variables de seguridad</b>	<b>Zoledrónico N=3.875</b>	<b>Placebo N=3.861</b>	<b>RAR (IC 95%)</b>	<b>P</b>	<b>NNH o NND (IC 95%)</b>
<b>General</b>					
Cualquier evento adverso	95,5%	93,9%	1,6% (0,6-2,6)	0,002	62 (39-167)
<b>Eventos cardiovasculares</b>					
-Fibrilación auricular	1,3%	0,5%	0,8 % ( 0,4-1,2)	<0,001	129 (83-250)
-Arritmias	6,9%	5,3%	1,6 % ( 0,6- 2,7)	0,003	62 (37-167)
<b>Eventos renales</b>					
-Incremento en creatinina sérica >0,5 mg/dl	1,2 %	0,4%	0,8 % ( 0,3-1,3)	0,001	120 (77-333)
<b>Síntomas postadministración más frecuentes (≤3 días tras perfusión)</b>					
- fiebre	16,1 %	2,1%	14,0% (12,8-15,3)	<0,001	7 (7- 8)
- mialgia	9,5 %	1,7%	7,7% ( 6,7-8,7)	<0,001	13 (11-15)
- síntomas gripales	7,8 %	1,6%	6,2% ( 5,3-7,1)	<0,001	16 (14-19)
- cefalea	7,1 %	2,3%	4,7% ( 3-8-5,7)	<0,001	21 (18-26)

- artralgia	6,3 %	2,0%	4,4% (3,5-5,3)	<0,001	23 (19-29)
<b>Cualquiera de los 5 síntomas postadministración más frecuentes</b>					
- Después de la 1º infusión	31,6%	6,2%	25,5% (23,8- 27,1)	<0,001	4 (4-4)
- Después de la 2º infusión	6,6%	2,1%	4,5 % (3,6- 5,4)	<0,001	22 (19-28)
- Después de la 3º infusión	2,8%	1,1%	1,7% (1,1-2,3)	<0,001	59 (43-91)

El número de pacientes con eventos adversos fue significativamente mayor en el grupo tratado con zoledrónico debido, sobre todo, al mayor número de síntomas postadministración. Entre 9 y 11 días después de la perfusión, el 1,2% de los pacientes del grupo de 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 al 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.

Se identificaron dos casos de osteonecrosis de mandíbula, uno en cada grupo, que se resolvieron.

## ESTUDIO HORIZON-RFT<sup>(6)</sup>

**Tabla 5. Estudio HORIZON-RFT<sup>(6)</sup>. Ensayo 2310 informe EPAR<sup>(4)</sup>.**

Estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, en 2.127 hombres y mujeres con fractura de cadera reciente. **Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control:** perfusión única de 15 minutos de ácido zoledrónico o placebo a los 90 días tras la intervención quirúrgica de cadera, y posteriormente cada 12 meses. La mediana del seguimiento fue de 1,9 años.

### Resultados de seguridad

Variables de seguridad	Zoledrónico N=1.065	Placebo N=1.062	RAR (IC 95%)	p	NNH o NND (IC 95%)
<b>General</b>					
Cualquier evento adverso	82,3%	80,6%	1,7 (-1,7-5)	0,34	NS
<b>Eventos cardiovasculares</b>					
-Fibrilación auricular	1,1%	1,3%	0,2 (-1,1-0,8)	0,84	NS
-Arritmias	2,8%	2,6%	0,2 (-1,2-1,6)	0,79	NS
<b>Eventos renales</b>					
-Incremento en Creatinina sérica >0,5 mg/dl	5,6%	6,2%	0,7 (-1,5-2,8)	0,62	NS
<b>Síntomas postadministración más frecuentes (≤3 días tras perfusión)</b>					
- fiebre	6,9%	0,9%	6,1 (4,4-7,7)	<0,001	17 (13-23)
- mialgia	3,1%	0,9%	2,3 (1,1-3,5)	<0,001	44 (29-91)
- síntomas gripales	0,6%	0,3%	0,3 (-0,3-0,8)	0,34	NS
- cefalea	1,5%	0,9%	0,7 (-0,3-1,6)	0,17	NS
- artralgia	3,1%	2,2%	1 (-0,4-2,3)	0,18	NS
<b>Cualquiera de los cinco síntomas postadministración más frecuentes</b>					
- Después de la 1º infusión	6,8%	0,7%	6,2 (4,6-7,8)	<0,001	17 (13-22)
- Después de la 2º infusión	0,4%	0,3%	0,1 (-0,3-0,5)	0,68	NS
- Después de la 3º infusión	0,9%	0%	0,9 (0,0-0,6)	0,25	NS

No se comunicaron ni confirmaron casos de osteonecrosis de mandíbula.

Comparación de la incidencia de fibrilación auricular y muerte entre los ensayos HORIZON PFT <sup>(5)</sup> Y HORIZON RFT <sup>(6)</sup>						
		Zoledrónico	Placebo	RAR (IC 95%)	p	NNH o NND (IC 95%)
HORIZON-PFT	Fibrilación auricular	1,3%	0,5%	0,8 (0,4-1,2)	<0,001	129 (83-250)
HORIZON-RFT		1,1%	1,3%	0,2 (-1,1-0,8)	0,84	NS
HORIZON-PFT	Muerte	3,4%	2,9%	0,5 (-0,3-1,2)	0,27	NS
HORIZON-RFT		9,6%	13,3%	3,8 (1,0-6,5)	0,01	27 (16-100)

## 6.2. Fuentes secundarias sobre seguridad

En julio de 2008, la FDA emitió una alerta<sup>(19)</sup> en relación con la aparición de dolor musculoesquelético severo, a veces incapacitante, en pacientes que están en tratamiento con bisfosfonatos, diferente del que aparece tras la administración intravenosa. Este dolor severo puede aparecer en días, meses o años después de empezar con el tratamiento con bisfosfonatos. En algunos pacientes se resuelve tras la interrupción del tratamiento, mientras que en otros no. Se recomienda a los profesionales que consideren la

posible relación entre la aparición del dolor y el uso del bisfosfonato y valoren la suspensión temporal o permanente del fármaco.

En diciembre de 2008, la FDA volvió a emitir una alerta<sup>(20)</sup> en relación al aumento en la incidencia de fibrilación auricular en pacientes tratados con bisfosfonatos. La FDA realizó un seguimiento de 19.687 pacientes tratados con bisfosfonatos y 18.358 pacientes tratados con placebo durante un periodo de tiempo de 6 meses a 3 años. Concluye que no hay una clara asociación entre la exposición a bisfosfonatos y la aparición de fibrilación auricular grave y no grave. Tampoco se observa una relación clara entre el aumento de dosis y duración del tratamiento con bisfosfonatos.

En septiembre de 2009, la Agemed emitió una alerta<sup>(21)</sup> sobre las recomendaciones para la prevención de la osteonecrosis mandibuloar (ONM) asociada al tratamiento con bisfosfonatos:

1. La indicación de los bisfosfonatos en osteoporosis debe estar guiada por el riesgo de fracturas en cada paciente, y la necesidad de su prevención farmacológica. Por ello:
  - a. Es importante que la decisión de iniciar tratamiento con bisfosfonatos se realice una vez evaluados los beneficios y riesgos para el paciente, teniendo en cuenta que el tratamiento debe mantenerse a largo plazo, situación que puede ser un factor de riesgo para la ONM.
  - b. Deben tenerse en cuenta las recomendaciones de las guías clínicas actuales publicadas por los respectivos Servicios de Salud de las CCAA y por sociedades científicas.
2. Una vez decidida la necesidad de tratamiento, se deberán llevar a cabo las medidas preventivas dentales correspondientes.
3. Los pacientes que desarrollen una ONM, deberán recibir el tratamiento apropiado por profesionales con experiencia en esta patología.

Esta alerta hace referencia también a las medidas preventivas dentales que deben seguir los pacientes en tratamiento con bisfosfonatos:

Antes de comenzar el tratamiento:

- Se debe realizar una valoración del estado de su salud buco-dental.
- En caso de una mala salud buco-dental, debe ser examinado por un odontólogo.
- En caso de indicarse tratamiento odontológico, éste deberá completarse antes de iniciar el bisfosfonato.

Durante el tratamiento con bisfosfonatos:

- Se recomiendan revisiones regulares por un odontólogo. Además, deberá acudir a consulta odontológica tan pronto como presente problemas dentales.
- Cuando sean necesarias intervenciones dentales, éstas deberán ser tan conservadoras como sea posible (mantenimiento de la pieza).

### 6.3. Precauciones de empleo <sup>(1)</sup>

#### 6.2.a. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes o a cualquier bisfosfonato.

Zoledrónico está contraindicado en pacientes con hipocalcemia, y en mujeres embarazadas y en periodo de lactancia.

#### 6.2.b. Advertencias y precauciones especiales de empleo

- La dosis de 5 mg de ácido zoledrónico debe administrarse durante 15 minutos como mínimo.
- Zoledrónico no está recomendado en pacientes con insuficiencia renal grave (CICr < 35 ml/min) debido a la experiencia clínica limitada en esta población. Se debe realizar una determinación del nivel de creatinina sérica antes de su administración.
- Debe hidratarse bien a los pacientes antes de su administración, sobre todo en pacientes de edad avanzada y en aquellos que estén en tratamiento con diuréticos. Precaución cuando se administra conjuntamente con medicamentos que puedan afectar a la función renal, como aminoglucósidos o diuréticos que puedan causar deshidratación.
- Se recomienda un adecuado aporte de calcio y vitamina D asociado a la administración de zoledrónico.
- En pacientes tratados con bisfosfonatos, incluyendo zoledrónico, se han notificado de forma poco frecuente casos graves y ocasionalmente incapacitantes de dolor óseo, articular y/o muscular.
- Aclasta® contiene el mismo principio activo que Zometa®, utilizado para indicaciones oncológicas, por tanto, un paciente tratado con Zometa® no debe ser tratado con Aclasta®.
- Se ha observado ONM especialmente en pacientes con cáncer tratados con medicamentos que incluyen bisfosfonatos, incluyendo ácido zoledrónico. Muchos de estos pacientes también están recibiendo quimioterapia y corticosteroides. La mayoría de los casos descritos se han asociado con procedimientos dentales, tales como una extracción dental. Muchos mostraron signos de infección local, incluyendo

osteomielitis. En pacientes con factores de riesgo concomitantes (cáncer, quimioterapia, corticosteroides, higiene oral pobre) debe considerarse un examen dental con una adecuada odontología preventiva antes del tratamiento con bisfosfonatos. Durante el tratamiento estos pacientes deben evitar, si es posible, procedimientos dentales invasivos. Para pacientes que necesiten procedimientos dentales, no se dispone de datos que sugieran que la interrupción del tratamiento con bisfosfonatos reduce el riesgo de ONM. La valoración clínica del médico debe orientar sobre cómo proceder con cada paciente según la valoración individual de la relación beneficio/riesgo.

- **Embarazo y lactancia:** No existen datos suficientes sobre la utilización de zoledrónico en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado efectos de toxicidad en la reproducción incluyendo malformaciones. Sin embargo, se desconoce el riesgo en seres humanos. Se desconoce si el ácido zoledrónico se excreta en leche materna. Zoledrónico está contraindicado durante el embarazo y en mujeres en periodo de lactancia. No se recomienda su uso en mujeres en edad fértil.

### 6.2.c. Interacciones

No se han realizado estudios específicos de interacción fármaco-fármaco con ácido zoledrónico. No se metaboliza vía sistemática y no afecta a las enzimas del Citocromo P450 in vitro. No se une considerablemente a proteínas plasmáticas y por tanto son improbables las interacciones debidas al desplazamiento de medicamentos altamente unidos a proteínas. Zoledrónico se elimina mediante excreción renal, por lo que se aconseja precaución cuando se administra conjuntamente con medicamentos que puedan afectar significativamente a la función renal.

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

Debe tenerse en cuenta el riesgo de duplicidad terapéutica. Los pacientes a los que se administre ácido zoledrónico no se les deben prescribir a nivel ambulatorio otro bisfosfonato oral. Para ello debe haber una adecuada comunicación entre los diferentes niveles asistenciales.

## 7.- AREA ECONÓMICA

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

Nombre	Aclasta® 5 mg	Alendronato <sup>EFG</sup> 10 mg	Alendronato <sup>EFG</sup> 70 mg
Precio unitario (PVL+IVA)	369,70 €*	0,78 €**	5,51 €**
Posología	Anual	Diario	Semanal
Coste tratamiento completo o tratamiento/año	369,70 €	284,7 €	286,5 €
Coste incremental (diferencial) respecto a la terapia de referencia	-	- 85 €	- 83,2 €

\* Precio calculado como PVL (para prescripción en atención especializada)

\*\* Precio calculado como PVP (para prescripción en atención primaria)

Para el Sacyl el coste anual de adquisición de zoledrónico es 83,2 € superior al de alendronato, sin contar los gastos asociados a su administración en el Hospital de Día. En el Hospital hay que considerar el coste de adquisición del ácido zoledrónico 5 mg más los costes asociados a la administración. Es necesario considerar las necesidades estructurales para que el Hospital de Día pueda asumir la demanda asistencial que generaría el uso de zoledrónico en el hospital para el tratamiento de la osteoporosis.

**Impacto para el Hospital:** número de pacientes x por 370 € (coste de adquisición de Aclasta®).

### 7.2 Coste eficacia incremental (CEI)

Coste Eficacia Incremental (CEI)			
VARIABLE evaluada	Medicamento con que se compara	NNT	CEI
% Pacientes con fracturas vertebrales	placebo	13	14.418 €
% Pacientes con fracturas de cadera	placebo	91	100.928 €

Considerando una NNT = 13 para la variable principal evaluada en el estudio HORIZON-PFT<sup>(5)</sup>, evitar una fractura vertebral en el grupo no tratado previamente con bisfosfonatos a los tres años de tratamiento supondría 14.418 €.

Considerando una NNT = 91 para la variable principal evaluada en el estudio HORIZON-PFT<sup>(5)</sup>, evitar una fractura de cadera a los tres años de tratamiento supondría 100.928 €.

### 7.3. Estimación del número de pacientes/año candidatos al tratamiento en el hospital, coste estimado anual.

Pendiente de informar por el facultativo solicitante el número de pacientes candidatos al tratamiento con este nuevo fármaco.

### 7.3. Estimación del impacto económico sobre la prescripción de Atención Primaria.

Se produciría un traspaso de costes desde Atención Primaria a Especializada. La osteoporosis es una patología tratada con medicamentos adquiridos a través de oficina de farmacia y gestionada en el ámbito de la atención primaria.

## 8.- AREA DE CONCLUSIONES

### 8.1. Resumen de los aspectos más significativos y propuesta.

#### • Eficacia

- Aclasta® está indicado en el tratamiento de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas y en hombres, con riesgo elevado de fractura, incluido aquellos pacientes con una fractura de cadera por traumatismo de bajo impacto reciente.
- La limitación de los ensayos hasta el momento, es la falta de una comparación directa entre zoledrónico y otros bisfosfonatos orales en variables clínicas finales; existen comparaciones directas pero con variables intermedias que muestran resultados similares. Debe demostrarse una reducción en el riesgo de fracturas para demostrar la eficacia del tratamiento en la osteoporosis.
- Zoledrónico ha demostrado reducir más que **placebo** la incidencia de fracturas vertebrales, no vertebrales y de cadera en mujeres postmenopáusicas mayores de 65 años con elevado riesgo de fractura. Sin embargo, un análisis por subgrupos dio como resultado que en pacientes tratados previamente con bisfosfonatos y en mujeres > 70 años, no se demostró una reducción mayor en cuanto a las fracturas de cadera con zoledrónico.
- En cuanto a pacientes con fractura de cadera previa, zoledrónico ha demostrado reducir más que **placebo** la incidencia de nuevas fracturas clínicas, pero no las de cadera.
- Con los datos disponibles de eficacia, no se puede establecer una relación clara entre el tratamiento con zoledrónico y reducción de mortalidad. Es un tema abierto a la investigación.
- Comparado con otros bisfosfonatos (alendronato oral 70 mg semanal), zoledrónico ha demostrado ser igual de eficaz en cuanto a cambios en la DMO y reducir más rápidamente los marcadores de resorción ósea.
- No hay datos suficientes para establecer una superioridad clara de zoledrónico frente a alendronato, bisfosfonato de referencia.

#### • Seguridad

- Los síntomas postadministración de tipo pseudogripal son los más frecuentes en pacientes tratados con zoledrónico.
- Entre sus efectos adversos más graves se encuentra la fibrilación auricular y la osteonecrosis mandibular, existiendo una alerta a nivel de la FDA y Agemed, respectivamente, para bisfosfonatos en general. Aunque los datos son contradictorios, precaución en pacientes con antecedentes cardiovasculares.
- Tras la administración, aumenta la incidencia de insuficiencia renal, pero se resuelve a los pocos días. No se recomienda en pacientes con aclaramiento de creatinina < 35 ml/min.
- Zoledrónico está contraindicado en pacientes con hipocalcemia.
- Se desconoce el efecto que puede tener la administración de zoledrónico a largo plazo, ya que los estudios que existen tan sólo tienen seguimiento a 3 años.

#### • Coste

- El coste anual de zoledrónico para el Sacyl, sin contar los gastos derivados de su administración en el Hospital de Día, es algo superior a alendronato (369,70 € vs 286,5 €). El primero va a cargo del presupuesto del hospital, y el segundo a cargo del presupuesto de farmacia de Atención Primaria.
- Sería necesario considerar las necesidades estructurales para que el Hospital de Día pueda asumir la demanda asistencial que generaría el uso de zoledrónico en osteoporosis.
- El coste de eficacia incremental respecto a placebo para evitar una fractura vertebral es de 14.418 €, y para evitar una fractura de cadera es de 100.928 €.

### **OTRAS CONSIDERACIONES:**

- El bisfosfonato de elección para el tratamiento de la osteoporosis es el alendronato. La pauta de dosificación más prolongada, como es la semanal, resultaría de más fácil cumplimiento. Una posible desventaja de los bisfosfonatos orales sería su técnica de administración: estar en ayunas y permanecer incorporado un tiempo determinado en función del bisfosfonato. En el caso de zoledrónico, es necesario permanecer sólo 30 minutos sin tomar ningún alimento después de tomar el comprimido.
- En pacientes diagnosticados de fractura osteoporótica reciente, se recomienda no iniciar el tratamiento con bisfosfonatos (oral o parenteral) hasta pasados dos meses. Esto es debido a que inhiben los osteoclastos, que participan en el proceso de curación de la fractura.
- La administración una vez al año puede mejorar la adherencia; sin embargo, el tratamiento de la osteoporosis requiere además de la administración diaria de calcio y vitamina D por vía oral, por lo que la adherencia en pacientes poco cumplidores sigue siendo un problema.
- Dada la trascendencia que puede tener para la atención especializada el tratamiento de la osteoporosis, sería necesario un consenso del Servicio de Traumatología, con el visto bueno del Jefe de Servicio, y la implicación del Servicio de Reumatología, todo ello coordinado con Atención Primaria.

### **RECOMENDACIONES FINALES**

- **PROPUESTA DE INCLUSIÓN EN LA GFT DE ZOLEDRÓNICO (Aclasta® vial 5 mg)** para el tratamiento de la osteoporosis con recomendaciones específicas:

Ante la falta de disponibilidad de un protocolo de uso del ácido zoledrónico para el tratamiento de la osteoporosis en el hospital, consensado con los Servicios de Reumatología y Traumatología y coordinado con Atención Primaria, y el desconocimiento del número de pacientes candidatos a ser tratados, el uso de Aclasta® se llevará a cabo con solicitud individualizada por paciente como medicamento de uso restringido, para los que cumplan los siguientes criterios:

#### **Criterio imprescindible:**

- Pacientes que no toleren o estén contraindicados los bisfosfonatos orales por enfermedad esofágica, gastritis, duodenitis, úlceras y problemas de deglución.
- Niveles de calcio y aclaramiento de creatinina adecuados para la administración de zoledrónico.

#### **Y alguno de los siguientes:**

- Mujeres postmenopáusicas, con elevado riesgo de fractura, con la siguiente puntuación T para la DMO:
  - De -1.5 o menos (osteopenia) en el cuello femoral y al menos dos fracturas vertebrales leves o una moderada.
  - De -2,5 o inferiores (osteoporosis) en el cuello femoral con o sin evidencia de fractura vertebral existente.
- Hombres o mujeres > 50 años con intervención de fractura de cadera por traumatismo de bajo impacto, al menos, entre seis y ocho semanas antes del inicio del tratamiento y hombres con elevado riesgo de fractura.

**Servicios donde se aprueba el uso del medicamento:** Servicio de Traumatología y Reumatología.

## 9.- BIBLIOGRAFÍA

1. Aclasta®. Base de Datos del Medicamento. Consejo General de Colegios Oficiales Farmacéuticos.
2. Ficha técnica de Aclasta® (ácido zoledrónico). Laboratorios Novartis Farmacéutica S.A. 04-2005. Texto revisado en Julio 2009. Disponible en: [www.agemed.es](http://www.agemed.es).
3. Informe CDER de la FDA. Disponible en: [http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.Search\\_Drug\\_Name](http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.Search_Drug_Name)
4. Informe EPAR. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/aclasta/aclasta.htm>
5. Black D, Delmas P, Eastell R et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. N England J Med 2007;356:1809-22.
6. Lyles KW, Colón-Emeric CS, Magaziner JS et al. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. N England J Med 2007;357:1799-1809.
7. McClunga M, Reckerb R, Millerc P et al. 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. Saag Kenneth, Lindsay Robert, Kriegman A, et al. A single zoledronic acid infusión reduces bone resorption markers more rapidly than weekly oral alendronate in postmenopausal women with low bone mineral density. Bone 2007(40);5:1238-43.
9. Woodis CB. Ácido zolendrónico intravenoso de administración anual para osteoporosis postmenopáusica. Ann Pharmacother 2008;42:1085-89.
10. MacLean C, Newberry S, Maglione M, et al. Systematic Review: Comparative Effectiveness of treatments to prevent fractures in men and women with low bone density or osteoporosis. Ann Intern Med 2008;148:197-213.
11. Bilezikian J. Efficacy of bisphosphonates in reducing fracture risk in postmenopausal osteoporosis. The American Journal of Medicine 2009;122:S14-S21.
12. Boonen S, Vanderschueren D, Venken K et al. Recent developments in the management of postmenopausal osteoporosis with bisphosphonates: enhanced efficacy by enhanced compliance. J Intern Med 2008;264:315-332.
13. Compston J, Cooper A, Cooper C et al. Guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women and men from the age of 50 years in the UK. Maturitas 62(2009)105-108.
14. Qaseem A, Snow V, Shekelle P et al. Pharmacologic treatment of low bone density or osteoporosis to prevent fractures: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. Ann Intern Med 2008;149:404-415.
15. Drug Dex.Micromedex®, Noviembre 2009.
16. Acide zolédronique. Ostéoporose post-ménopausique: pas de progrès. La Revue Prescrire. Février 2008; 28(292):89.
17. 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). Disponible en: [www.nice.org.uk/TA160](http://www.nice.org.uk/TA160).
18. Scottish Medicines Consortium. Zoledronic acid, 5 mg solution for infusion (Aclasta®) N° (447/08). NHS 2008. Disponible en: <http://www.scottishmedicines.org.uk/smc/5865.html>
19. Nota FDA. Drug Information page-FDA (January 07,2008). Disponible en: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm064952.htm>.
20. Nota FDA. Update to the October 1, 2007 Early Communication about the Ongoing Safety Review of Bisphosphonates. Disponible en: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm064952.htm>
21. Nota Agemed. Comunicación sobre riesgos de medicamentos para profesionales sanitarios. Recomendaciones para la prevención de la osteoporosis del maxilar asociada al tratamiento con bisfosfonatos. 25 de Septiembre 2009. Disponible en: [http://www.aemps.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/docs/2009/NI\\_2009-10\\_bisfosfonatos.pdf](http://www.aemps.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/docs/2009/NI_2009-10_bisfosfonatos.pdf).