

# Ácido Zoledrónico

## En el tratamiento de la osteoporosis en mujeres post menopausicas

(Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica del Hospital Virgen de las Nieves)  
Fecha 10/02/2009

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

**Fármaco:** Aclasta® (ácido zoledrónico 5 mg) 100 ml de solución con 5 mg de ácido zoledrónico anhidro.

**Indicación clínica solicitada:** Tratamiento de la osteoporosis

**Autores / Revisores:** Tomás Arrazola Ramírez, Ana M<sup>a</sup> Alañón Pardo, Meritxell Salazar .

**Declaración Conflicto de Intereses de los autores:** No hay conflicto de intereses.

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

**Facultativo que efectuó la solicitud:** Manuel Guzmán Úbeda.

**Servicio:** Reumatología

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

**Fecha recepción de la solicitud:** 14/11/2009

**Petición a título:** A petición del jefe de servicio

### 3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO

**Nombre genérico:** Ácido zoledrónico

**Nombre comercial:** Aclasta®

**Laboratorio:** Novartis Farmacéutica SA.

**Grupo terapéutico.** Denominación: bifosfonatos

Código ATC: M05BA

**Vía de administración:** Perfusión intravenosa

**Tipo de dispensación:** De uso hospitalario

**Vía de registro:** Centralizado

Presentaciones y precio				
Forma farmacéutica y dosis	Envase de x unidades	Código	Coste por unidad PVP con IVA	Coste por unidad PVL + IVA
Vial 5 mg/ 100 ml	1	651212.8	417,45€	369,70€

### 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 y fecha de aprobación

**AEM y EMEA<sup>i</sup>:** Tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas y en hombres, con riesgo elevado de fractura, incluido aquellos pacientes con una fractura de cadera por traumatismo de bajo impacto reciente (Octubre 2008). Tratamiento de la enfermedad ósea de Paget.

**FDA<sup>ii</sup>:** (Reclast nr ) Tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas. Tratamiento de la enfermedad ósea 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

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.

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

Características comparadas con otros medicamentos similares						
Nombre	Acido Zoledrónico	Acido Zoledrónico	Ibandronato	Acido Alendrónico	Alendronato + Colecalciferol	Risedronato
Presentación	Aclasta®	Zometa®	Conviva®	Fosamax®	Fosavance®	Actonel®
Posología	IV 5 mg/ 100 ml anual	IV 4 mg para adm IV en 50 ml	Oral 150 mg/mensual o IV 3 mg /3meses	Oral 10mg/día o 70mg/sem	Oral 70 mg + 70 mc/sem	Oral 5 mg/día o 35 mg/semana
Características diferenciales	dosis endovenosa única anual. Indicación osteoporosis	Indicación en hipercalcemia inducida por tumor (HIT) y otras	Todos exigen unas condiciones especiales de administración, con diferencias en el período necesario de bipedestación tras la ingesta.  Separados de las comidas y de los suplementos de calcio y vitamina D			

### 5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.

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

Para la indicación solicitada, destaca principalmente el ensayo pivotal, disponible en los informes de la EMEA y FDA y publicado por *Black et al.* como estudio HORIZON-PFT (EMEA 2301):

- Black DM, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med.* 2007 May 3;356(18):1809-22.
- 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 Jul;41(1):122-8. Epub 2007 Mar 24. (EMEA 2313)
- Lyles KW, et al. Zoledronic Acid and Clinical Fractures and Mortality after Hip Fracture. *The New England Journal of Medicine.* 2007(357); 18:1799-809. (EMEA 2310)
- Devogelaer JP, et al. Zoledronic acid efficacy and safety over five years in postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2007 Sep;18(9):1211-8. Epub 2007 May 22.
- Saag K. et al. Una sola perfusión de ácido zoledrónico reduce los marcadores de resorción ósea más rápidamente que alendronato oral semanal en mujeres posmenopáusicas con densidad ósea baja. *Bone.* 2007 (40); 5: 1238-43. (EMEA 2315)

#### 5.2.a Resultados de los ensayos clínicos

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.

**Variabes 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.

### Resultados

Variabes evaluadas	Ácido zoledrónico 5mg (N=3875)	Placebo (N=3861)	RAR (IC 95%) *	p	NNT (IC 95%)*
<i>Resultado principal</i>					
-fractura vertebral morfométrica (grupo 1)	3.3%**	10.9%**	-7,6% (-8.9 a -6.3)	S	13 (11-16)
-fractura de cadera	1.4%	2.5%	-1.1%	S	91
<i>Resultados secundarios de interés</i>					
-fractura no vertebral	8.0%	10.7%	-2.7%	S	37
-cualquier fractura clínica	8.4%	12.8%	-4.4%	S	23
-fractura vertebral clínica	0.5%	2.6%	-2.1%	S	48
-Múltiples ( $\geq 2$ ) fracturas vertebrales morfométricas (grupo 1)	0.2%	2.3%	-2.1%	S	48
<i>Resultados por subgrupos</i>					
<i>Fractura de cadera en pacientes previamente tratados con bifosfonatos. (14% de pacientes)</i>	2.38%	1.58%	-0.8%	Ns	No apropiado
<i>Fractura de cadera en pacientes no tratados previamente con bifosfonatos. (86% de pacientes)</i>	1.25%	2.66%	-1.41%	S	71
<i>% de cambio de DMO</i>					
- 12 meses:					
*Hombres:	1.97%	-0.03%	2.01 (0.67-3.35)	S	49
*mujeres	2.77%	-1.38%	4.15 (3.40-4.89)	S	24
- 24 meses:					
*Hombres:	3.59%	-0.22%	3.81 (1.38-6.23)	S	26
*mujeres:	4.95%	-0.93%	5.88 (4.56-7.20)	S	17
- 36 meses:					
*hombres:	7.27%	0.22%	7.06 (3.12-10.99)	S	14
*mujeres	4.87%	-1.24%	6.11 (3.82-8.39)	S	16

\*Para las fracturas vertebrales morfométricas se dan los resultados en RR y se ha calculado el RAR y el NNT con sus IC 95%. Para las otras variables el ensayo se presenta en HR. Los valores de RAR y el NNT son estimaciones y no se han calculado sus IC 95%..

\*\*El porcentaje de fracturas morfométricas es la proporción de pacientes con por lo menos una radiografía en su HC y una fractura (2853 pacientes en el grupo del placebo y 2822 pacientes en el grupo del zoledrónico-ácido).

\*\*\*El porcentaje de fracturas clínicas se basa en las estimaciones de Kaplan-Meier de la incidencia acumulativa de los tres años (3875 pacientes con fracturas clínicas en el grupo del placebo y 3861 en el grupo del zoledrónico-ácido)

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.

**N° 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.

#### Resultados

Variables evaluadas 24 meses	Ácido zoledrónico 5mg	Placebo	RAR (IC 95%) *	p	NNT (IC 95%)*
Cualquier fractura	8.6 %	13.9 %	5.3 %	S	19
Fractura no vertebral	7.6 %	10.9 %	3.3 %	S	30
Cadera	2.0 %	3.5 %	1.5 %	NS	No apropiado
Vertebral	1.7 %	3.8 %	2.1 %	S	48
Muerte	9.6 %	13.3 %	3.7 %	S	27
DMO 12 meses	2.6%	-1%	3.6%	S	27
DMO 24 meses	4.7%	-0.7%	5.2%	S	19
DMO 36 meses	5.5%	-0.9%	6.4%	S	15

Todas las variables del ensayo se presentan en HR. Los valores de RAR y el NNT son estimaciones y no se han calculado sus IC 95%.

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.

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

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.

**N° 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, anormalidades 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.

PINP: Propéptido N-terminal de colágeno tipo I.

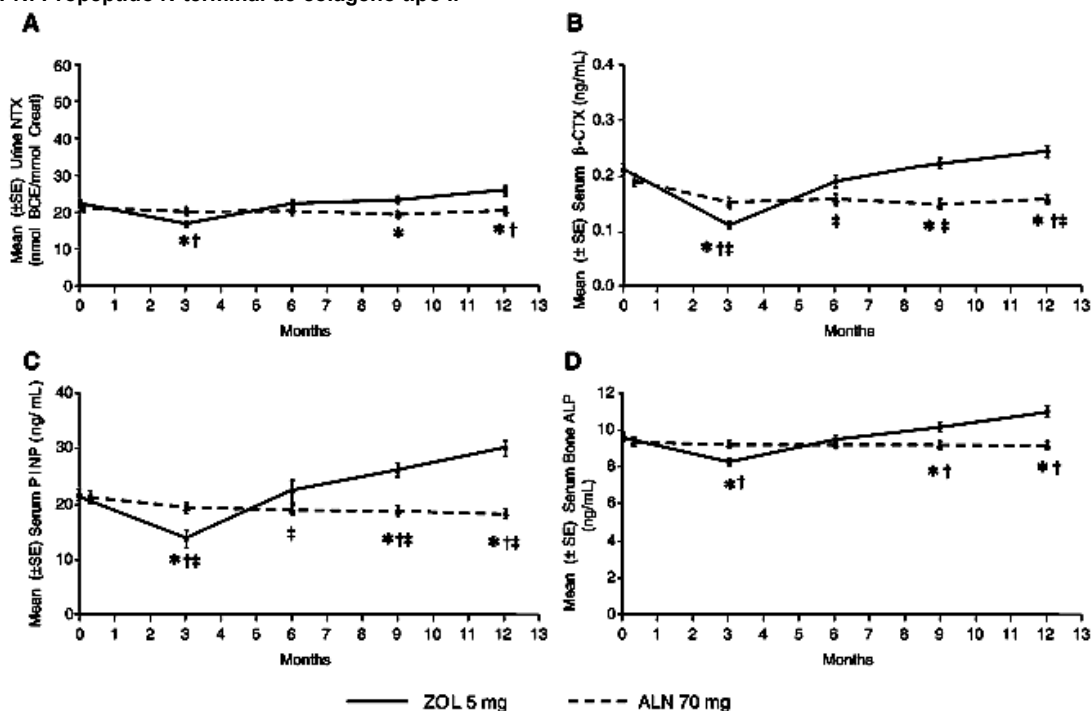


Fig. 1. Mean values over time for (A) urine NTX (reference range: 17.8–46.4 nmol BCE/mmol creatinine), (B) serum β-CTX (reference range: 0.117–0.606 ng/ml), (C) serum PINP (reference range: 15.13–58.59 ng/ml), and (D) serum bone ALP (reference range: 6.2–12.8 ng/ml). \**P* < 0.05 for ZOL vs. ALN; †*P* < 0.05 for ZOL vs. baseline; ‡*P* < 0.05 for ALN vs. baseline; *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.

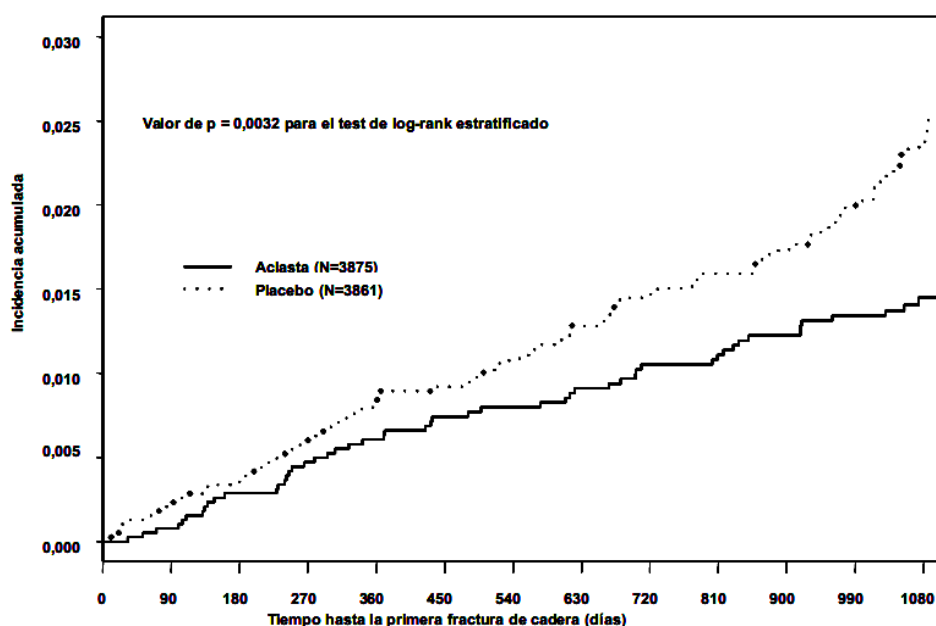
## 5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados

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.

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



**Efecto sobre todas las fracturas clínicas:** Zoledrónico 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.

### Limitaciones del ensayo:

- Realizado frente a placebo a pesar de existir tratamientos eficaces y ampliamente utilizados, que podrían ser de referencia,
- En la población estudiada, solo el 15% de los pacientes había recibido tratamiento previo con bisfosfonatos orales. Los posibles candidatos es muy probable que hayan recibido previamente otros fármacos para la osteoporosis, incluyendo bisfosfonatos orales.
- Para el subgrupo que usaron bisfosfonatos antes de entrar en el ensayo, el riesgo para la fractura de cadera se vió incrementado. No se ha establecido si esto ocurrió o no por azar.
- En las pacientes  $\geq$  de 75 años de edad la reducción del riesgo fue marginal
- Estudio realizado con Zoledrónico 5 mg vía IV como dosis única anual sin tener en cuenta el peso del paciente. Se dispone desde hace años de Zoledrónico 4 mg (Zometa) vía IV, del mismo laboratorio, no aprobado para esta indicación, pero se desconoce si con 4 mg de Ac Zoledrónico su hubieran alcanzado resultados parecidos (un estudio muestra que al menos 2/3 de los pacientes obtuvieron buenos resultados con esta dosis). Devogelaer JP, et al. Zoledronic acid efficacy and safety over five years in postmenopausal osteoporosis.



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.

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.

**Limitaciones del ensayo:**

Se compara con placebo

Pacientes de edad inferior a la población general en las que son más frecuentes las fracturas de cadera por fragilidad. (ver criterios de inclusión: mayores de 50 años ; en el estudio HORIZON eran mujeres mayores de 65 años).

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.

**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.

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 premenopáusicos 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 (%)
<b>More convenient</b>			
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)
<b>Better fits lifestyle</b>			
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)
<b>More willing to take for a long period of time</b>			
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)
<b>Overall preference</b>			
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.

### 5.3 Revisiones sistemáticas publicadas y sus conclusiones

Al no existir ensayos clínicos directos, con variables clínicas aceptables, entre zoledrónico y alendronato y otros bifosfonatos, se valora de forma indirecta.

Se dispone de un metanálisis Cochrane<sup>iii</sup> (Wells GA Cochrane 2007), que compara Alendronato 10 mg oral diario con placebo o administración de calcio y vitaminas. Se incluyeron 11 ensayos que involucraban a 12068 mujeres. En la prevención secundaria de la osteoporosis se obtuvo unos resultados similares al estudio pivotal que compara Ac Zoledrónico con placebo, en cuanto a los valores de RAR, RR y RRR de las fracturas clínicamente más relevantes, las vertebrales y las de cadera. Ver tablas siguientes para comparar resultados.

Resultados Alendronato 10 mg oral diario (Wells GA Metanálisis Cochrane 2007)			
	RAR	RRR	RR
fracturas vertebrales	6 %,	45%	0,55; IC del 95%: 0,43 a 0,69
fracturas no vertebrales	2%	23%	0,77; IC del 95%: 0,64 a 0,92
fracturas de cadera	1%	53%	0,47; IC del 95%: 0,26 a 0,85
La población de prevención secundaria se definió como una densidad ósea de al menos 2 DE por debajo de la masa ósea o una o más fracturas vertebrales por compresión, o ambas			
<i>Wells GA, et al . Alendronato para la prevención primaria y secundaria de las fracturas osteoporóticas en mujeres posmenopáusicas (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <a href="http://www.update-software.com">http://www.update-software.com</a>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley &amp; Sons, Ltd.). Fecha de la modificación más reciente: 14 de noviembre de 2007</i>			

Resultados Acido Zoledrónico 5 mg /años . Black DM, 2008			
	RRA	RRR	RR o HR*
fracturas vertebrales	7,6 %,	70%	0,30; IC del 95%: 0,24 a 0,38
fracturas no vertebrales	2,7%	25%	0,75; IC del 95%: 0,64 a 0,87*
fracturas de cadera	1,1%	41%	0,59; IC del 95%: 0,42 a 0,83*
65-89 años de edad, si tenían una puntuación T para la densidad mineral ósea (DMO) de -2,5 o inferiores el cuello femoral, con o sin evidencia de la fractura vertebral existente, o una puntuación T de -1.5 o menos, con evidencia radiológica por lo menos de dos fracturas vertebrales suaves o de una fractura vertebral moderada.			
Black DM, et al. <i>Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med. 2007 May 3;356(18):1809-22.</i>			

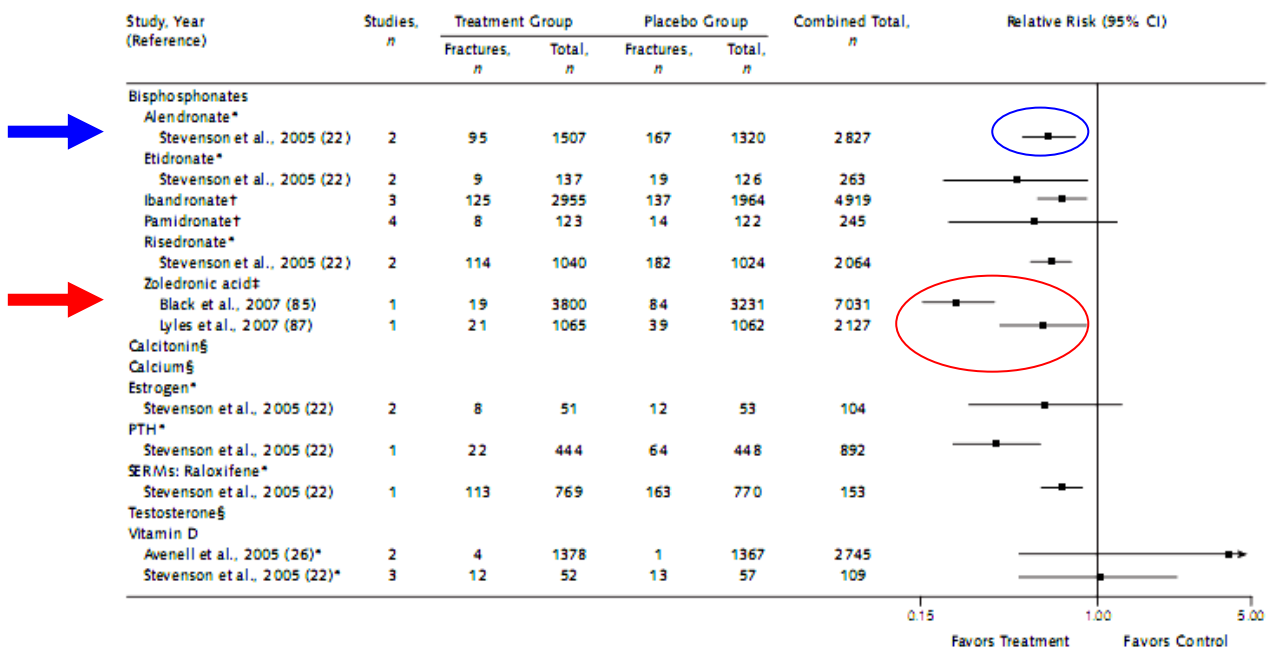
Las revisiones y evaluaciones realizadas por diferentes autores e instituciones, concluyen que los datos son escasos para determinar la eficacia, o la seguridad comparativa de estos agentes y se asume su equivalencia, al menos entre los que han demostrado datos de eficacia en variables clínicas relevantes y se considera que no hay datos para concluir en la superioridad de Zoledronato sobre los bifosfonatos de referencia.

**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.

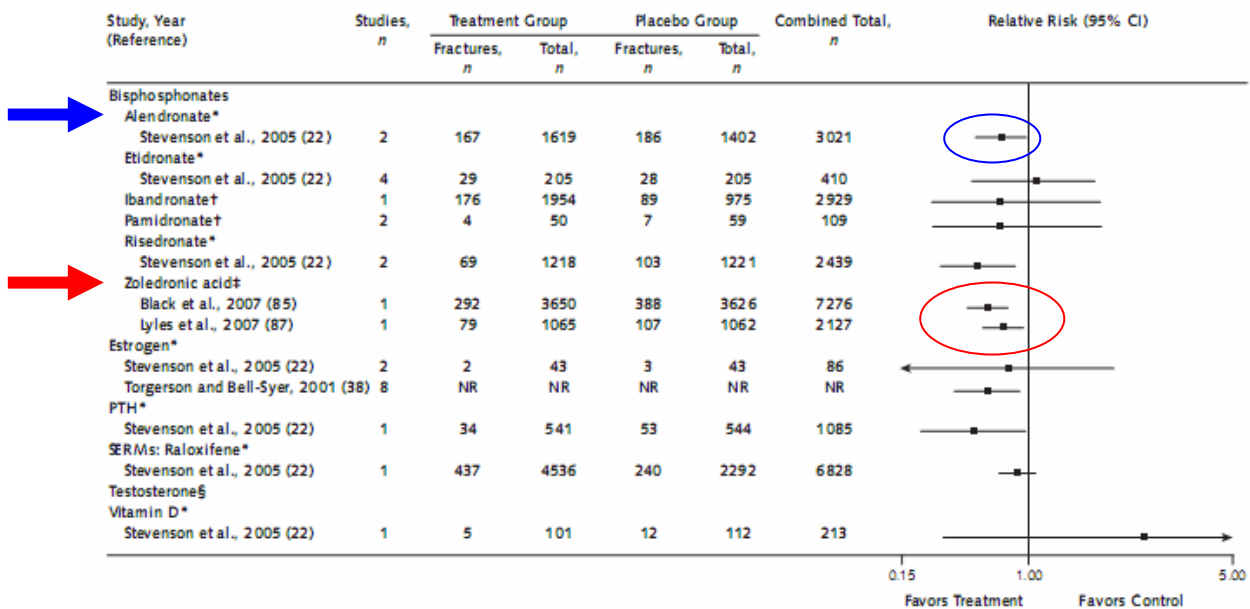
**Conclusiones de los autores:** Los datos son insuficientes para determinar la eficacia relativa o seguridad de estos agentes.

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



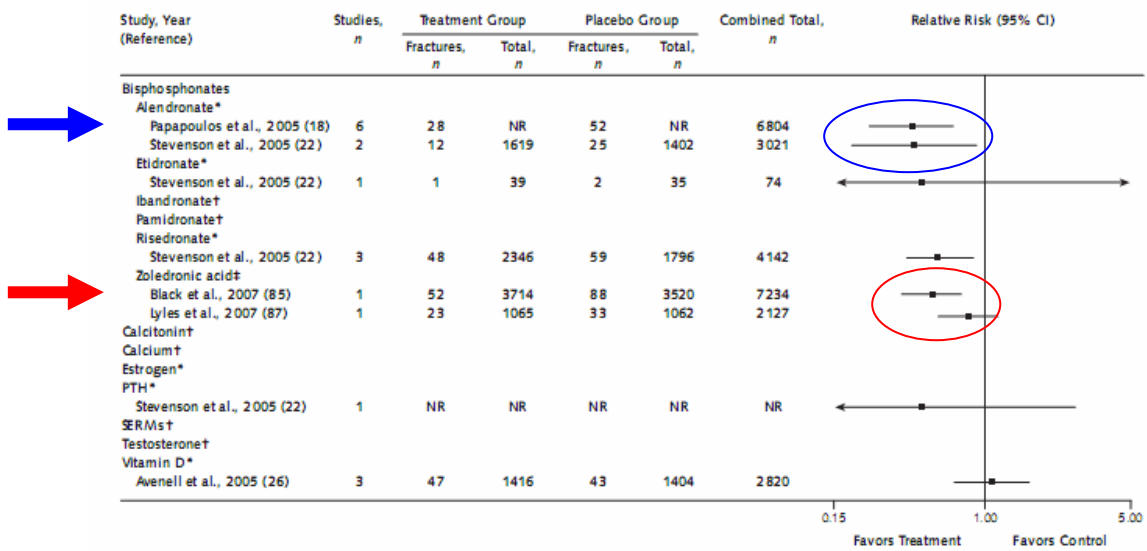
PTH = parathyroid hormone; SERM = selective estrogen receptor modulator. \*Pooled risk estimate from cited meta-analysis or systematic review. †Pooled risk estimate calculated by authors; restricted to studies with >12 months of follow-up. ‡Risk estimate calculated from cited individual studies. §Insufficient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

**Woodis CB. Once-yearly administered intravenous zoledronic acid for postmenopausal osteoporosis.** Ann Pharmacother. 2008 Jul;42(7):1085-9. Epub 2008 May 27.

Revisa la evidencia disponible sobre el uso de ácido zolendrónico de administración anual para el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusicas. Búsquedas en MEDLINE y EMBASE, incluyendo 5 estudios controlados aleatorios. Concluye que ácido zolendrónico administrado anual es una opción terapéutica eficaz para las mujeres posmenopáusicas con osteoporosis. Sin embargo, la evaluación de su utilidad clínica está limitada por la falta de estudios comparativos con los bifosfonatos orales y que se necesitan estudios comparativos adicionales de ácido zolendrónico frente a bifosfonatos orales orientados específicamente a investigar las tasas y tipos de fracturas para determinar su lugar en la terapia de la osteoporosis posmenopáusicas.

**New and emerging treatments for osteoporosis.** Current Opinion In Rheumatology Volume: 19 Issue: 4 (2007-07-01) p. 364-369. ISSN: 1040-8711.

Se centra en tres nuevos tratamientos para la osteoporosis posmenopáusicas: ibandronato iv, ácido zolendrónico y un ensayo fase III (del denosumab). Concluye que existen terapias eficaces para reducir perceptiblemente el riesgo de fracturas osteoporóticas. Se estima que evitan los problemas relacionados con la dosificación frecuente y de la intolerancia gastrointestinal, y nos ayudaran a asegurar adherencia y persistencia de los tratamientos.

**5.4 Evaluación de fuentes secundarias**

**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 zolendrónico en la prevención de fracturas en mujeres posmenopáusicas no parece ser mejor que el de otros bisfosfonatos.

**Arznei-Telegramm. 2008. (Alemania)**

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

**Info fráń 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 postmenopáusica: grado de recomendación IIb, grado de evidencia B.

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

**Prescrire (Feb 2008) <sup>iv</sup>**

**N'APPORTE RIEN DE NOUVEAU.** Los evaluadores de la revista *Prescrire* indica que este fármaco no aporta novedad respecto a los bifosfonatos orales, en la prevención de fracturas.

**El Canadian Expert Drug Advisory Comité (CEDAC)-Jun 2008 <sup>v</sup>**

Recomiendan que el Ac Zoledrónico **no sea incluido**. Debido a:

- Insuficiencia evidencia de que ofrezca ventajas terapéuticas sobre bifosfonatos orales, incluido el alendronato
- El coste -en Canada- es tres veces superior a alendronato.
- No ha demostrado ser más eficaz o seguro o que mejore la adherencia terapéutica en pacientes con intolerancia o imposibilidad de tomar bifosfonatos vía oral.

**SIGN (NHS Scotland ( Feb 2008) <sup>vi</sup>**

Se acepta de forma restringida para pacientes que no toleran o con imposibilidad de vía oral.

**Regional Drug and Therapeutic Center, Newcastle. Nº 68 (Ene 2008) <sup>vii</sup>**

No evidencia de mayor eficacia. Valorar como opción en pacientes que no toleran o no pueden tomar bifosfonatos vía oral

**UptoDate. 2008 <sup>viii</sup>**

A pesar de la disponibilidad de bifosfonatos orales eficaces, tales como alendronato y risedronate, la poca adherencia a los regímenes orales es común. Ácido Zoledrónico IV ofrece una opción alternativa para los individuos que no pueden tolerar bifosfonatos orales o que encuentran el régimen de dosificación más conveniente. La duración ideal de la terapia y la seguridad a largo plazo (> 3 años) no se han establecido

**Guías Clínicas**

**NICE (Oct 2008). Alendronate, etidronate, risedronate, raloxifene and strontium ranelate for the primary prevention of osteoporotic fragility fractures in postmenopausal women NICE technology appraisal guidance 160:**

Cita otros bifosfonatos pero no Zoledrónico. Las principales recomendaciones son:

*Se recomienda **Alendronato** como un posible tratamiento para prevenir fracturas del hueso en las mujeres postmenopausal que han tenido una fractura y tienen diagnóstico de osteoporosis.*

*Si una mujer no puede tomar el alendronato, el **risedronato y el etidronato** se recomiendan bajo ciertas circunstancias como tratamientos alternativos posibles para prevenir otras fracturas.*

*Si una mujer no puede tomar el alendronato o risedronato o etidronato, entonces el **raloxifeno y el ranelato de estroncio** son recomendadas bajo ciertas circunstancias como tratamientos alternativos posibles para prevenir otras fracturas.*

*Si una mujer no puede tomar el alendronato, o risedronato o etidronato, o ranelato de estroncio, el **teriparatide** se recomienda bajo ciertas circunstancias como tratamiento alternativo posible para prevenir otras fracturas. Teriparatida también se recomienda mientras que un tratamiento alternativo posible para una mujer que tenga otra fractura cuando ella ha estado tomando el alendronato, el risedronato o etidronato por 1 año (y su densidad del hueso ha caído).<sup>ix</sup>*

**6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.**

**6.1. Descripción de los efectos adversos más significativos (por su frecuencia o gravedad)**

La seguridad del Zoledrónico se ha evaluado fundamentalmente en el transcurso de 3 ensayos clínicos <sup>4,5,7</sup>

La mayoría de los resultados empleados para la evaluación de la seguridad procede del ensayo HORIZON-PFT<sup>4</sup>, que en su análisis de seguridad incluye 7714 pacientes que recibieron al menos una dosis de zoledrónico, el tiempo medio de exposición fue de 2-3 años comparado con placebo. Entre los efectos adversos registrados, presentaron diferencias significativas los siguientes: Aumento de la creatinina sérica >0,5 mg/dl, pirexia, mialgias, síntomas pseudogripales, cefalea y síntomas postadministración tras la primera, segunda y 3 perfusión. Entre los efectos adversos más graves se encuentran eventos cardiovasculares como fibrilación auricular.

<b>Referencia:</b>					
<p><b>-Diseño:</b> Ensayo fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, comparado con placebo. La seguridad se evaluó mediante el registro de todos los eventos adversos y los eventos adversos graves y mediante exploración física, medición regular de las constantes vitales y controles regulares de los valores hematológicos, de bioquímica sanguínea y urinarios. La creatinina sérica se evaluó en un subgrupo de 5.035 pacientes 9-11 días después de la perfusión.</p>					
<b>Resultados de seguridad</b>					
<b>Variable de seguridad evaluada en el estudio</b>	<b>Trat zoledrónico N (3862)</b>	<b>Trat placebo N (3852)</b>	<b>RAR (IC 95%) Diferencia Riesgo Absoluto *</b>	<b>P</b>	<b>NNH o NND</b>
-Cualquier evento adverso	95,5%	93,9%	1,6%	0,002	-
-Cualquier evento adverso grave	29,2%	30,1%	-0,9	0,40	-
-Muerte	3,4%	2,94%	0,46	0,27	-
-Síntomas postadministración más frecuentes (<3 días después de la perfusión):	16,1%	2,1%	14%	<0,001	7
- Pirexia	9,5%	1,7%	7,8%	<0,001	12
- Mialgias	7,8%	1,6%	6,2%	<0,001	16
- Síntomas pseudogripales	7,1%	2,3%	4,8%	<0,001	20
- Cefalea	6,3 %	2%	4,3%	<0,001	23
- Artralgias					
-Cualquier síntoma postadministración después de la 3ªinfusión.	2,8%	1,1%	1,7%	<0,001	58
-Fibrilación auricular (cualquier evento)	2,4%	1,9%	0,5%	0,12	-
-Fibrilación auricular grave:	1,3%	0,5%	0,8%	<0,001	125
-ACV grave	2,3%	2,3%	-	0,94	-
-Muerte por ACV	0,5%	0,3%	0,2%	0,15	-
-Infarto de miocardio	1%	1,2%	-0,2%	0,44	-
-Muerte por causa cardiovascular	1%	0,9%	-0,1%	0,55	-
<b>Variable de seguridad evaluada en un subgrupo del estudio (n=5.035)*</b>	<b>Trat zoledrónico N (n°2.521)</b>	<b>Trat placebo N (n° 2.514)</b>	<b>RAR (IC 95%) Diferencia Riesgo Absoluto</b>	<b>P</b>	<b>NNH o NND</b>
-Aumento de la creatinina sérica >0,5 mg/dl	1,2%	0,4%	0,8%	0,001	125
-Aclaramiento de creatinina calculado <30 ml/min	4,1%	0,9%	3,2%	0,69	NP
*El aumento se basó en determinaciones efectuadas mediante tiras reactivas antes de la perfusión de Zoledrónico en comparación con las realizadas 9-11 días después de la perfusión.					

Según ficha técnica<sup>1,2</sup>, el porcentaje global de pacientes que experimentaron síntomas post-administración, en los ensayos clínicos evaluados, fue de 44,7%, 16,7% y 10,2% después de la primera, segunda y tercera infusión respectivamente.

La incidencia de síntomas individuales después de la primera perfusión fue: 17,1%, mialgia: 7,8%, síntomas similares a la gripe: 6,7%, cefalea: 5,1%. La incidencia de estos síntomas disminuye significativamente tras la administración de las siguientes dosis, la mayoría de ellos fueron de leves a moderados y se resolvieron durante los tres días posteriores a la administración.

En cuanto a la fibrilación auricular:

<b>Comparación de fibrilación auricular entre los ensayos HORIZON PFT Y HORIZON RFT.</b>				
	<b>Fibrilación auricular</b>	<b>Zoledronico</b>	<b>Placebo</b>	<b>p</b>
HORIZON PFT <sup>4</sup>	Incidencia	2.4%	1.9%	0.12
	Incidencia	1.3%	0.5%	<0.001
HORIZON RFT <sup>5</sup>	Incidencia	2.8%	2.6%	0.79
	Incidencia	1.1%	1.3%	0.84

Para evaluar la seguridad renal en el estudio HORIZON-PFT<sup>4</sup>, se midió la creatinina sérica en un subgrupo de 5.035 pacientes 9-11 días después de cada perfusión. Se definió un aumento significativo como cualquier aumento de más de 0,5 mg/dl de la creatinina sérica con respecto a la cifra basal antes de la primera perfusión. Entre 9 y 11 días después de la perfusión el 1,3 % de las pacientes del grupo tratado con ácido Zoledrónico presentó un aumento de más de 0,5 mg/dl en la concentración sérica de creatinina, frente a un 0,4% de las pacientes del grupo 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 de un 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 siguiente revisión anual. Al cabo de tres años, no se observaron diferencias significativas entre los grupos en cuanto a las concentraciones de creatinina sérica ni al aclaramiento de creatinina.

En cuanto a la incidencia de muerte en ambos ensayos:

<b>Comparación de muertes entre los ensayos HORIZON PFT Y HORIZON RFT.</b>				
	<b>Muerte</b>	<b>Zoledronico</b>	<b>Placebo</b>	<b>p</b>
HORIZON PFT <sup>4</sup>	Incidencia	3.4%	2.9%	0.27
HORIZON RFT <sup>5</sup>	Incidencia	9.6%	13.3%	0.01

El estudio de Mc Clung M et al<sup>7</sup> muestra un perfil de efectos adversos similar para Zoledrónico y alendronato.

Se desconoce el efecto que puede tener la administración de 5 mg de Zoledrónico a largo plazo, ya que los estudios que disponemos tan sólo tienen seguimiento a 3 años. Existen publicaciones<sup>19</sup>, en las que se pone en duda la seguridad de bifosfonatos a largo plazo, sostienen que algunas de las fracturas espontáneas que se producen durante el tratamiento con alendronato, son debidas al propio efecto antirresortivo de los bifosfonatos que transforman el hueso en un "hueso adinámico". No obstante los efectos adversos acumulados del alendronato no tienen por que poder ser aplicados a Zoledrónico ya que la pauta de administración es bien distinta: 1 vez al año.

La osteonecrosis mandibular es uno de los efectos adversos más importantes en pacientes oncológicos en tratamiento con zoledrónico<sup>11</sup>. En el ensayo HORIZON-PFT se describieron 2 casos de osteonecrosis, uno en cada grupo de tratamiento que se resolvieron con tratamiento antibiótico y desbridamiento.

## **6.2. Seguridad. Ensayos Clínicos comparativos.**

No se han llevado a cabo EC fase III comparativos con una variable principal de seguridad.

## **6.3. Fuentes secundarias sobre seguridad.**

### **Arritmias y fibrilación auricular por bifosfonatos.**

Este tema está en estos momentos en revisión y en este año se han publicado varias revisiones sistemáticas y estudios caso control. Hace unas semanas se ha emitido una nota por parte de la FDA. Los datos son contradictorios, como se describe más adelante y debe tenerse en cuenta que el ensayo pivotal principal con Zoledrónico muestra una mayor incidencia de arritmias y fibrilación auricular en los pacientes tratados con el fármaco con una RAR de 0,8% -Fibrilación auricular y RAR de 1,6% de Arritmias.



**-Publicaciones recientes que encuentran una asociación baja entre bifosfonatos y Fibrilación Auricular (balance riesgo beneficio favorable)**

**Nov-2008, Nota FDA <sup>x</sup>**

La FDA ha revisado los datos remitidos por los laboratorios, sobre 19867 pacientes tratados con bifosfonatos (alendronato, ibandronato, risedronato, zoledrónico) y 18358 tratados con placebo. Con seguimiento de 6 meses a 3 años. El RAR para Fibrilación Auricular varía entre 0 y 3 por 1000. Concluye que no hay una clara asociación entre la exposición a bifosfonatos y la aparición de FA grave y no grave. Tampoco con dosis y duración del tratamiento con bifosfonatos y que no deben alterarse las recomendaciones de prescripción

**Sørensen HT . Use of bisphosphonates among women and risk of atrial fibrillation and flutter: population based case-control study. Arrhythmias in Critical Care:**

*“Tras la revisión de 13 586 pacientes con fibrilación atrial y flutter y 68 054 de la población control, todos con el historial del hospital y de la prescripción completo. Se concluye que no se encuentra ninguna evidencia acerca de que el uso de bifosfonatos aumente el riesgo de fibrilación atrial y flutter”*

**-Publicaciones recientes que encuentran una asociación positiva entre Bifosfonatos y Fibrilación Auricular**

**Oct-2008.**

**Miranda J A META-ANALYSIS OF THE RISK OF ATRIAL FIBRILLATION IN BIPHOSPHONATE USERS <sup>xi</sup>**

En el un estudio presentado en el 74th Annual International Scientific Assembly of the American College of Chest Physicians en que se revisaron 1646 ensayos clínicos aleatorizados de bifosfonatos con placebo , de los cuales tres cumplieron criterios ( N=16322 pacientes) de calidad, establece que con una media de seguimiento de 1-2 años, la incidencia global de Fibrilación Auricular fue del 2,5 -3%, ( OR 1,19) comparado con placebo (P no significativa). La incidencia de FA grave (Hospitalización o muerte) fue del 2% (OR 1,68), que si fue significativa. Los pacientes con factores de riesgo de FA, debe valorarse bien riesgos y beneficios.

**Use of Alendronate and Risk of Incident Atrial Fibrillation in Women Arch Intern Med. 2008;168(8):826-831. <sup>xii</sup>**

Estudio caso control. Concluye que:

*“Comparado con no haber sido nunca tratado con bifosfonatos, el uso del alendronate fue asociado siempre a un mayor riesgo de incidencia de FA (odds ratio, 1.86; IC 95%, 1.09-3.15) después del ajuste para las variables que emparejan, un diagnóstico de osteoporosis, y una historia de enfermedad cardiovascular. De acuerdo con la fracción población-atribuible, estimamos que el 3% de la incidencia de FA en esta población se pudieron explicar por uso del alendronato.”*

En resumen debe tenerse especial precaución en pacientes con alteraciones cardiacas, debido al aumento en la incidencia de fibrilación auricular grave en el 0,8% de los pacientes del estudio HORIZON en el grupo Zoledrónico, a pesar de que el estudio posterior en pacientes con fractura de cadera, el porcentaje fue de 1,1% en el grupo de Zoledrónico frente a un 1,3% en el grupo placebo p=0,84. Estudios recientes ofrecen resultados contradictorios y es previsible que aparezcan próximamente nuevas notas de las agencias reguladoras.

No debe ser empleado en pacientes con aclaramientos de creatinina inferiores a 35 ml/min o pacientes con hipocalcemia.

Aunque la incidencia de osteonecrosis mandibular sea muy baja es importante descartar este efecto a más largo plazo ya que su incidencia en pacientes oncológicos es considerable.

**6.4. Precauciones de empleo en casos especiales**

INSUFICIENCIA RENAL. Cuando se inicie un tratamiento con zoledrónico en pacientes con mieloma múltiple o lesiones óseas metastásicas de tumores sólidos, se recomienda determinar la creatinina sérica y el aclaramiento de creatinina. En el caso de pacientes con una insuficiencia renal leve o moderada (CLcr entre 30-60 ml/minuto) se recomienda realizar un reajuste



posológico (Véase Posología), a la vez que se extremen las precauciones y se monitorice la funcionalidad renal. En pacientes con insuficiencia renal grave (CLcr inferior a 30 ml/minuto) no se ha estudiado la eficacia y seguridad del zoledrónato, por lo que no se recomienda su uso.

**INSUFICIENCIA CARDIACA.** En aquellos pacientes con insuficiencia cardiaca e hipercalcemia asociada a tumores, tratados con infusiones de zoledrónato, la administración de grandes volúmenes de líquidos puede empeorar la funcionalidad del corazón, provocando una insuficiencia ventricular izquierda. Se recomienda controlar el balance hídrico en estos pacientes.

Alteraciones sanguíneas como ANEMIA, LEUCOPENIA o TROMBOPENIA. El zoledrónato puede producir una disminución de la producción de células sanguíneas, por lo que puede empeorar los cuadros en pacientes que ya los padezcan.

**HIPOCALCEMIA.** Debido a los rápidos efectos del zoledrónato sobre la resorción ósea, puede dar lugar a una hipocalcemia, en ocasiones sintomática. Por lo tanto, nunca debe emplearse el ácido zoledrónico en pacientes con hipocalcemia sin antes haberla corregido.

### Contraindicaciones

EMBARAZO: Categoría **C**. contraindicado

LACTANCIA: no se recomienda su uso en este periodo

NIÑOS: No se ha evaluado la seguridad y eficacia del zoledrónato en pacientes menores de 18 años, por lo que **no se recomienda** el uso de este medicamento en este grupo de edad.

<p><b>CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO PARA SER IMPLEMENTADAS POR LOS ESTADOS MIEMBROS (extracto Oct 2008)</b></p> <p>Los Estados Miembros deben asegurar que el programa educativo implementado para la indicación autorizada del tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica, se extiende para los posibles prescriptores de la nueva indicación: 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.</p>
<p>La información para el médico debe contener los siguientes elementos básicos</p> <ul style="list-style-type: none"><li>-Necesidad de determinar la creatinina sérica antes del tratamiento con Aclasta</li><li>-Recomendación de no utilizar Aclasta en pacientes con un aclaramiento de creatinina &lt; 35 ml/min</li><li>-Contraindicación durante el embarazo y en mujeres en periodo de lactancia debido a la posible teratogenicidad</li><li>-Necesidad de asegurar la adecuada hidratación del paciente</li><li>-Necesidad de administrar Aclasta mediante perfusión lenta durante un periodo no inferior a 15 minutos</li><li>-Régimen de una administración anual</li><li>-Se recomienda un adecuado aporte de calcio y vitamina D asociado con la administración de Aclasta</li><li>-Necesidad de actividad física adecuada, no fumar y dieta saludable</li></ul>

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

Tener en cuenta el riesgo de duplicidad terapéutica: Que los pacientes a los que se administra Zoledrónico, no se les prescriba también a nivel ambulatorio otro bifosfonato oral.

## 7. AREA ECONÓMICA

### 7.1-Coste tratamiento / día y coste del tratamiento completo. Coste incremental. Comparación con la terapia de referencia o alternativa a dosis usuales.

Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s			
	medicamento		
	Zoledronico 5 mg/100 ml	Alendronato semanal 70 mg	Risedronato semanal 35 mg semanal
Precio unitario (PVL+IVA)*	369.6 €	24.31 €/4 comp	38.53 €/4 comp
Posología	Anual	Semanal	Semanal
Coste día	1.01 €	0.84	1.37 €
Coste tratamiento completo o tratamiento/año	369.6 €	291.72 €	462.36 €
Costes asociados (Hospital de día)	154.54 € (86.73 € - 212.97 €)	-----	-----
Coste global o coste global tratamiento/año	524.14 €	291.72 €	462.36 €
Coste incremental teniendo en cuenta solo el precio del fármaco	77.88€	-----	170.64€/año
Coste incremental teniendo en cuenta el precio del fármaco + costes de hospital de día (diferencial) respecto a la terapia de referencia	232.42 €/año	-----	170.64 €/año

\*En las especialidades Alendronato semanal 70 mg (genérico más barato) y Risedronato semanal 35 mg (Actonel®) se han tenido en cuenta PVP + IVA ya que son especialidades con más impacto económico en Atención Primaria

### 7.2.a-Coste Eficacia Incremental (CEI). Datos propios.

Coste Eficacia Incremental (CEI)						
Variables binarias						
Referencia	Tipo de resultado	VARIABLE evaluada	Medicamento con que se compara	NNT (IC 95%)	Coste incremental	CEI (IC95%)
<b>Black DM et al. Ensayo PFT.</b>	Principal	Fractura de cadera a los 36 meses en Estrato I y II	Placebo	95 (69 – 238)	369,6 €	35.112 € (25.502 – 87.964,8)
	Principal	Fractura vertebral a los 36 meses en Estrato I	Placebo	14 (12-16)	369,6 €	5.174,4 € (4.435 – 5.913)
	Secundario	Fracturas no vertebrales en ITT	Placebo	36 (26 – 72)	369,6 €	13.305,6 € (9.609,6 – 26.611,2)
<b>Lyes KW et al. Ensayo RFT.</b>	Principal	Proporción de nuevas fracturas a los 2 años	Placebo	23 (15-56)	369,6 €	8.500,8 € (5544-20.697,6)
	Secundario	Nuevas fracturas no vertebrales	Placebo	38 (20-334)	369,6 €	14.044,8 € (7392-123.446,4)

Interpretación: Según los datos de eficacia del ensayo 2301 HORIZON PFT y el coste del tratamiento, por cada paciente adicional que no sufra fractura de cadera a los 36 meses el coste adicional estimado es de 35.112 € (4.435€-5.913 €); por cada paciente que no sufra fractura vertebral a los 3 años de tratamiento será de 5.174,4 € y por cada fractura no vertebral evitada será de 13.305,6 €

### 7.2.b-Coste eficacia incremental estudios publicados

Un análisis coste-beneficio que incorpora los efectos sobre cualquier tipo de fractura osteoporótica (FC, vertebral y de muñeca) llega a la conclusión que el único tratamiento asociado a unos costes razonables es el alendronico cuando se aplica a la población de alto riesgo (definida como pacientes con fracturas previas o varios factores de riesgo) con osteoporosis densitométrica. En este análisis no se incluye calcio ni vitamina D porque se suponen que van asociados al tratamiento con zoledrónico.

**7.3. Estimación del número de pacientes/año candidatos al tratamiento en el hospital, coste estimado anual y unidades de eficacia anuales.**

Estimación del número de pacientes/año candidatos al tratamiento en el hospital, coste estimado anual y unidades de eficacia anuales					
Variable	Nº anual de pacientes*	Coste incremental por paciente	NNT	Impacto económico anual	Unidades de eficacia anuales
Fracturas no vertebrales en mITT	150	13.305,6€	36	479.001€	4.17
Fractura vertebral a los 36 meses en Estrato I	150	5.174,4 €	14	72441,6€	10.71
Fractura de cadera a los 36 meses en Estrato I y II	150	35.112 €	95	3.335.640€	1.58

\*No se indica número de pacientes estimados en el GINF, se han realizado los cálculos para un número de pacientes al año de 150.

**7.4. Estimación del impacto económico sobre la prescripción de Atención Primaria.**

Se ahorrarían costes en atención primaria.

**8.- AREA DE CONCLUSIONES.**

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

**Eficacia:**

Ac Zoledrónico 5 mg IV aplicado una vez al año a mujeres con osteoporosis posmenopáusicas, reduce el riesgo de fracturas vertebrales, de cadera y otras, comparado con placebo.

Las revisiones y evaluaciones realizadas por diferentes autores e instituciones, concluyen que los datos son escasos para determinar la eficacia, comparativa de Zoledrónico respecto otros bifosfonatos. Se considera que no hay datos para concluir en superioridad de Zoledrónico sobre los bifosfonatos de referencia como alendronato. Se puede considerar por las evidencias indirectas y por los estudios directos con variables subrogadas, que con terapéuticamente equivalentes. La eficacia de Zoledrónico parece disminuida en pacientes que han sido tratados previamente con bifosfonatos y en los de más de 70 años de edad.

**Seguridad**

El Ac Zoledrónico presenta entre sus efectos adversos mas graves **fibrilación auricular**, existiendo alertas recientes de la FDA para bifosfonatos en general. También puede producir aumentos de la creatinina sérica se ha asociado con insuficiencia renal manifestada como deterioro de la función renal. El tema de la fibrilación auricular está en estos momentos en revisión y en este año se han publicado varias revisiones sistemáticas y estudios caso control. Hace una semana se ha emitido una nota por parte de la FDA. Los datos son contradictorios, como se ha descrito pero debe tenerse en cuenta que el ensayo pivotal principal con Zoledrónico muestra una mayor incidencia de arritmias y fibrilación auricular. Precaución en pacientes con riesgo de FA, y estar pendiente de nuevas notas de las Agencias (EMEA, AGEMED) en las próximas semanas o meses. Con la administración iv de Zoledrónico es riesgo de esofagitis química (1% de los bifosfonatos orales) disminuye. Presenta frecuentes reacciones como síntomas pseudogripales asociados a la administración iv.

**Coste**

El coste anual de Zoledrónico es similar al de Alendronato y algo inferior a otros bifosfonatos. El primero va a cargo del presupuesto del hospital, y el resto a cargo del presupuesto de farmacia de Atención Primaria.

El coste eficacia incremental respecto a placebo para evitar una fractura de cadera es considerable (100.900 €).

El impacto económico no resulta elevado para el hospital si se limita el número de pacientes, según lo solicitado, pero puede ser potencialmente muy elevado dado la alta prevalencia de población que toma bifosfonatos

#### Conveniencia

Para el Hospital: Hay importantes limitaciones de disponibilidad de tiempo y espacio en el hospital de día para asumir un número importante de infusiones

Paciente: Algunos estudios concluyen que los pacientes prefieren la infusión, pero no se ha demostrado una mejora del cumplimiento terapéutico respecto a vía oral. La administración anual es indudable que puede favorecer la adherencia, pero actualmente también se dispone de bifosfonatos de administración oral 1 vez a la semana y 1 vez al mes. Requiere además ingesta de Calcio y Vit D orales, que deben prescribirse y asegurar el cumplimiento para que el fármaco sea efectivo.

Tener en cuenta la comunicación y coordinación entre hospital y el médico de atención primaria, para informar y evitar el potencial riesgo de duplicidad terapéutica.

-La propuesta de los autores del informe es que sea clasificado como: **Categoría D** (GINF), se incluye en la GFT para pacientes que realmente se puedan beneficiar de la administración intravenosa, pacientes con fracturas previas o con osteoporosis densitométrica que no cumplan el tratamiento por vía oral.

De forma muy selectiva, *solo para tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas con riesgo elevado de fractura, en el caso de que los pacientes no toleren o tengan contraindicados los bifosfonatos orales.* Dadas todas las consideraciones anteriores sobre eficacia, seguridad y conveniencia, debe emplearse de forma muy puntual, previa valoración individual del beneficio estimado para cada paciente.

Considerar establecer un protocolo de tratamiento con criterios de uso restringido para la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas con el objeto de evitar la variabilidad en el uso de fármacos, las duplicidades y el cumplimiento del tratamiento.

Además sería adecuado que el servicio de reumatología presentase un plan para comunicar al médico de familia, que el paciente está en tratamiento y que no se lo duplique con un bisfosfonato oral.

Asegurar la comunicación con AP, para evitar duplicidades terapéuticas.

## 9.- BIBLIOGRAFÍA.

<sup>1</sup> AEM.Ficha técnica Aclasta® Disponible a: ([www.agemed.es/](http://www.agemed.es/))

<sup>1</sup> EMEA: EPARs y scientific discussion. ([www.emea.europa.eu/index](http://www.emea.europa.eu/index)). Consultado Noviembre 2008.

<sup>1</sup> FDA label. ([www.fda.gov](http://www.fda.gov)).

<sup>1</sup> GFIB Baleares *Tratamiento de la osteoporosis primaria posmenopáusica.* Avance PPTs, Programa Informed, Feb 2008.

<sup>1</sup> *Boletín terapéutico* Andaluz 2008; 24 (4)

<sup>1</sup> Black DM, et al. *Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis.* N Engl J Med. 2007 May 3;356(18):1809-22.

<sup>1</sup> Lyles K W, et al. *Zoledronic Acid and Clinical Fractures and Mortality after Hip Fracture.* The NewEngland Journal of Medicine. 2007(357); 18:1799-809.

<sup>1</sup> Devogelaer JP, et al. *Zoledronic acid efficacy and safety over five years in postmenopausal osteoporosis.* Osteoporos Int. 2007 Sep;18(9):1211-8. Epub 2007 May 22.

<sup>1</sup> 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 Jul;41(1):122-8. Epub 2007 Mar 24.

<sup>1</sup> Saag K. et al. *A single zoledronic acid infusion reduces bone resorption markers more rapidly than weekly oral alendronate in postmenopausal women with low bone mineral density.* Bone. 2007 (40); 5:1238-43.

<sup>1</sup> Wells GA, *Alendronato para la prevención primaria y secundaria de las fracturas osteoporóticas en mujeres posmenopáusicas.* The Cochrane Library, 2008 Issue 2.

- <sup>1</sup> Woodis CB. *Ácido Zoledrónico Intravenoso de Administración Anual para Osteoporosis Postmenopáusica*. Ann Pharmacother 2008;42:1085-89
- <sup>1</sup> Anónimo. New and emerging treatments for osteoporosis. Current Opinion In Rheumatology Volume: 19 Issue: 4 (2007-07-01) p. 364-369. ISSN: 1040-8711
- <sup>1</sup> MacLean C. 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.
- <sup>1</sup> Prescrire Redaction. *Zoledronic acid*. Prescrire International. 2008; 17 (96):143.
- <sup>1</sup> El Canadian Expert Drug Advisory Comité (CEDAC)-Jun 2008
- <sup>1</sup> Scottish Medicines Consortium. *zoledronic acid, 5mg solution for infusion (Aclasta®) N° (447/08) Novartis Pharmaceuticals UK Limited*. NHS.11 February 2008
- <sup>1</sup> Regional Drug and Therapeutic Center, Newcastle. N° 68 (Ene 2008)
- <sup>1</sup> UptoDate. *Osteoporosis posmenopausica*, Noviembre 2008
- <sup>1</sup> Drug Dex.Micromedex®, Noviembre 2008.
- <sup>1</sup> NICE. *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) [www.nice.org.uk/TA160](http://www.nice.org.uk/TA160)
- <sup>1</sup> Arocas V, de la Rubia A, Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, de Murcia. *ÁCIDO ZOLEDRÓNICO, Osteoporosis* Septiembre 2008 (informe GENESIS)
- <sup>1</sup> Juez JC, Maroto M, Girona L, Hospital Vall d'Hebron, *Àcid Zoledrònic, Tractament de l'osteoporosis postmenopàusica*. 09/2008, (informe GENESIS)
- <sup>1</sup> MHRA Drug Safety Update July 2008; vo1 1, issue 12: 4
- <sup>1</sup> Nota FDA [- [Update to the October 1, 2007 Early Communication about the Ongoing Safety Review of Bisphosphonates](#) – FDA, November 12, 2008 ]
- <sup>1</sup> Miranda J A. et al. *Meta-analysis of the risk of atrial fibrillation in bisphosphonate users*, Oct-2008.
- <sup>1</sup> *Use of Alendronate and Risk of Incident Atrial Fibrillation in Women*  
Arch Intern Med. 2008;168(8):826-831.
- <sup>28</sup> Anónimo. *Biphosphonates for osteoporosis*. Safer Medication
- 
- <sup>i</sup> EMEA: EPARs y scientific discussion. ([www.emea.europa.eu/index](http://www.emea.europa.eu/index)). Consultado Noviembre 2008.
- <sup>ii</sup> FDA label. ([www.fda.gov](http://www.fda.gov)).
- <sup>iii</sup> Wells GA, *Alendronato para la prevención primaria y secundaria de las fracturas osteoporóticas en mujeres posmenopáusicas*. The Cochrane Library, 2008 Issue 2.
- <sup>iv</sup> Scottish Medicines Consortium. *zoledronic acid, 5mg solution for infusion (Aclasta®) N° (447/08) Novartis Pharmaceuticals UK Limited*. NHS.11 February 2008
- <sup>v</sup> El Canadian Expert Drug Advisory Comité (CEDAC)-Jun 2008
- <sup>vi</sup> Scottish Medicines Consortium. *zoledronic acid, 5mg solution for infusion (Aclasta®) N° (447/08) Novartis Pharmaceuticals UK Limited*. NHS.11 February 2008
- <sup>vii</sup> Regional Drug and Therapeutic Center, Newcastle. N° 68 (Ene 2008)
- <sup>viii</sup> UptoDate. *Osteoporosis posmenopausica*, Noviembre 2008
- <sup>ix</sup> NICE. *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) [www.nice.org.uk/TA160](http://www.nice.org.uk/TA160)
- <sup>x</sup> Nota FDA [- [Update to the October 1, 2007 Early Communication about the Ongoing Safety Review of Bisphosphonates](#) – FDA, November 12, 2008 ]
- <sup>xi</sup> Miranda J A. et al. *Meta-analysis of the risk of atrial fibrillation in bisphosphonate users*, Oct-2008.
- <sup>xii</sup> *Use of Alendronate and Risk of Incident Atrial Fibrillation in Women*  
Arch Intern Med. 2008;168(8):826-831.
- <sup>28</sup> Anónimo. *Biphosphonates for osteoporosis*. Safer Medication Use. January 2008.