

ZOLEDRONATO

Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica
Francesc Puigventós, Javier Martín, Andrés Carrillo, Pere Ventayol
15-4-2002

1.- Identificación del fármaco :

Zoledronato (Acido Zoledrónico) 4 mg inyectable.

2.- Solicitud:

Dr Rifà. Servicio de Oncología. 26-02-02.

3.- Area descriptiva del medicamento

Acido zoledrónico 4 mg polvo y disolvente para solución para perfusión (Zometa® 4mg vial) (Lab. Novartis). PVL: 44606 pts (268,1 euros) (PV Ib-salut (PVL-2%+4%)= 45453 pts (273,18 euros). De uso Hospitalario.

Grupo terapéutico: M05BA. Bifosfonatos

4.- Area de acción farmacológica.

Indicación clínica formalmente aprobada en España: Tratamiento de la hipercalcemia inducida por tumor (HIT). Se entiende por HIT una concentración de calcio corregida respecto a albúmina de ≥ 12 mg/dl ($3 \mu\text{mol/l}$)

Mecanismo de acción. Los bifosfonatos se unen a la matriz ósea, disminuyendo la actividad osteoclástica y previene la resorción ósea.

Posología: 4 mg como perfusión intravenosa única durante 15 minutos. Se diluye en 50 ml de SF o SG%, no administrar junto a soluciones que contengan calcio. Según la ficha técnica del producto no es necesario ajuste de dosis en caso de insuficiencia renal leve o moderada (creatinina sérica $< 4,5$ mg/dl). No existen datos sobre su administración en pacientes con insuficiencia renal grave (creatinina sérica $> 4,5$ mg/dl), en este caso según la ficha técnica no puede recomendarse su administración "a menos que los beneficios superen a los riesgos". (Ver apartado sobre seguridad de los ensayos clínicos publicados y efectos renales)

Duración tratamiento: Ensayo clínico de referencia solamente evalúa una dosis única (Major et al 2001). Formalmente no está establecido su empleo en pacientes que no responden a la primera dosis. En dos estudios aproximadamente una cuarta parte de los pacientes refractarios a la primera dosis respondieron a una segunda dosis de 8 mg (Ver apartado eficacia).

Farmacocinética. Al igual que otros bifosfonatos el Zoledronato no se metaboliza y se excreta inalterado por vía renal. Un 44 +/- 18% de la dosis administrada puede recuperarse en orina en 24 horas, el resto se une al hueso y se libera lentamente a la circulación. La semivida de eliminación del Zoledronato en plasma es de 7 días aproximadamente. Concentraciones en plasma son detectables hasta 28 días. El fármaco permanece unido al hueso desde meses hasta años

5.- Evaluación de la eficacia

5.1 Ensayos clínicos comparativos de Pamidronato y Zoledronato en HIT.

Ensayos 036 y ensayo 037 (Informe EMEA 2001; Major P: J Clin Oncol 2001). Se dispone de dos ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego en pacientes con Calcemia $> 3,00$ mmol/l (12 mg/dl) inducida por tumor. El estudio 036, con 149 pacientes y el estudio 037 con 137. En ambos estudios se comparan tres grupos: Zoledronato 4 mg, Zoledronato 8 mg y Pamidronato 90 mg. Se evalúa la corrección de calcemia tras dosis única a los 4, 7 y 10 días, la duración de la normocalcemia hasta recaída. En una segunda parte de los estudios, fase abierta, los pacientes refractarios se volvieron a tratar con Zoledronato. En las tablas se resumen los resultados comparados de Zoledronato 4 mg y Pamidronato 90 mg.

Tabla 1. Evaluación de eficacia en estudios 036 y 037. Resultados % de pacientes con normalización calcemia a los 10 días y tiempo hasta recaída. Resultados por estudio y metaanálisis de ambos (Informe EMEA 2001).

	Ensayo	Zoledronato 4 mg (n: 86 pacientes)	Pamidronato 90 mg (n: 99 pacientes)	p	NNT
% de pacientes con respuesta completa, normalización calcemia día 10. (Ca<2,70 mmol/l (10,8 mg/dl))	036	89,1 (IC:80,1-98,1)	74,0 (IC:61,8-86,2)	Ns	--
	037	87,5 (IC:77,3-97,8)	65,3 (IC:52,0-78,0)	<0,018	4,5
	Total metanálisis	88,4 (IC:81,6-95,2)	69,7 (IC:60,6-78,8)	<0,05	5,3(IC:3,3-13,5)
Tiempo hasta recaída (días), con reelevación calcio sérico	036	36 días (IC:24-?)	20 días (IC:11-42)	0,036	--
	037	29 días (IC:22-?)	16 días (IC:6-23)	0,011	--
	Total metanálisis	30 días (IC:25-?)	17 días (IC:10.24)	<0,05	--

IC: Intervalo confianza 95 %

Tabla 2. Estudios 036 y 037. Evaluación de la eficacia, normalización de calcemia a los días 4, 7 y 10. (Informe EMEA 2001).

	Días post-administración	Zoledronato 4 mg (n=86)	Pamidronato 90 mg (n=99)	p	NNT
% de pacientes con respuesta completa, normalización calcemia <2,70 mmol/l (10,8 mg/dl)	Día 4	45,3 %	33,3 %	0,104	--
	Día 7	82,6 %	63,6 %	0,005	5,3
	Día 10	88,4 %	69,7 %	0,002	5,3(IC:3,3-13,5)

De los pacientes que no respondieron inicialmente (refractarios o resistentes) y que fueron retratados con Zoledronato 8 mg, sólo respondieron 18 % en el estudio 036 y 27 % en el estudio 037. (Informe EMEA 2001).

En un estudio (*Health Outcomes Research Europe 2002*) en que analizan los mismos ensayos clínicos calcula la diferencia de eficacia porcentual de 18,7 % (IC 95 %: 7,4% - 30 %). También estima sólo en 4,1 días más de normocalcemia en los pacientes que reciben Zoledronato versus los que reciben Pamidronato.

5.2 Otros estudios comparativos de bifosfonatos en HIT

Para esta indicación se dispone de varios bifosfonatos aprobados en España: Clodronato, Ibandronato, Pamidronato y ahora de Zoledronato. También hay estudios con Etidronato (en EEUU). En Micromedex, Drug dex 2002 se resumen los resultados de dos estudios comparativos de Clodronato y Pamidronato:

-*Vinholes et al, 1997: (Micromedex, Drug dex 2002)*. Es un estudio aleatorizado que compara **pamidronato y clodronato**, normocalcemia se presenta a los 4 días y a los 3 días respectivamente, sin embargo pamidronato mantiene la normocalcemia durante más tiempo (28 días vs 14 días, p<0,01). Los pacientes que entraron en este estudio tenían cáncer metastásico avanzado y hipercalcemia que no respondía a rehidratación con suero fisiológico. La dosis era 90 mg de Pamidronato o 1500 mg de Clodronato infundidos durante 4 horas.

-*Ralston et al, 1989 (Micromedex, Drug dex 2002)*. La infusión de Clodronato 600 mg en 6h fue menos efectivo que la infusión de Pamidronato 30 mg en 4h. Pamidronato también fue más efectivo que Etidronato 7,5 mg/Kg en 2 horas, tres días consecutivos. Pamidronato también tuvo un inicio de efecto más rápido y la duración más prolongada, en comparación con clodronato y etidronato.

5.3 Evaluación de fuentes secundarias :

Diversas revisiones concluyen (Drugs 2001, Medical Letter 2001, Micromedex 2002) que Zoledronato es más eficaz que Pamidronato, al menos tan seguro como él y puede administrarse en 15 minutos en comparación a Pamidronato 2 horas.

6. Evaluación de la seguridad

-Efectos adversos.

Se presentan en un 21 % de los pacientes a la dosis de Zoledronato 4 mg. La fiebre es muy habitual y otras reacciones adversas habituales (incidencia 1-10 %) son pancitopenia, fatiga, artralgia, nauseas, hipocalcemia, hipofosfatemia, confusión, aumento de niveles de creatinina, alteraciones del gusto, sed. (*Ficha técnica Lab Novartis*)

En la tabla se observan las reacciones adversas de Zoledronato 4 mg de forma comparativa con Pamidronato 90 mg (*Informe EMEA 2001*). Se observa una mayor incidencia con Zoledronato, sin embargo el informe de la EMEA concluye que en los ensayos clínicos realizado en pacientes con hipercalcemia por tumor, el perfil global de seguridad de Zoledronato y Pamidronato fue similar en cuanto a tipo y gravedad

	Zoledronato 4 mg	Pamidronato 90 mg
Fiebre	44,2 %	33 %
Artralgia	8,1 %	1,9 %
Mialgia	2,3 %	1,0 %
Hipocalcemia	5,8 %	1,9 %
Hipofosfatemia	12,8 %	1,9 %
Hipokalemia	11,6 %	15,5 %
Hipomagnasemia	10,5 %	4,9 %
Fallo renal agudo	1,2 %	0 %
Función renal anormal	4,7 %	1%
Uremia	2,3 %	0 %
Anormalidad ocular	5,8 %	4,9 %

Efectos adversos a nivel renal: La EMEA también expone que los efectos adversos renales son más frecuentes con zelodronato que con Pamidronato (16,3 % vs 9,7 %) aunque no las diferencias estadísticas no llega a ser significativas (P=0,194). Advierte que hay que hidratar bien al paciente, evitar aminoglucósidos y otros agentes nefrotóxicos, controlar la función renal, enlentecer velocidad de administración.

Contraindicaciones: Ver ficha técnica del producto.

7.- Area económica

7.1 Coste tratamiento comparado.

El coste para el hospital de Pamidronato por dosis es de 34.265 ptas y de Zoledronato 45.453 ptas (+32,6 %). Ver tabla

Coste por dosis comparado (ptas)		
Zoledronato 4 mg	Pamidronato 90 mg	
45.453 ptas (273,18 euros)	34265 ptas (206,0 euros)	+ 32,6%

Aredia 90 mg: PVL: 202,12 euros (-2 %+4%) = Coste para el hospital: 206,0 euros (34265 ptas)

7.2 Coste-eficacia respecto a Pamidronato:

Solo teniendo en cuenta el coste del medicamento y aplicando un NNT de 5,3 , tal como da el resultado global de los ensayos clínicos 036 y 037, el coste eficacia es el de la tabla:

Coste-eficacia	Pamidronato	Zoledronato	NNT	Coste por 1 paciente más con calcemia normalizada
Paciente con calcemia normalizada en un ciclo	34.265 ptas (206,0 euros)	45.453 ptas (273,18 euros)	5,3 (IC 95%: 3,3-13,5)	59.296 ptas (326,33 euros) IC 95%: 36.920-151.038 ptas

Un estudio de coste-eficacia realizado en nuestro país (*Health Outcomes Research Europe 2002*) que tiene también en cuenta los tiempos de enfermería encuentra un valor de coste eficacia de 173,68 euros, aproximadamente la mitad del calculado en la tabla. Ello se debe a que contempla el coste del tiempo de enfermería (120 minutos para Pamidronato y 15 minutos para Zoledronato) y también el material fungible.

Coste por día con calcemia normalizada

La normalización de la calcemia es mas prolongada con Zoledronato, por lo que coste por día con calcemia normalizada es inferior con Zoledronato en un 24,8 %.

Pamidronato			Zoledronato			Diferencia (%)
ptas	Días	Ptas/día	Ptas	días	ptas/día	ptas/día
34265 ptas	17	2015	45.453 ptas	30 días	1515	500 (-24,8 %) (3,01 euros)

El coste adicional por día de calcemia normalizada será de 861 ptas (5,17 euros)

7.3 Estimación del número de pacientes año.

En el HUSD, durante el último año se han empleado 550 dosis de Pamidronato 90 mg, aproximadamente unas 45 al mes. Hematología consume aproximadamente el 42 %, Oncología el 34 %, Ginecología el 19 %. El tratamiento suele realizarse en hospital de día.

Año 2001. Pamidronato 90 mg iny. Consumo por servicios. Unidades consumidad y coste en ptas y euros.				
Servicio	Unidades	Euros	Ptas	
GINECOLOGIA	108	22.248	3.701.756	
HEMATOLOGIA	234	48.204	8.020.471	
ONCOLOGIA	188	38.727	6.443.631	
OTROS	22	4.532	754.061	
total hospital	552	113.711	18.919.918	

La mayor parte se emplea para disminución de complicaciones óseas en metástasis ósea de neoplasia de mama (oncología, ginecología) y en mieloma múltiple (hematología). Su uso en hipercalcemia inducida por tumor (HIT) es puntual, menos del 10 % del uso actual de Pamidronato.

7.4 Estimación del impacto económico global para el hospital.

Dado que el uso habitual de Pamidronato en el hospital es para otra indicación, el cambio a Zoledronato en la indicación HIT tiene un impacto económico menor. El protocolo del servicio de oncología indica el empleo de Clodronato (Mebonat) inyectable y oral de mantenimiento para esta indicación. El impacto económico de pasar 50 dosis de Pamidronato a Zoledronato sería del orden de 500.000 ptas/año, algo superior si comparamos con Clodronato.

8.- Area de conclusiones

8.1 Resumen de los aspectos más significativos.

Zoledronato tiene como única indicación aprobada el tratamiento de la hipercalcemia inducida por tumor (HIT: Calcio corregido albúmina \geq 12 mg/dl).

A) Lugar en la terapéutica

-Tratamiento hipercalcemia inducida por tumor (HIT):

La HIT suele presentarse en fases avanzadas de la enfermedad, en pacientes terminales o preterminales y en estos casos debe valorarse la conveniencia de indicar en el paciente, medidas o tratamientos paliativos.

La HIT puede presentarse también en fases activas del tratamiento antitumoral y puede responder al tratamiento base antitumoral, debido a la disminución de metástasis óseas u otros efectos de la quimioterapia. Una pequeña proporción de pacientes requiere tratamiento específico para la HIT aguda. Para esta indicación se indican los bifosfonatos, además de valorar otras medidas en casos específicos (hidratación, furosemda, calcitonina, corticosteroides). Los bifosfonatos tienen un inicio de acción a partir de 1-3 días y una duración de acción de 20-30 días. (*Micromedex- Drug-Consults*) (*Abeloff: Clinical Oncology, 2nd ed., 2000*). (*AmJHealth-Syst Pharm 2001*).

Dentro de los bifosfonatos se dispone en España para la indicación HIT de Clodronato, Ibandronato, Pamidronato y ahora de Zoledronato. Hasta el momento en el hospital se ha empleado Pamidronato (*Aredia*) o Clodronato (*Mebonat*) vía parenteral seguida de administración oral y control periódico de la calcemia. (Protocolo servicio de oncología). Un problema asociado a esta pauta es la variabilidad de la absorción del Clodronato vía oral (solo 5 % de biodisponibilidad) lo que obliga a realizar un estricto control clínico de la calcemia). Clodronato intravenoso tiene una duración de acción menor que Pamidronato intravenoso y algunos estudios sugieren un mayor porcentaje de respuestas.

-Otras indicaciones de los bifosfonatos.

Osteolisis malignas: Metástasis óseas neoplasia de mama. Para esta indicación se dispone en España de Clodronato y Pamidronato. Los bifosfonatos aunque no influyen sobre la supervivencia global, reducen las complicaciones óseas. La ASCO (J Clin Oncol 2001) recomienda **Pamidronato** IV 90 mg cada 3-4 semanas en pacientes con cancer de mama metastásico que presentan síntomas de destrucción lítica del hueso en exploraciones de imagen y que están tratadas simultáneamente con hormonoterapia o quimioterapia. Prescrire (1998) indica la superioridad de Pamidronato sobre Clodronato para esta indicación. Existe un metanálisis publicado (Stockler PN Cochrane review 2002), que evalúa la eficacia de los bifosfonatos en mujeres con cancer de mama. Incluye 19 estudios en la revisión (Clodronato oral, Pamidronato, Zoledronato, Ibandronato) . En los 8 estudios con cancer de mama y metástasis óseas, los bifosfonatos reducen el riesgo de desarrollar un evento en esqueleto un 14 % (RR:0,86. IC:0,80-0,91 , P<0,00001). En comparación con placebo o no tratamiento mejora el dolor y la calidad de vida, pero no la supervivencia. Los bifosfonatos también están indicados en **Metástasis óseas, mieloma múltiple, Enfermedad Paget y en Osteoporosis.**

B) Eficacia en HIT. Zoledronato es algo más eficaz que Pamidronato en HIT, según dos ensayos clínicos publicados con un número de pacientes limitado. No se dispone de estudios comparativos directos con Clodronato.

C) Seguridad en HIT: Zoledronato presenta mayor porcentaje de efectos secundarios que Pamidronato, en general y sobre todo a nivel renal 16,3% vs 9,7 %, aunque no llegan a ser diferencias estadísticamente significativas, y el informe de la EMEA y diferentes revisiones consideran que son de una seguridad similar. Hay que hidratar bien al paciente y vigilar función renal.

D) Coste en HIT. Aproximadamente un 33 % más caro por dosis respecto a Pamidronato y algo más respecto a Clodronato, con una estimación de impacto anual global de unas 500.000 a 1.000.000 de ptas adicionales para el hospital

E) Condiciones de administración. Zoledronato se administra en Infusión de 15 minutos vs infusión de 2 h de Pamidronato y 2 h como mínimo de Clodronato. Es por tanto más comodo para enfermería y el paciente.

8.2 Indicaciones y servicios aprobados: en general los servicios que lo requieran.

8.4 Conclusiones

-Valorar la inclusión de Zoledronato para los pacientes con HIT, que requieran dosis sucesivas de bifosfonatos por tiempo prolongado, debido sobre todo a su mayor comodidad de administración.

-Actualizar protocolo de HIT.

-Otras indicaciones (Paget, metástasis óseas cancer de mama, mieloma múltiple, osteoporosis) mantener Pamidronato u otros fosfonatos.

9.- Bibliografía

- Informe Emea 2001
- P. Major et al; J Clin Oncol 2001; 19:558
- Ficha técnica del producto
- Stockler PN Cochrane review 2002
- Health Outcomes Research Europe 2002
- Med Letter 2001, 43, 1120: 110-111
- Drugs 2001: 61,6:799-805
- Am J Health-Syst Pharm 2001; 58, sup 3: S8-S15
- ASCO. J Clin Oncol 2000; 19:666-675
- Abeloff: Clinical Oncology, 2nd ed., 2000 Inc. Disponible en MD-consult
- Micromedex drug-dex, drug consults 2002
- Prescrire 1998, 182: 179-181