



Acido Zoledrónico

1.- Identificación del fármaco:

Nombre Comercial: Aclasta[®]
Presentaciones: E/1 vial 5mg/ 100 ml
Laboratorio: Novartis
Precio adquisición: PVL+IVA: 384.48 €
Grupo Terapéutico: M05BA: Bifosfonatos

2.- Solicitud:

Dra. Salmoral Chamizo. Sº Reumatología. Fecha recepción de solicitud: 3 Noviembre 2006.
Petición a título: Individual Consenso Servicio **Consenso + Jefe de Servicio**

3.- Farmacología

Indicaciones clínicas formalmente aprobadas en España:

Tratamiento de la enfermedad de Paget del hueso.

Mecanismo de acción.

El ácido zoledrónico, al igual que otros bifosfonatos, es un análogo estructural del pirofosfato, en el que se sustituye un enlace P-O-P por un enlace P-C-P, más resistente a la hidrólisis enzimática. Debido a esta similitud, presenta una gran afinidad para unirse a la hidroxiapatita del hueso. Una vez fijado al hueso, impide tanto la disolución de los cristales de hidroxiapatita, como la resorción ósea por parte de los osteoclastos, al inhibir su actividad y estimular su apoptosis. En su estructura química presenta un anillo heterocíclico imidazólico con 2 átomos de nitrógeno, lo que potencia la acción antiresortiva ósea frente a otros bifosfonatos. Sin embargo, se desconoce su mecanismo de acción. Parece ser que el zoledronato no afecta a la mineralización ósea.

Posología

Enfermedad de Paget:

- Adultos: Dosis única de 5 mg de ácido zoledrónico en perfusión intravenosa, no inferior a 15 minutos.
- Niños: No se ha evaluado en niños, por lo que no se recomienda su utilización.

Posología en situaciones especiales:

- Insuficiencia renal: No se ha evaluado la seguridad y eficacia del zoledronato en pacientes con insuficiencia renal grave (CLcr menor a 30 ml/minuto), por lo que no se recomienda su utilización. Al eliminarse inalterado por orina, en el caso de una insuficiencia renal se puede producir una acumulación del medicamento. No es preciso realizar reajustes posológicos en pacientes si la insuficiencia renal es moderada o leve (CLcr entre 31-90 ml/minuto).

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 de la perfusión.

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: El ácido zoledrónico se elimina inalterado en orina. El aclaramiento total es de 5.6 ± 2.5 l/hora y es independiente del sexo, edad, raza o peso corporal. Tras la administración de una infusión parenteral del fármaco, se obtiene el $44 \pm 18\%$ de la dosis administrada inalterada en orina, a las 24h. Presenta una eliminación residual muy lenta desde el hueso, al sufrir éste resorción. 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.- Evaluación de la eficacia

4.1.- Ventajas argumentadas por el solicitante

Tratamiento de la enfermedad ósea de Paget, por su mayor eficacia (tasa de respuesta), mayor rapidez en el inicio de la acción y mayor duración de las remisiones ofrecidas, reduciendo la necesidad de retratamiento.

Frente a los bifosfonatos orales, el hecho de administrarse de forma i.v. en dosis única asegura el cumplimiento .

Frente a pamidronato, mayores tasas de respuesta y mayor comodidad posológica.

Bifosfonato	Vía Admón	Presentaciones	Posología
Zoledrónico	I.V.	Vial 5mg	1vial dosis única (resultados hasta 6 meses)
Pamidronato	I.V.	Vial 15,30,90mg	180-210mg/6 meses (3 dosis de 60mg cada 2 sem. Reinicio si fuese necesario a los 6 meses)
Risedrónico	V.O.	Comp 30mg	30mg/24h, 2 meses. Reinicio si fuese necesario tras 2 meses de descanso
Tiludrónico	V.O.	Comp 200mg	400mg/24h 12 semanas. Reinicio si fuese necesario tras 6 meses de descanso

4.2.- Ensayos Clínicos Comparativos

Los ensayos clínicos en fase III son los estudios Horizon, doble ciego, paralelos, aleatorizados, comparando zoledrónico con risedrónico, y analizados conjuntamente.

Reid I, Miller P, Lyles K et al. Comparison of a single infusion of zoledronic acid with risedronate for Paget's disease.

Población: 357 pacientes mayores de 30 años, diagnosticados radiológicamente de enfermedad de Paget, con niveles de fosfatasa alcalina (FA) superiores a 2 veces el límite superior de la normalidad salvo en 4 pacientes. Se excluyeron pacientes con concentraciones séricas de 25-hidroxivitamina D inferiores a 15 ng/ ml, hiperparatiroidismo primario, enfermedad hepática o renal, uveítis, iritis, trastornos digestivos altos, nefropatía diabética, retinopatía y utilización de tratamiento frente a la enfermedad de Paget durante los 180 días anteriores.

Tratamiento: Los pacientes se randomizaron a recibir de forma doble ciego 5mg de zoledrónico en dosis única de 15 minutos o 30mg de risedronato/día durante 60 días + los placebos correspondientes.

Variable principal: Proporción de pacientes con respuesta terapéutica, definida como la normalización del nivel de FA, o la reducción de un 75% en el exceso de FA a los 6 meses. Como secundarios se evaluó marcadores de resorción ósea, de formación ósea y calidad de vida.

Resultados:

Variables	Zoledrónico n=176 (% Pacientes)	Risedrónico n=171 (%Pacientes)	RAR	NNT (IC 95%)	p
Normalización o reducción de un 75% del nivel de FA	96	74.3	21.7	5 (4-8)	<0.0001
Normalización del nivel de FA	89	57.6	31	4 (3-6)	<0.0001
Tiempo medio hasta la primera respuesta terapéutica (días)	64	89			<0.0001
Calidad de vida (SF36)*					
Resumen componente físico	27	21	6	16	<0.05
Resumen componente mental	27	21	6	16	<0.05

*En este cuestionario se abordaba funcionalidad física, dolor, estado general, vitalidad, funcionalidad social, papel emocional y salud mental . Los tests multivariantes para todos los componentes del SF-36 sugerían la superioridad de zoledronato.

Conclusiones: Zoledronato es superior a risedronato en la normalización de la FA y en calidad de vida. En cambio no se realizaron estudios radiológicos comparativos entre ambos grupos que permitieran establecer diferencias clínicas. Tampoco se evaluaron otras variables clínicas, como la prevención de complicaciones: reducción del riesgo de fracturas y otras, para lo que sería necesario un estudio a muy largo plazo. La EMEA indica que sería deseable tener datos de la evolución.

No hay experiencia a largo plazo, en una administración repetida del ácido zoledrónico.

Fuentes secundarias

Una revisión realizada por *Prescrire* indica que a pesar de los mejores resultados en la disminución de la FA respecto a risedrónico, el ácido zoledrónico no aporta ninguna ventaja en lo que se refiere a la sintomatología clínica de la enfermedad. Recomienda de primera elección el tiludrónico y cuando es necesario un tratamiento parenteral, el pamidrónico. Comenta la posibilidad de emplear esquemas simplificados de 90 mg cada 6 meses de este fármaco, a pesar de que es una pauta no aprobada por la EMEA, aunque si la tiene aprobada la FDA.

5. Evaluación de la seguridad

Los síntomas gripales, dolor de cabeza y fatiga se producen frecuentemente durante los 3 primeros días de la administración del ácido zoledrónico, resolviéndose la mayoría a los 4 días del comienzo. Los efectos adversos con el risedrónico comienzan más tarde. En la Tabla se muestran los efectos adversos más frecuentes de ambos fármacos durante los estudios en fase III.

Resultados de seguridad en los estudios en Fase III		
Efectos adversos	Zoledrónico, 5 mg n(%)	Risedrónico n(%)
Pac con EA	92 (52.0)	43(25.0)
- Síntomas gripales	16 (9,0)	9 (5,2)
- Pirexia	13 (7,3)	1 (0,6)
- Rigidez	13 (7,3)	1 (0,6)
- Dolor de Cabeza	12 (6,8)	6 (3,5)
- Mialgia	11 (6,2)	6 (3,5)
- Náuseas	10 (5,6)	3 (1,7)
- Dolor óseo	9 (5,1)	2 (1,2)
- Fatiga	9 (5,1)	3 (1,7)
- Artralgia	7 (4,0)	3 (1,7)
- Letargia	7 (4,0)	1 (0,6)
- Gripe	6 (3,4)	0 (0,0)
- Dolor	6 (3,4)	4 (2,3)
- Hipocalcemia	5 (2,8)	1 (0,6)

Los efectos adversos graves fueron similares en ambos grupos: 9 pacientes en zoledrónico (3 casos de posible atribución al fármaco: artritis, accidente vascular cerebral y astenia) y 11 en risedrónico (2 casos de posible atribución: disfagia e hipocalcemia).

Otros efectos adversos:

- *Efectos adversos renales:* se comunicaron 2 casos en los tratados con ácido zoledrónico. Un paciente presentó un incremento de las concentraciones plasmáticas de creatinina y la otra retención urinaria.
- *Efectos adversos en el tracto gastrointestinal superior:* No hubieron diferencias entre ambos grupos: 18,6% en el grupo tratado con ácido zoledrónico vs 16,3% en el tratado con risedrónico.
- *Hipocalcemia:* Se notificó hipocalcemia clínicamente significativa en 8 de 177 pacientes pertenecientes a los estudios en fase III en el grupo tratado con ácido zoledrónico. La hipocalcemia clínicamente relevante sólo se mostró en dos pacientes.
- *Efectos adversos muy graves:* En el estudio 2305, dos meses después de la administración del ácido zoledrónico se notificó un caso de accidente vascular cerebral (probable asociación con el fármaco). En el estudio 002, se notificó un caso de alteración del ECG relacionado con el ácido zoledrónico.

En cuanto a la *Osteonecrosis de la región maxilofacial*, que se manifestado en pacientes oncológicos tratados con pamidrónico y ácido zoledrónico, no se ha notificado, hasta el momento, en el caso de su utilización en la enfermedad de Paget.

No se recomienda su utilización en niños.

6.- Area económica

Bifosfonato	Presentaciones	Posología	Coste
Zoledrónico	Vial 5mg	1vial dosis única (¿Reinicio 6 meses?)	385 €
Pamidronato	Vial 15,30,90mg	180-210mg/6 meses (Reinicio si fuese necesario a los 6 meses)	240-280 €
Risedrónico	Comp 30mg	30mg/24h, 2 meses (Reinicio si fuese necesario tras 2 meses de descanso)	463 €
Tiludrónico	Comp 200mg	400mg/24h 12 semanas (Reinicio si fuese necesario tras 6 meses de descanso)	793.4 €

A nivel Hospitalario, el tratamiento de la enfermedad de Paget con Zoledrónico en vez de con Pamidronato sería más costosa, y no se dispone de estudios comparativos entre ambos.

Comparado con el tratamiento ambulatorio (Risedronato o Tiludronato), sería más eficiente, por el menor coste y los mejores resultados en las variables evaluadas, pero el hospital tendría que asumir ese coste en vez de los pacientes, ya que los bifosfonatos orales no son Uso Hospitalario.

En este sentido, la solicitante estima en 20 el número de pacientes al año a tratar.

7.- Conclusiones

- El ácido zoledrónico ha demostrado una eficacia superior a risedrónico en la variable bioquímica de pacientes respondedores entendidos como aquellos que normalizan la FA o reducen un 75% del exceso de su valor basal a los 6 meses. Aún quedaría por probar su eficacia preventiva en variables finales de relevancia clínica, como reducción del riesgo de fracturas u otras complicaciones, si bien este hecho parece común a todos los bisfosfonatos.
- Los efectos secundarios con ácido zoledrónico son significativamente más frecuentes, durante los 3 primeros días tras el tratamiento, con respecto a risedrónico. Especialmente por lo que se refiere a síntomas gripales, pirexia y náuseas. El porcentaje de pacientes con efectos secundarios a los 6 meses es similar en ambos grupos. Sin embargo parece más marcada la posibilidad de producir daño renal e hipocalcemia con zoledrónico (especialmente en los primeros 10 días tras el tratamiento). Con el ácido zoledrónico se evitan los inconvenientes de la administración oral de bisfosfonatos, que debe ser en ayunas, paciente erguido 30 minutos, con el riesgo de esofagitis.
- No se recomienda su administración en niños.
- No hay estudios que comparativos con pamidronato. El ácido zoledrónico presentaría como ventaja una administración en perfusión más corta (15 minutos vs 2-4h), y menos administraciones (1 vs 3)
- El Sº Farmacia propone su no inclusión en la GFT por los siguientes motivos:
 - Ya existe una formulación por vía intravenosa disponible en el Hospital, Pamidronato, que tiene un menor coste, con la desventaja de requerir 3 administraciones frente a 1 de Zoledrónico.
 - No se recomienda su uso en niños, población para la que se está empleando Pamidronato y para los que tendríamos que seguir adquiriendo esta molécula, por lo que Zoledrónico no nos llevaría a poder sustituir completamente a Pamidronato.
 - No hay experiencia en su utilización en dosis múltiples, lo que nos obligaría a revisar los resultados obtenidos y reconsiderar en un año su inclusión o exclusión definitiva en la GFT.

8.- Bibliografía

- Informe CFT Ac. Zoledrónico. Hospital Vall d'Hebrón. http://www.genesis-sefh.net/Documents/zoledronico_hvh_06.doc
- Ficha técnica Aclasta® (Lab Novartis) actualizada en 15-04-2005.
- Committee for Medicinal Medical Products. European Public Assessment Report (EPAR). Aclasta® EMEA/H/C/595. European Medicines Agency <http://www.emea.eu.int> (acceso 13 de agosto de 2006)
- Reid IR, Miller P, Lyles K, Fraser W, Brown JP et al. Comparison of a single infusion of zoledronic acid with risedronate for pagets disease. N Engl J Med 2005;353:898-908.
- Selby PL, Davie MWJ, Ralston SH, Stone MD. Guidelines on the management of pagets disease of bone. Bone 2002;31:10-19
- Anónimo. Acide Zolédronique. Maladie de Pager: pas mieux que l'acide pamidronique. Prescrire 2006; 272: 329-33