

FÀRMAC ÀCID ZOLEDRÒNIC
INFORME PER A LA COMISSIÓ FARMACOTERAPÈUTICA
Institut Català d'Oncologia
Servei de Farmàcia. ICO Duran i Reynals
12/02/03

1.- Identificació del fàrmac:

Àcid zoledrònic (Zol): 4mg pólvores liofilitzades i dissolvent per a solució per a perfusió intravenosa (Zometa® 4mg vial + 5mL aigua per a injecció ampolla).

Ús Hospitalari.

Laboratori Novartis.

PVL: 268,09 €(44.606,42 ptes).

2.- Sol·licitud:

Indicació sol·licitada: Metàstasis òssies i prevenció de complicacions associades.

3.- Descripció farmacològica:

3a.- Indicacions aprovades a Espanya/EMEA/FDA

➤ **Espanya/EMEA**

- Tractament de la hipercalcèmia induïda per tumor (HIT). S'entén per HIT una concentració de calci corregida (CSC) respecte a l'albumina de $\geq 12\text{mg/dL}$ (3mmol/L).
- Prevenció d'esdeveniments relacionats amb l'esquelet (ERE) (fractures patològiques, compressió medul·lar, radiació o cirurgia òssia o hipercalcèmia induïda per tumor) en pacients amb processos malignes avançats i afectació òssia.

➤ **FDA**

- Hipercalcèmia induïda per malaltia maligne.
- Tractament de les lesions òssies associades a mieloma múltiple i metàstasis òssies d'altres tumors sòlids.

3b.- Mecanisme d'acció

El Zol pertany al grup farmacoterapèutic dels bisfosfonats. Actua com a inhibidor de la resorció òssia mitjançant la inhibició dels osteoclasts.

Grup terapèutic: M05BA. Bisfosfonats.

3c.- Posologia

➤ **Tractament de la HIT**

- Adults i persones d'edat avançada:
4mg de Zol en perfusió intravenosa en dosi única.
Els pacients han de mantenir-se ben hidratats abans i després de l'administració de Zol.
- Repetició del tractament de l'HIT:
Es disposa de dades limitades pel que fa a la repetició del tractament de pacients amb HIT.

➤ **Prevençió d'ERE en pacients amb processos malignes avançats amb afectació òssia**

▪ Adults i persones d'edat avançada:

4mg de Zol en perfusió intravenosa cada 3 ó 4 setmanes mínim.

Cal l'administració diària d'un suplement oral de calci 500mg i 400UI de vitamina D.

➤ **Insuficiència Renal (IR)**

▪ Tractament de l'HIT:

No cal ajustar la dosi en pacients amb IR lleu o moderada (creatinina sèrica < 400µmol/L ó 4,5mg/dL) abans de l'inici de la teràpia.

Caldrà controlar la funció renal dels pacients tractats amb Zol i caldrà avaluar el possible deteriorament de la funció renal abans de la repetició del tractament amb Zol.

▪ Prevençió d'ERE en pacients amb processos malignes avançats amb afectació òssia:

No cal ajustar la dosi en pacients amb IR lleu o moderada.

L'experiència clínica en pacients amb IR greu (creatinina sèrica > 265µmol/L ó 3 mg/dL) i metàstasis òssies és limitada. No es poden realitzar recomanacions posològiques en aquesta població de pacients.

Caldrà controlar la funció renal abans de cada dosi de Zol. Si existeix deteriorament de la funció renal, caldrà suspendre el tractament i reiniciar-lo quan el nivell de creatinina torni a trobar-se dintre del 10% del nivell basal.

3d.- Farmacocinètica

Zol es distribueix principalment en el teixit ossi, mantenint-se unit a ell durant mesos o anys.

La seva unió a proteïnes plasmàtiques és baixa (del 22% aproximadament) i independent de la concentració de fàrmac.

Com altres bisfosfonats, Zol s'excreta via renal de forma inalterada. El 44±18% de la dosi administrada pot recuperar-se en orina a les 24 hores. La resta de la dosi administrada s'allibera lentament a circulació sistèmica. La seva eliminació via fecal és < 3% de la dosi administrada.

La seva semivida d'eliminació en plasma és de 7 dies, aproximadament.

No es disposa de dades farmacocinètiques de Zol en pacients amb hipercalcèmia ni en pacients amb insuficiència hepàtica o renal greus.

3e.- Efectes adversos

Similars als observats amb altres bisfosfonats.

Es produeixen en un 21% i 24% dels pacients per a Zol 4mg i 8mg, respectivament.

Les reaccions adverses segons freqüència d'aparició són:

- Molt habituals (>1/10): febre.
- Habituals (>1/100, <1/10): pancitopènia, nàusees, fatiga, artràlgia, bradicàrdia, augment dels nivell sèrics de creatinina, alteracions del gust, sed, hipocalcèmia, hipofosfatèmia.
- No habituals (>1/1000, <1/100): trombocitopènia, cefalea, conjuntivitis, vòmits, prurit, erupció eritomatosa, dolor esquelètic, dolor toràcic, hipomagnesèmia.
- Molt rares (<1/10.000): insuficiència renal aguda.

3f.- Interaccions

En assaigs clínics, Zol s'ha administrat simultàniament amb agents anticancerosos, diurètics, antibiòtics i analgèsics utilitzats habitualment i no s'han observat interaccions clínicament evidents.

Cal tenir precaució quan s'administren bisfosfonats amb aminoglucòsids o d'altres fàrmacs potencialment nefrotòxics.

També cal tenir precaució que es desenvolupi hipomagnesèmia durant el tractament.

En pacients amb mieloma múltiple, el risc de disfunció renal pot veure's augmentat quan s'utilitzen bisfosfonats via intravenosa en combinació amb talidomida.

3g.- Contraindicacions

Contraindicat en dones embarassades o en període de lactància i en pacients amb hipersensibilitat clínicament significativa al Zol, a altres bisfosfonats o algun dels excipients de la formulació de Zometa®.

3h.- Administració

Reconstituir les pólvores liofilitzades amb 5mL d'aigua per a injecció. Diluir la solució reconstituïda amb 100mL d'una solució per a infusió exempta de calci (solució de clorur sòdic al 0,9%p/V o solució de glucosa al 5% p/V). Administrar la solució diluïda en perfusió intravenosa durant 15 minuts com a mínim.

4.- Avaluació d'eficàcia:

➤ Tractament de la HIT

(Veure Annex I).

L'avaluació comparativa de l'eficàcia de Zol en HIT s'ha basat en 2 assaigs clínics fase III respecte a Pamidronat (Pam) (Major P et al. Assaigs 036 i 037). En ambdós estudis es comparen tres grups de tractament: Zol 4mg, Zol 8mg i Pam 90mg. S'avalua la correcció de la calcèmia després d'una dosi única als 4, 7 i 10 dies i la durada de la normocalcèmia fins a recaiguda. En una segona part dels estudis, els pacients refractaris varen ser tractats amb Zol.

Tenint en compte l'anàlisi global de resultats, la NNT per Zol presenta un valor de 5,3:

| Estudi | Zol 4mg | Pam 90mg | NNT |
|---------|---------|----------|-----|
| 036,037 | 88,4% | 69,7% | 5,3 |

Segons Foy i cols, la categoria d'evidència de Zol en HIT és: Categoria I.

➤ Prevenció d'ERE en pacients amb processos malignes avançats amb afectació òssia

(Veure Annex I).

L'avaluació comparativa de l'eficàcia de Zol en la prevenció d'ERE s'ha basat en 1 assaig clínic fase III vs Pam (Rosen et al. Assaig 010) i 2 assaigs clínics vs Pl (Rosen LS et al i Saad F et al. Assaigs 011 i 039). En tots tres estudis es comparen tres grups de tractament: Zol 4mg, Zol 8/4mg i Pam 90mg. Es va avaluar la proporció de pacients que varen presentar 1 ERE, com a mínim: necessitat de radioteràpia, cirurgia, fractures patològiques, compressió espinal o canvi en la teràpia antineoplàsica (estudi 039). També es va avaluar el temps fins la progressió de lesions òssies. Per a prevenir possibles efectes renals, el temps d'infusió inicial de Zol va passar de 5 a 15min i el volum d'infusió de 50 a 100mL. Posteriorment, les recomanacions de comitès experts varen aconsellar que els pacients randomitzats a Zol 8mg passessin al grup Zol 4mg, considerant-se Zol 8/4mg.

L'anàlisi dels resultats dels 3 estudis permet calcular la NNT per a cada un dels diagnòstics estudiats, així doncs:

| Estudi | Diagnòstic | Zol 4mg | Pam 90mg | NNT |
|--------|-------------|---------|----------|-----|
| 010 | Mama, MM | 44% | 46% | 50 |
| 011 | CPNCP i ATS | 38% | 44% | 16 |
| 039 | Pròstata | 33,2% | 44,2% | 9 |

Segons Foy i cols:

La categoria d'evidència de Zol en la prevenció d'ERE associats a metàstasis òssies de pròstata, CPNCP i altres tumors sòlids és: Categoria II.

La categoria d'evidència de Zol en la prevenció d'ERE associats a metàstasis òssies de mama i mieloma múltiple és: Categoria III.

5.- Avaluació de toxicitat:

➤ Tractament de la HIT

| Efectes Adversos d'Assaigs Clínics Comparatius en HIT (%) | | |
|---|---------|----------|
| | Zol 4mg | Pam 90mg |
| Febre | 44,2 | 33 |
| Artràlgia | 8,1 | 1,9 |
| Mialgia | 2,3 | 1,0 |
| Hipocalcèmia | 5,8 | 1,9 |
| Hipofosfatèmia | 12,8 | 1,9 |
| Hipopotasèmia | 11,6 | 15,5 |
| Hipomagnesèmia | 10,5 | 4,9 |
| Fallada Aguda Renal | 1,2 | 0 |
| Funció Renal Anormal | 4,7 | 1 |
| Urèmia | 2,3 | 0 |
| Anormalitat Ocular | 5,8 | 4,9 |

La comparació dels efectes adversos de Zol 4mg i Pam 90mg demostra l'existència d'una major incidència en el cas de Zol. No obstant, l'Informe EMEA 2003 conclou que el perfil global de seguretat d'ambdós fàrmacs és semblant pel que fa al tipus i a la gravetat.

L'EMEA també exposa que els efectes adversos a nivell renal són més freqüents per Zol que per Pam, encara que les diferències estadístiques no arriben a ser significatives.

➤ Prevenció d'ERE en pacients amb processos malignes avançats amb afectació òssia

Zol presenta el perfil de seguretat esperat per un bisfosfonat. La toxicitat renal és l'aspecte més important d'aquest fàrmac. L'augment del temps d'infusió a 15min i la reducció de dosi de Zol de 8 a 4mg permet obtenir un perfil renal per aquest fàrmac semblant al de Pam i Pl. Es pot concloure que Zol 8mg s'associa amb un major risc de toxicitat renal, però Zol 4mg presenta un perfil renal semblant al de Pam i Pl.

Altres efectes relacionats amb el fàrmac es presenten en següent taula:

| Efectes Adversos d'Assaigs Clínics Comparatius en prevenció d'ERE (%) | | | | |
|---|---------------------|-----------------------|---------------------|---------------|
| | Zol 4mg (N=1099) | Zol 8/4mg (N=1007) | Pam 90mg (N=631) | Pl (N=455) |
| Total pacients amb efectes adversos relacionats amb el fàrmac | N=387 | N=389 | N=221 | N=92 |
| Dolor Ossi | 9,1 | 8,1 | 8,6 | 4,0 |
| Pirèxia | 7,2 | 8,8 | 5,4 | 1,8 |
| Nàusees | 5,8 | 7,1 | 7,0 | 4,4 |
| Fatiga | 4,1 | 4,3 | 4,9 | 1,5 |
| Cefalea | 3,4 | 2,0 | 2,9 | 0,7 |
| Mialgia | 3,2 | 3,1 | 2,7 | 1,1 |
| Artràlgia | 3,0 | 3,2 | 3,0 | 0,7 |
| Vòmits | 2,6 | 2,7 | 3,5 | 2,2 |
| Dolor | 1,6 | 1,6 | 3,1 | 0,2 |
| Mal d'Esquena | 0,8 | 1,2 | 1,3 | 0,0 |

Nàusees, fatiga, pirèxia, diarrea, miàlgia, artràlgia, calfreds i cefalees són els efectes més freqüents en Zol 4mg, 8/4mg i Pam respecte a Pl.

6.- Avaluació econòmica:

6a.- Cost tractament comparat

| Cost comparat per dosi i cicle segons PVL (€i ptes) | | |
|---|-------------------------|-----------|
| Àcid Zoledrònic 4mg | Pamidronat 90mg | Increment |
| 268,09 €(44.606,42 pts) | 141,49 €(23.541,96 pts) | + 89,5% |

6b.- Cost-eficàcia

➤ Tractament de la HIT

Tenint en compte el preu PVL del medicament i aplicant un NNT de 5,3, tal com s'obté en el resultat global dels assaigs clínics 036 i 037, el cost-eficàcia en el tractament de l'HIT és:

| Cost-eficàcia | Pamidronat | Àcid Zoledrònic | NNT | Cost per un pacient més amb calcèmia normalitzada |
|---|-------------------------|-------------------------|-----|---|
| Pacient amb calcèmia normalitzada en un cicle | 141,49 €(23.541,96 pts) | 268,09 €(44.606,42 pts) | 5,3 | 670,98 €(111.641,69 pts) |

➤ Prevenció d'ERE en pacients amb processos malignes avançats amb afectació òssia

Tenint en compte el preu PVL del medicament i aplicant un NNT de 9, 16 i 50, tal com s'obté en el resultat global dels assaigs clínics 010, 011 i 039, respectivament, el cost-eficàcia en el cas de la prevenció d'ERE és:

| Cost-eficàcia | Pamidronat | Àcid Zoledrònic | NNT | Cost per un pacient més per a evitar com a mínim 1 ERE |
|---|-------------------------|-------------------------|-----|--|
| Pacient amb mínim 1 ERE en mama i mieloma múltiple | 141,49 €(23.541,96 pts) | 268,09 €(44.606,42 pts) | 50 | 6.330€ |
| Pacient amb mínim 1 ERE en CPNCP i altres tumors sòlids | 141,49 €(23.541,96 pts) | 268,09 €(44.606,42 pts) | 16 | 2.025€ |
| Pacient amb mínim 1 ERE en pròstata | 141,49 €(23.541,96 pts) | 268,09 €(44.606,42 pts) | 9 | 1.139€ |

6d.- Estudis farmacoeconòmics publicats ----

En els dos estudis farmacoeconòmics publicats el punt important que determina les diferències és el diferent temps d'ocupació de box i de recursos d'hospital de dia del Zol vs Pam per la diferència en el temps d'administració (15 min Zol vs 120 o 240 min Pam depenent si és tumor sòlid o és MM on la infusió és més llarga).

Estudi 1:

“Anàlisi de minimització de costos de Zol vs Pam en el càncer de mama y mieloma múltiple”.

En la valoració es va incloure: els recursos utilitzats durant l'administració del tractament, els fàrmacs utilitzats, el temps del personal sanitari, l'ús d'instal·lacions sanitàries i l'ús de radioteràpia pal·liativa.

| Concepte de Cost | Diferències entre tractament | Costos diferencials |
|--|---|---------------------|
| Per sessió de tractament | | |
| Fàrmacs | PVL Zol 268,09€ PVL Pam 202,12€ | + 65,97€ |
| Monitorització durant la perfusió | 42 min menys amb Zol Cost: 0,25€/min | - 10,50€ |
| Material sanitari | Menor ús amb Zol Cost: 7,219€ | - 7,29€ |
| Ocupació d'instal·lacions | 105 min menys amb Zol Cost: 10,61€/h | - 18,57€ |
| Total per sessió | | + 29,62€ |
| Per any de tractament | | |
| Cicles de tractament | 13 Cicles | + 385,00€ |
| Radioteràpia | 0,24 teràpies menys amb Zol Cost per teràpia: 1.042€ | - 250,08€ |
| Total per any i pacient | | + 134,92€ |

Estudi 2:

“A microcosting analysis of zoledronic acid and pamidronate therapy in patients with metastatic bone disease”.

Els costos directes totals per pacient van ser 728\$ per Zol i 776\$ per Pam. El benefici d'oportunitat per a la infusió de Zol vs Pam es va calcular com 1,8 boxos per dia a l'hospital de dia ó 426 boxos per 240 dies laborables. Els resultats eren sensibles al tamany de l'hospital de dia, als dies d'actuació i al nombre de pacients atesos.

8.- Bibliografia:

- Informe EMEA 2003.
- Fitxa tècnica de Zometa®.
- Micromedex drug-dex, drug consults 2003.
- Major P et al. Zoledronic acid is superior to pamidronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy: a pooled analysis of two randomized, controlled clinical trials. J Clin Oncol 2001 Jan 15; 19(2): 558-67. (Estudis 036 i 037).
- Berenson JR et al. Zoledronic acid reduces skeletal-related events in patients with osteolytic metastases. A double-blind, randomized dose-response study. Cancer 2001 Apr 91(7): 1191-1200. (Estudi 007).
- Rosen LS et al. Zoledronic acid versus pamidronate in the treatment of skeletal metastases in patients with breast cancer or osteolytic lesions of multiple myeloma: a phase III, double-blind, comparative trial. Cancer J 2001 Sep-Oct; 7(5): 377-87. (Estudi 010)
- Saad F et al. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. J Natl Cancer Inst 2002 Oct 2; 94(19): 1458-68. (Estudi 039)
- DesHarnais L et al. A microcosting analysis of zoledronic acid and pamidronate therapy in patients with metastatic bone disease. Support Care Cancer 2001 9: 545-551.
- Departamento de Economía de la Salud y Política Sanitaria de Health Outcomes Research Europe. Análisis de minimización de costes de ácido zoledrónico 4mg vs pamidronato 90mg en el tratamiento adyuvante de metástasis óseas en cáncer de mama y mieloma múltiple. Sep 2002.

Annex I

HIT Àcid Zoledrònic

Assaigs Clínics FASE III

| Referència | Autor | Diagnòstic | Disseny Estudi | N | Posologia | Grups Tractament | Variables Estudiades/Resultats | | | | |
|--------------------------|------------------------------|---|--|---------------|-----------|------------------------|--------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|------------------------|---------------------------------|
| | | | | | | | Normalització de CSC Dia 4 (%) | Normalització de CSC Dia 7 (%) | Normalització de CSC Dia 10 (%) | Durada Resposta (Dies) | Temps Mig Fins Recaiguda (Dies) |
| Jan 2001 J Clin Oncol | Major P et al. (036, 037) | HIT moderada o greu (CSC \geq 3 mmol/L ó 12mg/dL) | 2 Fase III Pivotals P, S, M, C, R, DC | 138* 149** | DU | Zol 4mg IV 5min (N=86) | 45,3 | 82,6 (p=0,005) a | 88,4 (p=0,002) a | 32 | 30 (p=0,001) a |
| | | | | | | Zol 8mg IV 5min (N=98) | 55,6 | 83,3 | 86,7 | 43 | 40 |
| | | | | | | Pam 90mg IV 2h (N=103) | 33,3 | 63,6 | 69,7 | 18 | 17 |

M: Multicèntric; C: Controlat; DC: Doble Cec; O: Obert; R: Randomitzat; A: Aleatoritzat; P: Paral·lel; S: Simultani; ED: Escalada Dosi; Zol: Àcid Zoledrònic; Pam: Pamidronat; Pl: Placebo; DU: Dosi Única; CSC: Calci Sèric Corregit.

* USA i Canadà. ** Europa i Austràlia.

a: Valors comparats amb Pam

N=69 varen recaure o ser refractaris a les D inicials administrades (Zol 4 i 8mg i Pam 90mg). Retractament amb Zol 8mg obtenint un índex de resposta = 52%.

Annex I

Metàstasis Òssies
Àcid Zoledrònic

Assaigs Clínics FASE II

| Referència | Autor | Diagnòstic | Disseny Estudi | N | Posologia | Grups Tractament | Variables Estudiades/Resultats | | | | | | |
|--------------------|--------------------------|------------------------------------|--------------------------------|-----|-----------------------|--------------------------|---|------------------------------|---|------------------------------------|---------------------------------|----------------------|---|
| | | | | | | | Pacients amb necessitat de Radiació (%) | Pacients amb mínim 1 ERE (%) | Pacients amb Fractures Patològiques (%) | Pacients amb Compensió Espinal (%) | Pacients amb Cirurgia Òssia (%) | Pacients amb HIT (%) | Canvis Escala de Dolor Inici-Final Estudi |
| Apr 2001 Cancer | Berenson JR et al. (007) | Mama MM Mín 1 lesió osteolítica | Fase II Pivotal M, DC, R, C | 280 | Cada 4 set x 10 mesos | Zol 0,4mg IV 5min (N=68) | 24 | 46 | 28 | 1 | 7 | 7 | -0,3 |
| | | | | | | Zol 2mg IV 5min (N=72) | 19 a | 35 | 22 | 0 | 3 | 3 | -0,6 |
| | | | | | | Zol 4mg IV 5 min (N=67) | 21 a | 33 | 21 | 3 | 3 | 0 | -0,7 |
| | | | | | | Pam 90mg IV 2h (N=73) | 18 a | 30 b | 21 | 3 | 4 | 3 | -0,1 |

a: Significació estadística respecte la resposta amb PI (Necessitat de Radiació: 30%); b: Significació estadística respecte Zol 0,4mg.

Assaigs Clínics FASE III

| Referència | Autor | Diagnòstic | Disseny Estudi | N | Posologia | Grups Tractament | Variables Estudiades/Resultats | | | | | |
|--------------------------------|-----------------------|---|---------------------------------|-------|-------------------------|----------------------------|--|--|---|---|---------------------------------|-------------------------------|
| | | | | | | | Pacients amb mínim 1 ERE (HIT exclosa) (%) | Pacients amb mínim 1 ERE (HIT inclosa) (%) | Pacients amb Fractures Patològiques (%) | Pacients amb necessitat de Radiació (%) | Pacients amb Cirurgia Òssia (%) | Temps Mig Fins 1er ERE (Dies) |
| Sep-Oct 2001 Cancer J | Rosen LS et al. (010) | Mama, MM Mín 1 lesió osteolítica | Fase III Pivotal M, DC, A, P | 1.648 | Cada 3-4 set x 12 mesos | Zol 4mg IV 15min (N=564) | 44 | 45 | 36 | 15 (p=0,031) a | 4 | 373 |
| | | | | | | Zol 8/4mg IV 15min (N=526) | 46 | 46 | 34 | 21 | 3 | - |
| | | | | | | Pam 90mg IV 2h (N=558) | 46 | 47 | 37 | 20 | 6 | 356 |
| Oct 2001 No Publicat | Rosen LS et al. (011) | CPNCP (49%), ATS Mín 1 lesió osteolítica | Fase III Pivotal M, DC, A, C | 773 | Cada 3 set x 9 mesos | Zol 4mg IV 15min (N=257) | 38 | 38 (p=0,039) b | 16 | 27 | - | 230 (p=0,007) b |
| | | | | | | Zol 8/4mg IV 15min (N=266) | 35 | 35 | - | - | - | - |
| | | | | | | PI (N=250) | 44 | 47 | 21 | 32 | - | 155 |
| Oct 2002 J Natl Cancer Inst | Saad F et al. (039) | Pròstata Refractària a HT | Fase III Pivotal M, DC | 643 | Cada 3 set x 15 mesos | Zol 4mg IV 15min (N=214) | 33 (p=0,021) b | 33 (p=0,021) b | 13 (p=0,015) b | 23 | 2 | NA > 420 (p=0,011) b |
| | | | | | | Zol 8/4mg IV 15min (N=221) | 39 | 38 | 15 | 24 | 3 | 363 |
| | | | | | | PI (N=208) | 44 | 44 | 22 | 29 | 3 | 321 |

M: Multicèntric; C: Controlat; DC: Doble Cec; O: Obert; R: Randomitzat; A: Aleatoritzat; P: Paral·lel; S: Simultanis; ED: Escalada Dosi; Zol: Àcid Zoledrònic; Pam: Pamidronat; PI: Placebo; DU: Dosi Única; CSC: Calci Sèric Corregit.

ATS: Altres Tumors Sòlids (no es va incloure Mama o Pròstata)

a: Valors comparats amb Pam

b: Valors comparats amb PI

NA: No Assolit