



## Ácido Zoledrónico (ACLASTA®) para osteoporosis

Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica de la Clínica Universitaria de Navarra

25/06/08

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

**Fármaco:** Ácido zoledrónico (Aclasta®)**Indicación clínica solicitada:** Osteoporosis si hay fracturas o intolerancia a tratamientos orales.**Autor / Revisor:** Dra. Ortega**Declaración Conflicto de Intereses de los autores:** No.

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

**Facultativo que efectuó la solicitud:****Servicio:****Justificación de la solicitud:** En pacientes con fracturas osteoporóticas, evolución insatisfactoria de DMO, o polimedicados es eficaz.**Fecha recepción de la solicitud:** 17/06/08

### 3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO

**Nombre genérico:** Ácido zoledrónico**Nombre comercial:** Aclasta**Laboratorio:** Novartis**Grupo terapéutico.** Denominación: M05BA BISFOSFONATOS**Vía de administración:** Endovenosa**Tipo de dispensación:** Hospitalaria**Vía de registro:** Centralizado

Forma farmacéutica y dosis	Envase de x unidades	Código	Coste por unidad PVL con IVA
Vial 5 mg	1		369.7

### 4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.

**Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación**

Tratamiento de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas con riesgo elevado de fractura.

Tratamiento de la enfermedad ósea de Paget.

**Posología, forma de preparación y administración.**La dosis recomendada para el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica es una perfusión intravenosa única de 5 mg de Aclasta administrada **una vez al año**.**Características comparadas con otros medicamentos con la misma indicación disponibles en el Hospital.**En la CUN **tenemos** un bifosfonato indicado en osteoporosis en postmenopausicas con riesgo elevado de fractura, **ácido ibandrónico (Bonviva)**. Introducido en el formulario en febrero de 2008 y se ha consumido en dos pacientes uno de COT y otro de la Dra. Calleja. Ácido ibandrónico se administra 3 mg cada 3 meses.

En España existen comercializados los siguientes bifosfonatos aprobados en la prevención de fracturas de mujeres postmenopausicas con osteoporosis: alendronato (Fosamax ® y genéricos), etidronato (Osteum ®, Difosfen ®) y risedronato (Acrel ®, Actonel ®).

Estos medicamentos se suelen traer a la clínica como medicamento no formulario cuando es necesario Aclasta (Zoledronico) no está en el formulario de la CUN pero se aprobó traerlo en caso de enfermedad de Paget.

## 5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA y SEGURIDAD.

Hay 2 ensayos clínicos claves en esta indicación, uno tras fractura de cadera (1) y otro en osteoporosis en postmenopausicas (2), en ellos se demuestra que zoledronico iv 5 mg una vez al **año disminuye las fracturas en estos pacientes respecto a placebo**. Los datos de estos dos ensayos se presentan en las tablas 1 y 2.

**No hay estudios comparativos con otros bifosfonatos en cuanto al riesgo de fracturas** El bifosfonato intravenoso que tenemos en la CUN para osteoporosis, **ibandronato, se administra cada 3 meses, no hay ensayos directos que demuestren que ibandronato intravenoso disminuya las fracturas** hay estudios que demuestran que ibandronato 3 mg iv cada 3 meses es no inferior a ibandronato oral en control de la densidad osea mineral y el ibandronato oral demostró en un ensayo que en mujeres postmenopausicas disminuía la tasa de pacientes con nuevas fracturas vertebrales en el 6,2% (NNT16) frente a placebo, del 9,6% (IC95%7.5-11.7) para placebo frente al 4,7% (IC95% 3,2-6,2) para ibandronato pero no redujo las fracturas no vertebrales, incidencia 8,2% frente a 8,9% del placebo. Sin embargo **alendronato y risedronato oral si han demostrado eficacia** en la reducción de fracturas de cadera frente a placebo.

Hay un ensayo randomizado de **zoledronato intravenoso frente a alendronato 70 mg semanal en 225 mujeres postmenopausicas en densidad mineral osea** en espina dorsal tratadas previamente con alendronato(3) y concluyen que se mantiene con ambos el efecto hasta 12 meses después, **no hay diferencias** en efectos adversos en general y los pacientes prefieren la inyección una vez al año.

En cuanto **ibandronato**, respecto a lo revisado cuando se evaluó en la CUN ibandronato iv, hay un **metanálisis** que compara ibandronato 150 mg oral una vez al mes e ibandronato 3 mg iv cada 3 meses (4) frente a placebo en fracturas en 8710 post-menopausicas que concluye que ambas administraciones de ibandronato **reducen las fracturas no vertebrales y clínicas frente a placebo en torno a un 30%**.

Y respecto a la terapia en DMO u osteoporosis se ha publicado una revisión sistemática en prevención de fracturas (5).Concluyen que los datos son insuficientes para determinar la seguridad y eficacia de los agentes. Hay buena evidencia de que alendronato, etidronato, ibandronato, risedronato, zoledronato estrogénos, hormona paratiroidea y raloxifeno previenen fracturas vertebrales frente a placebo. Hay buena evidencia que alendronato, risedronato y estrogénos previenen las fracturas de cadera y la evidencia para zoledronato es justa. No han identificado estudios que demuestren superioridad de un agente frente a otro. Raloxifeno y estrogénos aumentan el riesgo de eventos tromboembólicos, etidronato de ulcera esofagica y perforación gastrointestinal, ulceraciones y sangrado.

<b>Tabla 1. Lyles et al. (1) en fractura de cadera</b>					
Resultados media de seguimiento 1,9 años, se administro 5 mg de zoledronato o placebo en los 90 días tras operación de cadera					
Variable evaluada en el estudio	Grupo con zoledronico N =1065	Grupo Placebo N =1062	RAR o diferencia absoluta de riesgo (IC 95%)	P	NNT (IC 95%)
Fractura	8,6%	13,9%	5.3%	0.001	19
No vertebral	7,6%	10,7%	3.1%	0.03	32
Cadera	2%	3,5%	1.5%	0.18	67
Vertebral	1,7%	3,8%	2.1%	0.02	48
Muerte	9,6%	13,3%	3.7%	0.01	27
Tiempo medio hasta fractura	36,4 meses	39.8meses			

<b>Tabla 2. Black et al (2) en osteoporosis</b>					
Resultados a 3 años en osteoporosis.					
Variable evaluada en el estudio	Grupo con zoledronico N =3889	Grupo Placebo N =3876	RAR o diferencia absoluta de riesgo (IC 95%)	P	NNT (IC 95%)
Principales					
Fractura vertebral	3.3%	10.9%	7.6	<0.001	13
Cadera	1.4%	2.5%	1.1	0.002	91
Secundarias					
Fractura no vertebral	8%	10.7%		<0.001	
Fractura clínica	8.4%	12.8%		<0.001	
Fractura clínica vertebral	0.5%	2.6%		<0.001	
Mas de dos fracturas vertebrales	0.2%	2.3%		<0.001	
Muerte	3.4%	2.9%		0.27	
Aumento en creatinina >0,5	1.2	0.4	0.8	0.001	
Arritmia	6,9%	5,3%		0.001	
Fibrilación auricular	2.4%	1.9%		0.12	
FA seria	1.3%	0,5%	0.8	<0.001	125

Varios autores han manifestado su **preocupación por el aumento de la fibrilación auricular** frente a placebo con zoledronato, con risedronato, por ejemplo se estudiaron unos 15.000 pacientes sin observarse aumento de este efecto ni de muerte frente a placebo a 3 años (6). Black et al defienden que puede no estar relacionado con el zoledronico porque no se asocian a cambios en electrolitos tras la administración de zoledronico. Alendronato tambien parece aumentar el riesgo de FA (5), en un estudio de casos y controles 6,5% vs 4,1% en los controles, p=0,03, OR 1,86 (IC 95% 1,09-3,15) frente a otros bifosfonatos (7).

Otros autores han manifestado también **preocupación respecto al aumento de creatinina** y fallo renal, que en algunos pacientes ha llevado a diálisis e incluso muerte y por ello la FDA sigue teniendo reservas acerca de la seguridad del zoledronico y se cambió ficha tecnica para ajustar dosis según creatinina (6)

Black et al (6) defienden la comparación frente a placebo porque las pacientes tenían que no poder o no querer tomar bifosfonatos orales, aunque reconocen que hubiera tenido más interés frente a bifosfonatos orales pero probablemente el tamaño de muestra necesario para demostrar equivalencia o superioridad en el riesgo de fracturas hubiera sido de 20.000 o 30.000 pacientes.

## 7. AREA ECONÓMICA

	<b>Aclasta® Zoledronato</b>	<b>Fosamax semanal ® cp Alendronato</b>	<b>Actonel semanal ® cp Risedronato</b>	<b>Bonviva oral ® cp Ibandronato</b>	<b>Bonviva iv ® Ibandronato</b>
<b>Precio unitario (PVL+IVA)</b>	369,7	4,758	6,42	23,1	79,04
<b>Posología</b>	5 mg 1 vez al año	1 cp semanal	1 cp semanal	1 cp mensual	1 inyeccion trimestral
<b>Coste tratamiento año</b>	369,7*	247,42	333,84	277,2	316,16*
*No se han tenido en cuenta los costes relacionados con la administración intravenosa.					

En cuanto a la comparación con placebo, tras operación de cadera, es necesario tratar 19 pacientes para evitar una fractura, en 2 años, luego evitar una fractura solo en coste de fármaco cuesta 14.050€ si se trata a los pacientes con zoledronico frente a no tratamiento. En postmenopausicas, evitar una fractura vertebral en 3 años costaría 14.418€, y una de cadera 100.928€.

## 8.- AREA DE CONCLUSIONES.

No hay datos que demuestren la superioridad de un bifosfonato frente a otro en osteoporosis.

Varios bifosfonatos han demostrado la eficacia en prevención de fracturas en postmenopausicas.

Zoledronato ha demostrado la eficacia en reducción de fracturas frente a placebo, mientras que ibandronato intravenoso no la había demostrado directamente.

La seguridad de los bifosfonatos intravenosos, en particular el zoledronato, debe ser evaluada en más pacientes.

Su coste es ligeramente más caro que bifosfonatos orales y equiparable a ibandronato intravenoso si se considera el coste de la administración, o incluso algo más económico, y se reduce el número de administraciones anuales de 4 con ibandronato a una con zoledronato.

**Recomendamos la inclusión** de Aclasta en el formulario de la CUN para el tratamiento de osteoporosis en pacientes postmenopausicas con alto riesgo de fractura **que no toleren la vía oral** y la **retirada** del formulario de ibandronato intravenoso (**Bonviva**).

## **9.- BIBLIOGRAFÍA.**

1. Lyles KW et al. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. N Engl J Med 2008; 357:1799-809.
2. Black DM et al. Once-year zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med 2007; 356:1809-22.
3. McClung M et al. Intravenous zoledronic acid 5 mg in the treatment of postmenopausal women with low bone density previously treated with alendronate. Bone 2007;41:122-8.
4. Curr Med Res Opin 2008; 24:237-45.
5. Ann Intern Med 2008; 148:197-213.
6. Yearly zoledronic acid in postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med 2007;16:711-714.
7. Arch Intern Med 2008; 28:826-31.