

SEGURIDAD, EFECTIVIDAD, COSTE Y COSTE-EFECTIVIDAD DE ÁCIDO ZOLEDRÓNICO (ACLASTA®) EN EL TRATAMIENTO DE LA OSTEOPOROSIS

Informe de evaluación de tecnologías sanitarias elaborado por el Servicio de Evaluación de la Dirección del Servicio Canario de la Salud.

Fecha de informe: 25 de mayo de 2010

Persona de contacto: Pedro Serrano Aguilar (Jefe de Servicio)

Investigadoras: Renata Linertová, Lidia García Pérez

Resumen:

Tecnología evaluada: Aclasta®. Principio activo: ácido zoledrónico.

Indicación: Tratamiento de la osteoporosis en hombres y en mujeres postmenopáusicas con riesgo elevado de fractura; tratamiento de la osteoporosis asociada al tratamiento sistémico de larga duración con glucocorticoides; tratamiento de la enfermedad ósea de Paget.

Eficacia clínica: El ácido zoledrónico es más eficaz en términos de reducción de fracturas y mortalidad que placebo. Al no existir ensayos clínicos comparativos, no se ha demostrado su superioridad con respecto a otros bifosfonatos orales en términos de fracturas evitadas. Un meta-análisis de comparaciones indirectas concluye que es altamente probable que el ácido zoledrónico sea más eficaz en la reducción de fracturas vertebrales que otros bifosfonatos alternativos.

Coste: El coste anual del tratamiento es de 500 € aproximadamente, incluyendo el coste del hospital de día (cerca de 150 €) para la realización de la infusión intravenosa. Los costes de los bifosfonatos orales varían entre 290 y 500 € anuales.

Recomendación: Se recomienda el uso de ácido zoledrónico en pacientes con elevado riesgo de fracturas y que no toleran los bifosfonatos por vía oral o bien éstos se encuentran contraindicados, en los siguientes casos: pacientes con fractura de cadera osteoporótica; mujeres postmenopáusicas y que presenten osteoporosis confirmada ($T \leq -2,5$) u osteopenia con $T \leq 1,5$ más dos fracturas vertebrales leves o una moderada; pacientes con osteoporosis asociada al tratamiento sistémico de larga duración con glucocorticoides.

OBJETIVOS DEL INFORME

1. Identificar, evaluar y sintetizar el conocimiento científico disponible sobre la seguridad, la eficacia clínica y el coste-efectividad de ácido zoledrónico para el tratamiento de la osteoporosis.
2. Estimar el coste del tratamiento por persona y año para el Servicio Canario de la Salud.

INTRODUCCIÓN

El ácido zoledrónico pertenece a la clase de los bifosfonatos de 3ª generación y actúa principalmente en el hueso. Es un inhibidor de la resorción ósea mediada por osteoclastos. Además de su indicación para la osteoporosis, también está indicado en onco-hematología y en el tratamiento de la enfermedad de Paget¹.

Otras opciones de tratamiento de la osteoporosis son, dentro de los bifosfonatos, ibandronato, alendronato, risendronato. Las ventajas del ácido zoledrónico radican en su mejor tolerancia, no siendo necesario que el paciente esté en ayunas dos horas antes y dos horas después de su administración ni que permanezca erguido durante 30 minutos tras su administración para evitar la irritación del esófago como ocurre cuando se toman bifosfonatos por vía oral. La ventaja posológica también es notable, ya que la dosis anual única garantiza la administración y el control médico mientras que las dosis necesarias con otros fármacos pueden dificultar el cumplimiento por parte del paciente. Su administración por personal sanitario minimiza el riesgo de errores de medicación.

Cuadro 1. Descripción de la tecnología

Nombre comercial: Aclasta 5 mg solución para perfusión

Indicación: Aclasta® está indicado para el tratamiento de la osteoporosis en hombres y en mujeres postmenopáusicas con riesgo elevado de fractura, incluido aquellos pacientes con una fractura de cadera por traumatismo de bajo impacto reciente; tratamiento de la osteoporosis asociada al tratamiento sistémico de larga duración con glucocorticoides en mujeres postmenopáusicas y en hombres con riesgo elevado de fractura; tratamiento de la enfermedad ósea de Paget.

Laboratorio: Novartis Europharm Ltd.

Presentación: Cada frasco con 100 ml de solución contiene 5 mg de ácido zoledrónico anhidro, equivalentes a 5,330 mg de ácido zoledrónico monohidrato.

Administración y dosis: La dosis recomendada para el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica es una perfusión intravenosa única de 5 mg de Aclasta® administrada una vez al año. 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. Se recomienda un adecuado aporte de calcio y vitamina D y en pacientes con una fractura de cadera por traumatismo de bajo impacto reciente, se recomienda administrar una dosis de carga de 50.000 a 125.000 UI de vitamina D oral o por vía intramuscular antes de la primera perfusión.

Fecha de autorización en España: 6/9/2005

Fuente: Ficha técnica de Aclasta®

¹ Las indicaciones de ácido zoledrónico en enfermedades onco-hematológicas y en la enfermedad de Paget no son objeto de análisis en este informe rápido.

EFICACIA CLÍNICA Y SEGURIDAD

Metodología

Se realizó una revisión sistemática rápida de la literatura y de otra documentación relevante.

Se realizaron búsquedas de referencias bibliográficas en las siguientes bases de datos electrónicas: MEDLINE, MEDLINE in process, NHS CRD, y ClinicalTrial.gov. La búsqueda consistió en la combinación de los términos zoledronic acid, aclasta, osteoporosis y low bone mass. Se utilizó un filtro para ensayos clínicos. Los resúmenes de las referencias y de los artículos seleccionados fueron revisados teniendo en cuenta los criterios de inclusión especificados de acuerdo al objetivo del estudio. La calidad de los ensayos clínicos se valoró mediante la escala de JADAD (Jadad 1996). También fueron revisadas las listas de referencias bibliográficas de los artículos incluidos con el fin de localizar referencias relevantes. Se realizó una síntesis narrativa de los artículos incluidos.

Criterios de inclusión: pacientes con osteoporosis tratados con ácido zoledrónico en el contexto de un estudio experimental, longitudinal y comparativo en el que se evalúe la efectividad clínica y/o seguridad del tratamiento. También se buscaron revisiones sistemáticas y estudios de coste-efectividad.

Resultados

Se localizaron un ensayo clínico de referencia (Black 2007), además de dos análisis de subgrupos (Boonen 2010 y Eastell 2009), un estudio de extensión (Devogelaer 2007); otros dos ensayos que comparaban el ácido zoledrónico con alendronato (McClung 2007, Saag 2007); un ensayo sobre la prevención de fracturas y reducción de la mortalidad tras fractura de cadera (Lyles 2007); y dos ensayos más recientes sobre prevención de osteoporosis y tratamiento de la osteoporosis inducida por corticoides (McClung 2009 y Reid 2009). Todos los ensayos clínicos son de alta calidad metodológica (Jadad = 4 ó 5).

Asimismo, se localizó una revisión de evaluaciones económicas (García Ruiz 2008) y una evaluación económica reciente que comparó el ácido zoledrónico con otras estrategias de tratamiento de osteoporosis postmenopáusica (Fardellone 2010).

No existen comparaciones directas de ácido zoledrónico con otros bifosfonatos en términos de fracturas evitadas o mortalidad. Sí se cuenta con un meta-análisis en el que se establecen comparaciones indirectas (Jansen 2009) Tampoco hay, hasta la fecha de realización de este informe, datos sobre sus efectos más allá de tres años (EMA); existen estudios de extensión en curso que evalúan la eficacia más allá de este periodo.

Eficacia clínica

En el programa de desarrollo clínico HORIZON (Health Outcomes and Reduced Incidence with Zoledronic Acid Once Yearly), cuyo objetivo es determinar la eficacia y seguridad del tratamiento de enfermedades metabólicas óseas benignas con una dosis única anual de 5 mg de ácido zoledrónico, han participado hasta ahora más de 13.000 pacientes en todo el mundo, en más de 400 centros.

Este programa, en el caso de la osteoporosis, se ha diseñado para valorar prospectivamente los efectos beneficiosos sobre las fracturas de cadera y vertebrales

como criterios primarios conjuntos. Este programa incluye varios ensayos clínicos en pacientes con osteoporosis, los más relevantes son:

- Estudio HORIZON-PFT (Pivotal Fracture Trial): Tratamiento de la osteoporosis postmenopáusia (Black 2007)
- Estudio HORIZON-RFT (Recurrent Fracture Trial): Prevención de fracturas osteoporóticas recurrentes en varones y mujeres después de una fractura de cadera reciente (Lyles 2007)
- Estudio de eficacia y seguridad al cambiar de alendronato semanal a ácido zoledrónico 5 mg en la osteoporosis postmenopáusia (McClung 2007)
- Estudio de rapidez de acción del ácido zoledrónico 5 mg frente a alendronato semanal en mujeres postmenopáusias con osteoporosis/osteopenia (Saag 2007)
- Estudio en osteoporosis inducida por corticoides (Reid 2009)
- Estudio de tratamiento de la osteoporosis del varón
- Estudio de prevención de osteoporosis en mujeres postmenopáusias osteopénicas (McClung 2009)

Ensayo clínico de referencia HORIZON-PFT (osteoporosis en mujeres postmenopáusias)

Calidad JADAD = 4

En el primer ensayo HORIZON (Black 2007) participaron 7.756 mujeres postmenopáusias con edades entre los 65 y los 89 años. Se comparó una infusión anual intravenosa de 5 mg de ácido zoledrónico frente a placebo durante 3 años. Todas las pacientes recibieron diariamente entre 1.000 y 1.500 mg de calcio y entre 400 y 1.200 UI de vitamina D.

La población estudiada tenía una media de 73 años, el 72% de las pacientes tenía una densidad mineral ósea (DMO) de cuello femoral < -2,5 y más del 63,25% tenían al menos una fractura vertebral previa. El 14,5% de las pacientes estaban en tratamiento previamente con bifosfonatos y tuvieron un periodo de lavado que dependió del tiempo en tratamiento con bifosfonatos. Se diferenciaron dos grupos (estratos): pacientes en el estrato 1 no tomaban ninguna medicación para la osteoporosis (79% de la muestra); pacientes en el estrato 2 recibían en el inicio del ensayo alguna medicación para la osteoporosis y se permitía continuar con la misma (21% de la muestra).

Las medidas de resultados principales fueron la incidencia de fracturas vertebrales morfométricas en el estrato 1 y el tiempo hasta la primera fractura de cadera en toda la muestra. Entre las medidas secundarias estaban la incidencia de fracturas no vertebrales y el tiempo hasta la primera fractura clínica (Tabla 1).

Tabla 1: Características del ensayo de referencia (Black 2007)

Diseño	Ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico (240 centros de 27 países), controlado con placebo, con seguimiento de 3 años
Intervenciones	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ácido zoledrónico, 5 mg intravenoso durante 15 minutos una vez al año (N=3875) <ul style="list-style-type: none"> ○ Estrato 1: ninguna medicación para la osteoporosis (N=6084; 78,65%) ○ Estrato 2: alguna medicación para la osteoporosis (N=1652; 21,35%) - terapia hormonal sustitutiva, raloxifeno, calcitonina, tibolona, tamoxifeno, dihidroepiandrosterona, ipriflavona y medroxiprogesterona ▪ Placebo (N=3861)
Pacientes	<p>Criterios de inclusión: Mujeres posmenopáusicas de 65-89 años, con una puntuación T para la densidad mineral ósea (DMO) del cuello femoral $\leq -2,5$, con o sin evidencia de la fractura vertebral existente, o una puntuación T de $\leq -1,5$, con evidencia radiológica por lo menos de dos fracturas vertebrales suaves o de una fractura vertebral moderada. El uso previo de bifosfonatos orales fue permitido, dependiendo de la duración. El uso concomitante de las siguientes medicaciones para la osteoporosis también fue permitido: hormonoterapia, raloxifeno, calcitonina, tibolona, tamoxifeno, dehidroepiandrosterona, ipriflavone, y medroxy-progesterona. Los pacientes del estrato 1 no tomaban ningún medicamento para la osteoporosis a la hora de la aleatorización, los pacientes del estrato 2 eran todos que tomaban una medicación permitida.</p> <p>Criterios de exclusión: Uso previo de la hormona paratiroidea o de fluoruro de sodio, el uso de anabólicos o la hormona somatotrofina en 6 meses anteriores al ensayo o corticoides sistémicos orales o intravenosos en 12 meses anteriores, y cualquier uso anterior del estroncio. Los pacientes con un nivel del calcio sérico superior a 2,75 del mmol o menos de 2,00 mmol eran descartados, al igual que pacientes con un ClCr de menos de 30 ml/min.</p> <p>Tipo de análisis: Análisis por intención de tratar</p> <p>Todas las mujeres recibieron 1.000-1.500 mg de calcio elemental, más 400-1.200 UI de suplementos de vitamina D por día.</p>
Medidas de resultados	<p>PRIMARIA:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Fractura vertebral morfométrica (estrato 1). -Fractura de cadera (todos). <p>SECUNDARIAS:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Densidad mineral ósea -Marcadores de recambio óseo -Seguridad

Los resultados al final de los 3 años de duración mostraron que las pacientes tratadas con una dosis anual de 5 mg de ácido zoledrónico habían experimentado una disminución del riesgo de nueva fractura vertebral morfométrica del 70% ($p < 0,0001$) y de fractura de cadera del 41% ($p = 0,0032$) comparado con placebo. También se consiguió llegar a los objetivos secundarios: reducción del riesgo de fracturas vertebrales clínicas y fracturas no vertebrales.

Las reducciones en fracturas vertebrales durante los tres años fueron consistentes y significativamente superiores con zoledrónico que con placebo (RAR=7,6%), 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 bifosfonatos.

Con respecto al efecto sobre las fracturas de cadera, el ácido zoledrónico demostró una reducción absoluta del 1,1% a lo largo de los 3 años. La incidencia de fracturas de cadera fue de 1,44% para los pacientes tratados con zoledrónico comparado con el 2,49% de los pacientes tratados con placebo. Esta reducción se produjo en el grupo que previamente no había sido tratado con bifosfonatos.

Tabla 2: Resultados del ensayo de referencia[†] (Black 2007)

Variables evaluadas	Ácido zoledrónico 5mg (N=3875)	Placebo (N=3861)	RAR	p
Resultado principal				
-fractura vertebral morfométrica (estrato 1)	3,3%*	10,9%*	-7,6%	<0,001
-fractura de cadera	1,4%	2,5%	-1,1%	0,002
Resultados secundarios				
-fractura no vertebral	8,0%	10,7%	-2,7%	<0,001
-cualquier fractura clínica	8,4%	12,8%	-4,4%	<0,001
-fractura vertebral clínica	0,5%	2,6%	-2,1%	<0,001
-múltiples (≥ 2) fracturas vertebrales morfométricas (estrato 1)	0,2%	2,3%	-2,1%	<0,001
Resultados por subgrupos				
-fractura de cadera en pacientes previamente tratados con bifosfonatos (14% de pacientes)	2,38%	1,58%	-0,8%	No significativo
-fractura de cadera en pacientes no tratados previamente con bifosfonatos (86%)	1,25%	2,66%	-1,41%	<0,001
* El porcentaje de fracturas morfométricas es la proporción de pacientes con fractura y al menos una radiografía que lo pruebe (2853 pacientes en el grupo del placebo y 2822 pacientes en el grupo del zoledrónico).				
† 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)				
RAR: Reducción absoluta de riesgo.				

En el análisis de subgrupos se observó una aparente disminución de la eficacia con el incremento de la edad que no fue estadísticamente significativa ($p=0,1222$). Esta tendencia no se observó en las incidencias de otras fracturas no vertebrales ni en las fracturas clínicas.

El ácido zoledrónico fue superior al placebo en el incremento o mantenimiento de las DMO a nivel distal, de columna lumbar, cuello femoral y de cadera. También redujo la magnitud de la disminución de la altura en los sujetos del ensayo y disminuyó el número de días de “actividad limitada” y de reposo en cama debido a las fracturas o al dolor de espalda en comparación con el placebo.

En 2007 se publicó una extensión del ensayo de referencia (Devogelaer 2007), cuyas características y resultados se pueden observar en la tabla 3. En 2009 y 2010 se publicaron 2 estudios de análisis de subgrupos del ensayo de referencia (Eastell 2009 y Boonen 2010), que confirmaron la efectividad del ácido zoledrónico en varios subgrupos de pacientes (tabla 4).

Tabla 3: Extensión del ensayo de referencia (Devogelaer 2007)

Estudio: Devogelaer 2007 - estudio de extensión, de seguridad	
Intervenciones	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ácido zoledrónico, 4 mg intravenoso anualmente <ul style="list-style-type: none"> ○ Durante 2 años (N=22) ○ Durante 3 años (N=78) ○ Durante 5 años (N=19)
Pacientes	<p>Criterios de inclusión: Pacientes que participaron en el ensayo de referencia (N=119). Estratificadas en 3 grupos según la duración del tratamiento con ácido zoledrónico (2, 3 ó 5 años)</p> <p>Todas los pacientes recibieron 1.000-1.500 mg de calcio elemental, más 800-1.200 UI de suplementos de vitamina D por día.</p>
Medidas de resultados	<p>PRIMARIA:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Densidad mineral ósea (DMO) -Seguridad
Resultados	<p>A los 60 meses, en todos los grupos se mantenía la ganancia de DMO adquirida en los primeros 36 meses. El incremento de DMO es continuo, en los primeros 36 meses creció un 9,7%, comparado con los datos basales del ensayo de referencia. El incremento es más grande en el primer año, en los años siguientes es alrededor del 2%, lo que confirma los resultados del ensayo de referencia. Se supone que la dosis de 4 mg podría ser igualmente efectiva que la de 5 mg, pero hace falta confirmar esta hipótesis (muestra pequeña en este estudio).</p>

Tabla 4: Estudios de análisis de subgrupos del ensayo de referencia (Eastell 2009 y Boonen 2010)

Estudio: Eastell 2009	
Diseño	Análisis de subgrupos del ensayo de referencia (Black 2007)
Intervenciones	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ácido zoledrónico, 5 mg intravenoso anualmente (N=286) ▪ Placebo (N=289)
Pacientes	<p>Criterios de inclusión: Pacientes que participaron en el ensayo de referencia.</p> <p>Subgrupos por factores de riesgo: edad, puntuación T para la densidad mineral ósea (DMO) del cuello femoral, DMO de cadera, raza, peso, región geográfica, fumador, disminución de la altura, historia de caídas, actividad física, tratamiento con bifosfonatos previo, índice de masa corporal, medicación de osteoporosis concomitante.</p>
Medidas de resultados	<p>PRIMARIA:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Nuevas fracturas vertebrales -Fracturas de cadera <p>SECUNDARIAS:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Fracturas no vertebrales -Cambios en densidad mineral ósea del cuello femoral
Resultados	<p>El ácido zoledrónico fue efectivo en cuanto a fracturas non-vertebrales y de cadera y cambio de DMO del cuello femoral, independientemente de las características demográficas y factores de riesgo de los pacientes. Sin embargo, el ácido zoledrónico parece tener más efecto en prevención de</p>

	fracturas vertebrales en mujeres más jóvenes, con sobrepeso/obesidad y con función renal normal.				
Estudio: Boonen 2010 - subgrupo de mujeres ≥ 75 años					
Diseño	Análisis de subgrupo del ensayo de referencia (Black 2007)				
Intervenciones	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ácido zoledrónico, 5 mg intravenoso anualmente (N=1961) ▪ Placebo (N=1962) 				
Pacientes	Criterios de inclusión: Pacientes que participaron en el ensayo de referencia, mayores de 74 años.				
Medidas de resultados	PRIMARIA: -Fracturas vertebrales y non-vertebrales -Cualquier otra fractura				
Resultados	Variable a los 3 años	Ácido zoledrónico 5 mg	Placebo	Hazard ratio (IC 95%)	p
	Cualquier fractura clínica	10,8%	16,6%	0,65 (0,54-0,78)	<0,001
	Fractura clínica vertebral	1,1%	3,7%	0,34 (0,21-0,55)	<0,001
	Fractura clínica non-vertebral	9,9%	13,7%	0,73 (0,60-0,90)	0,002
	Fractura de cadera	2,8%	3,6%	0,82 (0,56-1,20)	No significativo

Se identificaron dos ensayos clínicos que compararon ácido zoledrónico con la alternativa terapéutica de alendronato oral (McClung 2007 y Saag 2007). Estos dos estudios tienen un pequeño tamaño muestral y su medida principal de resultados no es la incidencia de fracturas. Sus características y resultados se pueden observar en la tabla 5.

Estudio de eficacia y seguridad al sustituir alendronato por ácido zoledrónico 5 mg en la osteoporosis postmenopáusica (McClung et al 2007)

Calidad JADAD = 4

Una perfusión de 5 mg de ácido zoledrónico mantuvo la DMO durante 12 meses después del cambio desde el tratamiento con alendronato oral semanal en mujeres con osteoporosis postmenopáusica. En el grupo tratado con alendronato los biomarcadores se mantuvieron cercanos o iguales a los niveles alcanzados con la terapia previa con alendronato. En el grupo tratado con ácido zoledrónico 5 mg los niveles de los biomarcadores se redujeron en comparación con los basales a los 3 meses volviendo a los valores basales a los 6 meses e incrementando a partir de este momento por encima del nivel basal, pero siempre manteniéndose dentro del rango de la premenopausia. La incidencia global de acontecimientos adversos fue similar para los dos grupos de tratamiento durante los 12 meses que duró el estudio. Durante los tres días posteriores a la perfusión, un mayor número de pacientes del grupo tratado con ácido zoledrónico (36%) experimentó acontecimientos adversos en comparación con los del grupo con alendronato (21%). Pasados los 3 primeros días, no se observaron diferencias significativas entre los grupos. La mayoría de pacientes

(78,7 %) prefirió el tratamiento con una perfusión anual respecto al tratamiento oral semanal.

Estudio de rapidez de acción del ácido zoledrónico 5 mg frente a alendronato en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis/osteopenia (Saag et al 2007)

Calidad JADAD = 4

Durante la primera semana, el tratamiento con ácido zoledrónico 5 mg se asoció a una reducción significativamente mayor del NTx urinario en comparación con el tratamiento con alendronato semanal ($p < 0,0001$). En comparación con el tratamiento con alendronato semanal, la administración de 5 mg de ácido zoledrónico anual redujo más y de forma significativa los niveles de 5 mg de NTx en todos los momentos analizados ($p < 0,05$, semanas 2, 4, 8, 12 y 24). La fosfatasa alcalina ósea, que al iniciar el estudio se encontraba elevada, fue reduciéndose lentamente con ambos tratamientos y alcanzó niveles dentro del rango de referencia normal para la premenopausia a partir de la semana 12. En la semana 24 nos e observaron diferencias significativas en la fosfatasa alcalina ósea entre los dos grupos. El porcentaje de pacientes que presentó un acontecimiento adverso fue similar en el grupo ZOL (91%) y en el grupo ALN (86%). No obstante, más pacientes del grupo de tratamiento ZOL presentaron acontecimientos adversos (AA) transitorios tras la infusión, principalmente síntomas gripales ($n=13$; 18,8%), náuseas ($n=8$, 11,6%) y/o mialgia ($n=8$; 11,6%), durante los primeros 3 días tras la infusión, en comparación con el grupo ALN. Después de 3 días, no se observaron diferencias significativas entre los grupos. La mayoría de las pacientes (66,4%) incluidas aquellas que experimentaron síntomas gripales, prefirieron el tratamiento con una perfusión IV anual al tratamiento oral semanal.

Tabla 5: Características de otros ensayos clínicos

Estudio: McClung 2007	
Diseño	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego
Intervenciones	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ácido zoledrónico, 5 mg intravenoso, una sola perfusión (N=113) ▪ Alendronato oral semanal a dosis de 70 mg (N=112)
Pacientes	<p>Criterios de inclusión: mujeres postmenopáusicas de 45-79 años con una puntuación T de la densidad mineral ósea ≤ -2 para la columna lumbar o el cuello femoral. Tratamiento con alendronato durante al menos 1 año previo a la aleatorización.</p> <p>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, anomalías esofágicas.</p> <p>Tipo de análisis: Análisis por intención de tratar (AIT)</p> <p>Todas las pacientes recibieron 1.000-1.500 mg de calcio elemental, más 800-1.200 UI de suplementos de vitamina D por día.</p>

Medidas de resultados	<p>PRIMARIA: -Cambio de la densidad mineral ósea a los 12 meses.</p> <p>SECUNDARIAS: -Preferencias de las pacientes. -Seguridad.</p>				
Resultados	Variable	Ácido zoledrónico 5 mg (N =113)	Alendronato oral 70 mg/ sem (N=112)	Diferencia de medidas	IC 95%
	% cambio de la DMO a los 12 meses (AIT)	0,167	0,813	-0,646	-1,400 a 0,108
	% cambio de la DMO a los 12 meses (AIT-modificado)*	0,120	0,828	-0,708	-1,491 a 0,075
	*Pacientes que recibieron al menos una dosis del medicamento estudiado.				
	Las pacientes pueden ser cambiadas con seguridad de aledronato oral a una infusión de ácido zoledrónico 5 mg con mantenimiento del efecto terapéutico por lo menos durante 12 meses. Las pacientes suelen preferir la infusión IV de ácido zoledrónico anual frente al aledronato semanal por vía oral.				
Estudio: Saag 2007					
Diseño	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego				
Intervenciones	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ácido zoledrónico, 5 mg intravenoso, una sola perfusión (N=69) ▪ Alendronato oral semanal a dosis de 70 mg (N=59) 				
Pacientes	Criterios de inclusión: Mujeres postmenopáusicas con osteopenia u osteoporosis moderada o grave, previamente no tratadas con bifosfonatos. Todas las pacientes recibieron 1.000-1.500 mg de calcio elemental, más 800-1.200 UI de suplementos de vitamina D por día.				
Medidas de resultados	<p>PRIMARIA: -Reducción de la concentración urinaria media de telopéptido N de colágeno tipo I (NTX) en la semana 1.</p> <p>SECUNDARIAS: -Marcadores de recambio óseo. -Seguridad.</p>				
Resultados	El tratamiento con ácido zoledrónico 5 mg produjo una reducción significativamente superior de NTX en orina en la semana 1, lo cual sugiere un inicio de acción más rápido que el de alendronato 70 mg. El ácido zoledrónico 5 mg tiene unos efectos similares sobre la resorción ósea.				

Ensayo clínico HORIZON-RFT (prevención de fracturas osteoporóticas recurrentes en varones y mujeres después de una fractura de cadera reciente)

Calidad JADAD = 4

El ensayo clínico de Lyles (2007) comprobó la efectividad del ácido zoledrónico en población general de > 50 años, aplicándolo tras una fractura o una cirugía de cadera. Los resultados indican que el tratamiento con el ácido zoledrónico después de una fractura de la cadera o cirugía previa de cadera se ve asociado a una reducción de nuevas facturas (excepto para fractura de cadera) y mortalidad por causas clínicas. La limitación de este estudio es que los pacientes son de edad inferior a la población general en la que son más frecuentes las fracturas de cadera por fragilidad (tabla 6).

Este estudio se ha realizado para evaluar la prevención de fracturas osteoporóticas recurrentes después de una fractura reciente. Es un estudio de diseño aleatorizado, controlado con placebo y doble ciego. Se trata de un estudio multicéntrico, en 15 centros de distintos países que incluyeron más de 2100 pacientes mayores de 50 años que fueron intervenidos para reparar una fractura de cadera en los 90 días previos a la administración del tratamiento. En él se permitió el tratamiento concomitante con otros fármacos y la utilización de protectores de cadera. La variable principal del estudio fue la aparición de cualquier fractura ósea posterior. Las variables secundarias incluyeron el tiempo de recuperación de la fractura de cadera, cambios en la densidad mineral ósea y la utilización de recursos sanitarios.

En el grupo tratado con ácido zoledrónico 5 mg se observó una reducción del 35% en el riesgo de nuevas fracturas clínicas ($p=0,001$, 8,6% en el grupo tratado con ácido zoledrónico frente al 13,9% en el grupo placebo). Las tasas respectivas de nuevas fracturas vertebrales clínicas fueron 1,7% y 3,8% ($p=0,02$) y para las nuevas fracturas no vertebrales fueron 7,6% y 10,7% ($p=0,03$).

En el grupo tratado con ácido zoledrónico la mortalidad por cualquier causa se redujo en un 28%, $p=0,01$ (101 de 1054 con ácido zoledrónico frente a 141 de 1057 con placebo). Los acontecimientos adversos más frecuentes en los pacientes tratados con ácido zoledrónico 5 mg fueron pirexia, mialgia y dolor óseo y musculoesquelético. No se informaron casos de osteonecrosis de mandíbula y la incidencia de retrasos de consolidación de fracturas fue similar a la del grupo placebo. Las tasas de acontecimientos adversos de tipo renal y cardiovascular, incluida la fibrilación auricular y el ictus, fueron similares entre los dos grupos.

Una perfusión anual de ácido zoledrónico 5 mg en los 90 días posteriores a la reparación de una fractura de cadera por traumatismo de bajo impacto se asoció a una reducción de la aparición de nuevas fracturas clínicas y a una mayor supervivencia.

Tabla 6: Ensayo clínico para la prevención de fracturas recurrentes (Lyles 2007)

Estudio: Lyles 2007	
Diseño	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo
Intervenciones	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ácido zoledrónico, 5 mg intravenoso dentro de los 90 días siguientes a una fractura o a una cirugía de cadera y después cada 12 meses (N=1065) ▪ Placebo (N=1062)
Pacientes	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 bifosfonatos orales. Criterios de exclusión: hipersensibilidad a bifosfonatos, 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: Análisis por intención de tratar Todas los pacientes recibieron 1.000-1.500 mg de calcio elemental, más 800-1.200 UI de suplementos de vitamina D por día.				
Medidas de resultados	PRIMARIA: -Nueva fractura clínica, excluyendo dedo de mano y de pie, fracturas faciales y de huesos anormales. SECUNDARIAS: -Densidad mineral ósea -Seguridad, incluyendo mortalidad				
Resultados	Variables evaluadas 24 meses	Ácido zoledrónico 5mg	Placebo	Hazard Ratio (IC 95%)	p
	Cualquier fractura	8,6 %	13,9 %	0,65 (0,50-0,84)	0,001
	Fractura no vertebral	7,6 %	10,9 %	0,73 (0,55-0,98)	0,03
	Fractura de cadera	2,0 %	3,5 %	0,70 (0,41-1,19)	No significativo
	Fractura vertebral	1,7 %	3,8 %	0,54 (0,32-0,92)	0,02
	Muerte	9,6 %	13,3 %	0,72 (0,56-0,93)	0,01

Estudio en la osteoporosis inducida por corticoides (Reid et al 2009)

Calidad JADAD = 5

En un estudio reciente, Reid et al evaluaron la eficacia del ácido zoledrónico en la osteoporosis esteroidea en un ensayo aleatorizado y doble ciego de no inferioridad de un año de duración que compara los efectos del ácido zoledrónico, administrado a la dosis de 5 mg/año por vía intravenosa, con los del risedronato, administrado por vía oral a la dosis de 5 mg/día (Reid 2009). La población de estudio la constituyeron 833 hombres y mujeres que estaban en tratamiento con corticoides a largo plazo 7,5 mg prednisona. La intervención se calificó de “tratamiento” cuando las mujeres llevaban más de tres meses recibiendo el corticoide, y de “prevención” cuando llevaban recibéndolo un tiempo menor. El objetivo primario lo constituyeron los cambios de DMO en columna lumbar, y el límite del margen de no inferioridad se estableció en el -0,70% para el tratamiento, y en el -1,12% para la prevención. Fueron objetivos secundarios los cambios en la DMO apendicular y la incidencia de fracturas vertebrales.

A los 12 meses, una única perfusión de ácido zoledrónico 5 mg (ZOL) fue significativamente más efectiva que 5 mg al día de risedronato (RIS) en cuanto al aumento de la densidad mineral ósea en la columna lumbar, cadera total, cuello femoral y trocánter tanto en el subgrupo de prevención como en el de tratamiento de la osteoporosis inducida por corticoides. Además la preferencia de los pacientes fue muy superior para la perfusión anual.

Según la Guía de práctica clínica de la SEIOMM (2009), el ensayo tiene un nivel de evidencia 1b, y permite recomendar el uso de ácido zoledrónico en la osteoporosis por glucocorticoides con un nivel de recomendación A.

Estudio de prevención de osteoporosis en mujeres postmenopáusicas osteopénicas (McClung et al 2009)

Calidad JADAD = 4

Recientemente se han publicado los resultados de un estudio de 2 años de duración, aleatorizado, multicéntrico de diseño doble ciego y controlado con placebo que ha demostrado que la administración anual de 5 mg de ácido zoledrónico por vía intravenosa sólo al inicio del estudio es superior a placebo en cuanto al porcentaje de cambio en la DMO en la columna lumbar a los 24 meses en relación con el inicio, en mujeres postmenopáusicas. Además, también se ha demostrado superioridad frente a placebo en cuanto a porcentaje de cambio de DMO en cadera total, cuello femoral y trocánter a los 12 y 24 meses y mayor reducción de los marcadores de remodelado óseo.

Comparación indirecta de ácido zoledrónico y otros bifosfonatos (Jansen et al 2009)

Mediante comparaciones indirectas, de acuerdo a un meta-análisis bayesiano de múltiples tratamientos (bayesian mixed treatment comparison), la probabilidad de que el ácido zoledrónico sea más eficaz en la reducción del riesgo de fracturas vertebrales que ibandronato, alendronato y risedronato, es del 90% (Jansen 2009). Según este mismo estudio la reducción del riesgo relativo del ácido zoledrónico frente a ibandronato, alendronato y risedronato es del 42, 44 y 50% respectivamente. En principio este estudio es de calidad si bien no ofrece suficiente información como para valorarlo en su justa medida. El meta-análisis fue financiado por Novartis.

Seguridad

Los efectos adversos más frecuentes en los ensayos clínicos fueron los síntomas postadministración. Aquellos relacionados con la primera perfusión fueron más frecuentes y disminuyeron en las siguientes perfusiones. La mayoría de estos efectos adversos aparecieron en los tres primeros días después de la administración del ácido zoledrónico (tabla 7).

Según la EMEA, los riesgos identificados por los ensayos clínicos son: síntomas post-administración, osteonecrosis de la mandíbula, efectos adversos oftalmológicos, disfunción renal e hipocalcemia. Los riesgos potenciales son (no confirmados): osteonecrosis fuera de la mandíbula y retraso en la consolidación de fracturas, fibrilación auricular, eventos cerebrovasculares, efectos adversos gastrointestinales.

De forma poco frecuente, se han descrito casos de osteonecrosis en la mandíbula, predominantemente en pacientes con cáncer tratados con bifosfonatos, incluyendo ácido zoledrónico. En el ensayo de referencia, con una duración de 3 años, no se observó un incremento en la incidencia de osteonecrosis (Grbic 2008). Sin embargo, se ha observado en los pacientes con neoplasias que al incrementarse el número de

infusiones (dosis acumulada) aumentaba el riesgo de padecer osteonecrosis en la mandíbula, sabiendo que la dosificación del ácido zoledrónico en esta circunstancia es de 1 infusión de 4 mg cada 2-3 semanas y no una infusión anual como para las indicaciones de Aclasta®.

En el ensayo de Black et al (Black 2007) se observó tanto una mayor incidencia de fibrilación auricular grave (1,3% frente a 0,5% del grupo placebo, $p < 0,001$) como de incidencia de fibrilación auricular global (2,4% frente a 1,9%). La mayor parte de las fibrilaciones ocurrieron más de 30 días después de la infusión. Los resultados de un estudio realizado con más de 2000 pacientes, tanto hombres como mujeres que habían sufrido una fractura de cadera han proporcionado datos adicionales tranquilizadores sobre este aspecto de seguridad (Lyles 2007).

El ácido zoledrónico se ha asociado con insuficiencia renal manifestada como deterioro de la función renal y en casos raros como insuficiencia renal aguda. En el ensayo de Black et al (Black 2007) se observó una mayor incidencia de complicaciones renales (2,2% frente a 1,6%) (EMA). No se observaron diferencias en los efectos a largo plazo en la disminución del aclaramiento de creatinina, en el incremento de la creatinina sérica ni en la proteinuria. Se registraron 8 casos de fallo renal agudo en el grupo del zoledrónico frente a 1 caso en el grupo del placebo (Black 2007). En el ensayo de Lyles et al (Lyles 2007) no se observaron diferencias en la incidencia de complicaciones renales o urinarias. Sin embargo, en este último ensayo no se valoró la función renal dentro de los 10 primeros días tras la infusión. No se sabe cuáles pueden ser las complicaciones a largo plazo de estas elevaciones transitorias de la creatinina, pero ensayos clínicos posteriores no varían las conclusiones sobre seguridad.

Tabla 7: Efectos adversos observados en el ensayo de referencia (Black 2007)

VARIABLES DE SEGURIDAD	Placebo N (3852)	Ácido zoledrónico N (3862)	P
Cualquier efecto adverso	93,9%	95,5%	0,002
Cualquier efecto adverso grave	30,1%	29,2%	NS
Muerte	2,9%	3,4%	NS
Discontinuación por efectos adversos	1,8%	2,1%	NS
Eventos renales			
▪ Incremento en creatinina sérica	0,4%	1,2%	0,001
▪ Proteína urinaria > 2	0,2%	0,5%	NS
Cinco síntomas más comunes (en 3 días tras la infusión):			
▪ Fiebre	2,1%	16,1%	<0,001
▪ Mialgia	1,7%	9,5%	<0,001
▪ Síntomas gripales	1,6%	7,8%	<0,001
▪ Cefalalgia	2,3%	7,1%	<0,001
▪ Artralgia	2,0%	6,3%	<0,001
Cualquier de los 5 síntomas más comunes:			
▪ Tras la 1ª perfusión	6,2%	31,6%	<0,001
▪ Tras la 2ª perfusión	2,1%	6,6%	<0,001

▪ Tras la 3ª perfusión	1,1%	2,8%	<0,001
Eventos cardiovasculares:			
▪ Fibrilación auricular (cualquier evento)	1,9%	2,4%	NS
▪ Fibrilación auricular grave	0,5%	1,3%	<0,001
▪ Ictus (grave)	2,3%	2,3%	NS
▪ Muerte por ictus	0,3%	0,5%	NS
▪ Infarto de miocardio	1,2%	1,0%	NS
▪ Muerte por causa cardiovascular	0,9%	1,0%	NS

NS: No significativo

Estudios en fase de ejecución

De acuerdo con la base de datos clinicaltrial.gov (consultada en febrero de 2010) existen 8 ensayos actualmente en activo con o sin reclutamiento de pacientes en los que se evalúa ácido zoledrónico en tratamiento de osteoporosis. Algunos de estos estudios tienen el objetivo de valorar la seguridad del tratamiento a largo plazo (6 años) o valorar la eficacia en combinación con otros medicamentos.

COSTE DEL TRATAMIENTO

Evaluaciones económicas publicadas

Al igual que para la efectividad, se realizó una búsqueda de evaluaciones económicas. Se identificó una revisión sistemática de evaluaciones económicas de los medicamentos para el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica comercializados en España (García-Ruiz 2008), que incluye la literatura científica publicada hasta septiembre de 2008. A partir de esta fecha, se encontró un estudio económico publicado en 2010 sobre coste-efectividad del ácido zoledrónico comparado con las estrategias terapéuticas actuales (Fardellone 2010).

La revisión sistemática de García et al (García Ruiz 2008) identificó 3 evaluaciones económicas (Fardellone 2007, Olson 2007, Lusa 2007 - todas comunicación en un congreso) que compararon ácido zoledrónico con otros fármacos indicados en el tratamiento de la osteoporosis. A continuación se ofrece un resumen de estos estudios:

- En el estudio de evaluación económica en Francia (Fardellone 2007) ácido zoledrónico demostró ser una estrategia dominante versus “usual care” - aunque no esté explicitada la definición de “usual care”.
- En el estudio de evaluación económica de Inglaterra (Olson 2007) el ácido zoledrónico demostró ser una estrategia dominante versus alendronato de marca y ranelato de estroncio en pacientes mayores de 70 años. Frente a risedronato fue más coste-eficaz a cualquier rango de edad a partir de los 50 años. Para las pacientes de 50 años y más con una DMO de T<2,5, el ácido zoledrónico 5 mg mostró una mejor relación coste-efectividad, comparado con placebo - calcio+vit D, que alendronato de marca, risedronato y ranelato de estroncio.
- En el estudio de evaluación económica en Finlandia (Lusa 2007), en comparaciones indirectas basadas en el Sheffield Health Economic Model for

Osteoporosis usado por el NICE, ácido zoledrónico demostró ser una estrategia coste-efectiva en comparación con ibandronato; sobre alendronato de marca, el coste-efectividad incremental (zoledrónico vs alendronato de marca) varió entre 4.998 €/AVAC para mujeres de 50 años y -255 €/AVAC para mujeres de 80 años (en este caso zoledrónico fue la estrategia dominante). Sin embargo, cuando el alendronato comparado era el genérico (con precios del Finnish National Cost List de 2006) el coste efectividad incremental de zoledrónico frente alendronato genérico fue superior a 27.000 €/ AVAC en todos los rangos de edad analizados.

- En la comparación de los estudios con tratamiento activo, los resultados muestran una preferencia del paciente a favor de la terapia intravenosa frente a la terapia oral, independientemente del tratamiento o de los eventos adversos producidos (NHS Scotland 2008).

La evaluación económica más reciente (Fardellone 2010) realizó una simulación de la coste-efectividad del ácido zoledrónico comparado con las estrategias de tratamiento de osteoporosis actuales (bifosfonatos [risedronato, alendronato, ibandronato], ranelato del estroncio, raloxifeno y teriparatida). El estudio se realizó en Francia con costes expresados en euros de 2007. Los datos de efectividad de diferentes estrategias se recogieron de la literatura (ensayos clínicos). Los costes directos sanitarios incluyeron coste del medicamento, visitas médicas, monitorización y tratamiento de fracturas.

Los autores simularon 12 diferentes escenarios con tres variables de resultados: ratio de fracturas en 3 años (se diferenciaron fracturas vertebrales, fracturas no vertebrales y fracturas de cadera), costes sanitarios directos para 3 años y la ratio coste-efectividad incremental expresada como coste por un tipo de fractura evitada. El nivel de adherencia al tratamiento se incluyó en el análisis. Se realizó análisis de sensibilidad probabilístico.

El modelo demostró la efectividad del ácido zoledrónico en prevención de los 3 tipos de fracturas en 3 años superior a otras opciones terapéuticas. Los costes por fractura evitada fueron más bajos para el ácido zoledrónico que para otras estrategias de tratamiento en todos los tipos de fracturas (entre 1.105 y 1.497 € por fractura evitada).

Una de las limitaciones de esta evaluación es que no se contempló la aparición de efectos adversos.

El estudio fue financiado por la industria (fabricante de Aclasta®).

Estimación del coste anual de ácido zoledrónico y tratamientos similares en España

Tabla 9: Comparación de los costes de los tratamientos similares

	Ácido Zoledrónico	Ibandronato	Ácido Alendrónico	Risedronato
Presentación	Aclasta®	Bonviva®	Fosamax®	Actonel®
Posología	IV 5 mg/ anual	Oral 150 mg/mensual	Oral 70mg/semana	Oral 35 mg/semana

Precio unitario (PVL/PVP)*	355,48€	34,66€ 1 comprimido	22,37€ 4 comprimidos	38,53€ 4 comprimidos
Coste anual	355,48€	450,58€	290,81€	500,89€
Hospital de día	150€	-	-	-
Coste anual del tratamiento	505,48€	450,58€	290,81€	500,89€
*Los medicamentos, excepto Aclasta®, son de prescripción en atención primaria, por eso se tomó el PVP salvo para Aclasta® para el que se utilizó el PVL. Fuente: www.vademecum.es				

CONCLUSIONES

1. La alternativa al ácido zoledrónico para el tratamiento de la osteoporosis son los bifosfonatos de administración oral semanal o mensual. Tanto el ácido zoledrónico como los bifosfonatos orales requieren además la ingestión de calcio y vitamina D orales. La vía de administración intravenosa del ácido zoledrónico anual favorece la adherencia.
2. El ácido zoledrónico es más eficaz en términos de reducción de fracturas y mortalidad que placebo.
3. No existen estudios en los que directamente se evalúe y compare la reducción de mortalidad de distintos bifosfonatos.
4. El ácido zoledrónico no ha demostrado ser superior a los bifosfonatos orales en términos de fracturas evitadas, ya que no existe ningún ensayo con un tamaño muestral suficiente, ni es posible realizarlo, para comparar la eficacia del ácido zoledrónico frente a bifosfonatos orales debido a la baja incidencia de fracturas bajo cualquier tratamiento.
5. Aunque no existen estudios en los que directamente se evalúe y compare la reducción de fracturas, por medio de un meta-análisis de comparaciones indirectas se podría concluir que es muy alta la probabilidad de que el ácido zoledrónico en tratamiento de osteoporosis en mujeres post-menopáusicas sea más eficaz en la reducción del riesgo de fracturas vertebrales que el ácido alendrónico, risedrónico e ibandrónico.
6. La mayoría de los efectos adversos del ácido zoledrónico son los propios de una infusión intravenosa. En números absolutos su incidencia es baja. Los efectos adversos más serios son la disfunción renal, osteonecrosis de la mandíbula y fibrilación auricular, estos dos últimos sin clara relación de causalidad.

RECOMENDACIONES

- Teniendo en cuenta lo expuesto en el presente informe, se recomienda el uso de ácido zoledrónico en pacientes con elevado riesgo de fracturas y que no toleren los bifosfonatos por vía oral o bien cuando éstos se encuentren contraindicados, en los siguientes casos:

- mujeres postmenopáusicas y que presenten osteoporosis confirmada ($T \leq -2,5$) u osteopenia con $T \leq -1,5$ más dos fracturas vertebrales leves o una moderada
 - pacientes con fractura de cadera osteoporótica por traumatismo de bajo impacto reciente
 - pacientes con osteoporosis asociada al tratamiento sistémico de larga duración con glucocorticoides.
- La indicación del tratamiento debería realizarse por las unidades de enfermedades óseas y metabólicas o por los Servicios de Medicina Interna y Reumatología de los hospitales canarios, o bien por otros Servicios bajo la supervisión de los primeros, y siempre tras la valoración individual del beneficio estimado para cada paciente.
 - Se recomienda también formalizar un registro regional de resultados y efectos adversos, ya que existe incertidumbre sobre los efectos del ácido zoledrónico a largo plazo.

Nota:

Las indicaciones de ácido zoledrónico en enfermedades onco-hematológicas y en la enfermedad de Paget no han sido objeto de análisis en este informe rápido.

REVISORES EXTERNOS

- Dr. Carlos Rodríguez Lozano. Jefe del Servicio de Reumatología del Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín
- Dr. Manuel Brito Suárez. Jefe del Servicio de Reumatología del Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria
- Dr. Manuel Sosa Henríquez. Unidad Metabólica Ósea. Servicio de Reumatología del Hospital Universitario Insular de Gran Canaria
- Doña Alicia Díez del Pino. Jefa del Servicio de Farmacia del Hospital Universitario Insular de Gran Canaria

REFERENCIAS

- Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, Boonen S, Cauley JA et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *New England Journal of Medicine*. 2007;356(18):1809-22.
- Comité de Expertos de la SEIOMM. Guía de práctica clínica en la osteoporosis posmenopáusica, glucocorticoidea y del varón. *Rev Osteoporos Metab Miner*. 2009;1:53-60.

- Delmas PD, Munoz F, Black DM, Cosman F, Boonen S, Watts NB et al. Effects of yearly zoledronic acid 5 mg on bone turnover markers and relation of PINP with fracture reduction in postmenopausal women with osteoporosis. *Journal of Bone & Mineral Research*. 2009;24(9):1544-51.
- Devogelaer JP, Brown JP, Burckhardt P, Meunier PJ, Goemaere S, Lippuner K et al. Zoledronic acid efficacy and safety over five years in postmenopausal osteoporosis. *Osteoporosis International*. 2007;18(9):1211-8.
- Eastell R, Black DM, Boonen S, Adami S, Felsenberg D, Lippuner K et al. Effect of once-yearly zoledronic acid five milligrams on fracture risk and change in femoral neck bone mineral density. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2009;94(9):3215-25.
- Fardellone P, Cortet B, Legrand E, Bresse X, Bisto-Locard S, Vigneron AM, Beresniak A. Cost-effectiveness model using zoledronic acid once a year versus current treatment strategies in postmenopausal osteoporosis. *Joint Bone Spine*. 2010;77:53-57.
- Fardellone P, Cortet B, Thomas T, Legrand E, Bresse X, Bisot-Locard S, Beresniak A. Cost-effectiveness simulation modelling of the compliance of 5 mg zoledronic acid once a year versus current treatments in post-menopausal osteoporosis. *ISPOR 10th Annual European Congress*. 20-23 october 2007, Dublin, Ireland.
- García Ruiz AJ, Martos Crespo F, García-Agua Soler N, et al. Revisión sistemática de evaluaciones económicas de los medicamentos para el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica comercializados en España. *Universidad de Málaga*. 2008.
- Grbic JT, Landesberg R, Lin SQ, Mesenbrink P, Reid IR, Leung PC et al. Incidence of osteonecrosis of the jaw in women with postmenopausal osteoporosis in the health outcomes and reduced incidence with zoledronic acid once yearly pivotal fracture trial. *Journal of the American Dental Association*. 2008;139(1):32-40.
- Jansen JP. Prevention of vertebral fractures in osteoporosis: mixed treatment comparison of bisphosphonate therapies *Current Medical Research and Opinion* 2009;25(8):1861-68.
- Lusa T, EJO Soini EOJ, Martikainen JA, Olson M, Brereton N. Zoledronic Acid 5 mg Once Yearly is an Efficient and Potentially Cost-Effective Treatment Option for the Management of Postmenopausal Osteoporosis in Finland - A Discrete Event Simulation Modelling. *Eighth European Congress on Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ECCEO8)* 9-12 April 2008, Istanbul, Turkey.
- Lyles KW, Clon-Emeric CS, Magaziner JS, Adachi JD, Pieper CF, Mautalen C et al. Zoledronic Acid in Reducing Clinical Fracture and Mortality after Hip Fracture. *New Engl J Med* 2007;357:1799-1809.
- McClung M, Miller P, Recknor C, Mesenbrink P, Bucci-Rechtweg C, Benhamou CL. Zoledronic acid for the prevention of bone loss in postmenopausal women with low bone mass: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2009;114(5):999-1007.

- McClung M, Recker R, Miller P, Fiske D, Minkoff J, Kriegman A 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.
- NHS Scotland. Zoledronic acid, No. (447/08). Scottish Medicines Consortium. NHS Scotland, 11 February 2008.
- Olson M, Brereton N, Huels J, Roberts D, Akehurst R. Comparison of the Cost Effectiveness of Zoledronic Acid 5 mg for the Management of Postmenopausal Osteoporosis in the UK Setting. ISPOR 10th Annual European Congress. 20-23 october 2007 Dublin, Ireland.
- Reid DM, Devogelaer JP, Saag K, Roux C, Lau CS, Reginster JY et al. Zoledronic acid and risedronate in the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis (HORIZON): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. *Lancet*. 2009;373(9671):1253-63.
- Saag K, Lindsay R, Kriegman A, Beamer E, Zhou W. 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.

Páginas web:

- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios: <http://www.agemed.es>
- European Medicines Agency: <http://www.emea.europa.eu>
- Portal de medicamentos: <http://www.vademecum.es>
- U.S. Food and Drug Administration: <http://www.fda.gov>