

ZOLEDRONAT/PAMIDRONAT

Metàstasis Òssies i prevenció de complicacions associades

Informe per a la Comissió de Farmàcia i Terapèutica de l'Institut Català d'Oncologia
Data 11/04/2011

1.- IDENTIFICACIÓ DEL FÀRMAC I AUTORS DE L'INFORME

Fàrmac: Zoledronat/Pamidronat

Autors / Revisors:

Declaració conflicte d'interessos dels autors: cap

2.- SOL·LICITUD I DADES DEL PROCÉS D'EVALUACIÓ:

Justificació de la sol·licitud: Revisió i actualització informe CFT Zoledronat any 2003 per valorar la utilització de pamidronat.

La CFT va analitzar les diferents indicacions,

- Hipercalcèmia Induïda per Tumor (HIT)
- Prevenció d'esdeveniments relacionats amb l'esquelet (ERE) en mama, mieloma múltiple, pròstata, pulmó i altres tumors sòlids i escenaris (hospital de dia, ingressats i domiciliària)

i la possibilitat de la coexistència de pamidronat i zoledronat segons aquestes indicacions i escenaris.

Finalment es decideix que s'utilitzaran en funció de l'escenari:

- pamidronat per malalt ingressat
- zoledronat a l'hospital de dia i domiciliària.

Aquesta revisió és justificada per les següents raons:

La realització d'aquest informe tècnic es basa en les següents raons:

1. Acords **reunió del 18/6/2010 de Mesures de l'Ús racional del medicament en front la crisi** a l'ICO on s'indica

“Definició de medicaments homòlegs (MH) i negociació amb la indústria farmacèutica segons els fàrmacs proposats i amb aprovació prèvia de la Comissió Farmacoterapèutica i/o dels grups de treball de ICOPraxis”

2. Acta de la **reunió de seguiment de MHDA: Institut Català d'Oncologia (Hospitalet i Badalona) amb CatSalut Regió Sanitària Barcelona** (Codi: ICOs MHDA_01-10) amb data 9-06-10, on s'indica:

Zoledrònic: El centre actualitzarà els criteris d'ús de l'àcid zoledrònic i analitzarà les possibles oportunitats de millora.

3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENT.

Nom genèric: Àcid Zoledronic 4 mg

Nom comercial: Zometa®

Laboratori: Novartis

Grup terapèutic: Bisfosfonats Codi ATC: M05BA

Via d'administració: Perfusió intravenosa

Tipus de dispensació: Medicament d'Ús Hospitalari. Facturable al CatSalut.

Nom genèric: Pamidronat 90 mg

Nom comercial: Pamidronato Generis EFG, Pamidronato Hospira EFG, Pamidronato TEVA EFG

Laboratori: Generis / Hospira / Teva (Hospira adjudicat a concurs SACAC)

Grup terapèutic: Bisfosfonats Codi ATC: M05BA

Via d'administració: Perfusió intravenosa

Tipus de dispensació: Medicament d'Ús Hospitalari. Facturable al CatSalut

Presentacions i preu			
		PVL+IVA+apl Real Decret	Preu adjudicació concurs SACAC (inclòs IVA)
ZOMETA® vial 4 mg/5 mL	CN:7795957	237,1422€	237,1422€
PAMIDRONATO HOSPIRA EFG 90 mg/10 mL	CN:7954019	138,1536	38,3356€

4.- ÀREA D'ACCIÓ FARMACOLÒGICA.

4.1 Mecanisme d'acció.

Els bifosfonats actuen com a inhibidor de la resorció òssia mitjançant la inhibició dels osteoclasts.

4.2 Indicacions clíniques formalment aprovades

- 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'ERE (fractures patològiques, compressió medul·lar, radiació o cirurgia òssia o hipercalcèmia induïda per tumor) en pacients amb processos malignes avançats i afectació òssia.

4.3 Característiques comparades amb altres medicaments disponibles en aquesta indicació. "

Característiques comparades amb altres medicaments similars		
Nom	Zoledronat	Pamidronat
Posologia	4mg/cada 3-4 setmanes en 15'	90mg/cada 3-4 setmanes en 2 h
Característiques diferencials	Temps d'administració més curt (15min) Menys ocupació Hospital de Dia. Ajustar dosi a partir d' aclaraments de creatinina inferiors a 60 ml/min	Temps d'administració més llarg (2h) Major ocupació Hospital de Dia

5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.

5.1 Assaigs clínics disponibles per a la indicació avaluada.

Tractament de la HIT

Veure Informe CFT 12_2_2003

<http://www.iconcologia.net/catala/professionals/comissio/informes.htm>

L'avaluació comparativa de l'eficàcia de Zoledronat (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:

Guany R'	\ qrl6o i "	Rco '2o i "	PPV"
036,037	88,4%	69,7%	5,3

"

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

(Veure Informe CFT 12_2_2003).

L'avaluació comparativa de l'eficàcia de Zol en la prevençió d'ERE s'ha basat en 1 assaig clínic fase III vs Pam (Rosen LS *et al.* Assaig 010) i 2 assaigs clínics vs PI (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

Es va identificar el nivell d'evidència segons Foy i cols:

- La categoria d'evidència de Zol en la prevençió d'ERE associats a metàstasis òssies de pròstata, CPNCP i altres tumors sòlids és: Categoria II.
- La categoria d'evidència de Zol en la prevençió d'ERE associats a metàstasis òssies de mama i mieloma múltiple és: Categoria III.

Noves evidències

S'ha fet una cerca bibliogràfica a PubMed per buscar noves evidències a partir de l'any 2003 (data de l'informe per la CFT) amb el termes *pamidronate*, *zoledronate* i els límits *randomized clinical trials*, *meta-analysis*, *review* en anglès, amb el resultat:

- Rosen LS *et al.* Zoledronic acid is superior to pamidronate for the treatment of bone metastases in breast carcinoma patients with at least one osteolytic lesion. *Cancer* 2004 Jan 1;100 (1):36-43.

En base a l'estudi en fase III del mateix autor, sobre totes les malalties amb càncer de mama (1130 pacients), la proporció de malalties que pateixen un ERE és comparable entre els grups de tractament (43% en el grup de Zol vs 45% en el grup de Pam). Sobre el grup de

malaltes amb, al menys una lesió osteolítica (528 pacients), la proporció amb un ERE va ser inferior al grup de Zol (48% vs. 58%) sense ser una diferència estadísticament significativa ($p=0.058$). No obstant, si que es varen trobar diferències estadísticament significatives en el temps fins al primer ERE (310 dies en el grup de Zol vs. 174 dies, $p=0,013$)

➤ *Pavlakis N et al. Cochrane Database Syst Rev. 2005 Jul 20; (3): CD003474.*

S'inclouen un total de 21 assaig clínics en els que els bifosfonats es comparen amb placebo o be amb algun altre fàrmac del mateix grup. En general, els bifosfonats intravenosos disminueix el risc de patir un event esquelètic en un 17% (RR: 0.83; IC 95% RR: 0.78 – 0.89), mentre que amb bifosfonats orals, aquesta disminució és només d'un 16% (RR: 0.84; IC 95% RR: 0.76 – 0.93). La reducció del RR segons els bifosfonats son els següents:

Administració	Fàrmac	RR	IC 95% RR
Intravenosa	Zoledrònic 4mg	0.59	0.42 – 0.82
	Pamidronat 90mg	0.77	0.69 – 0.87
	Ibandronat 6mg	0.82	0.67 - 1
Oral	Clodronat 1600mg	0.84	0.72 – 0.98
	Ibandronat 50mg	0.86	0.73 – 1.02

Cal tenir en compte l'heterogeneïtat dels diferents estudis inclosos en el metanàlisis a l'hora d'interpretar els resultats, sobretot pel que fa a l'objectiu principal de l'estudi:

-SMPR: Objectiu principal dels estudis amb ibandronat. Aquesta variable és una la mitjana d'una taxa que es defineix com el número de períodes de dotze setmanes en les que s'observa algun dels següents events: fractures vertebrals, no vertebrals, necessitat de radioteàpia o cirurgia.

Número de períodes de 12 setmanes amb complicacions esquelètiques (SMPR); aquestes complicacions engloben: fractures vertebrals, fractures vertebrals no patològiques, necessitat de radioteràpia o cirurgia per complicacions òssees.

$$SMPR = \frac{N^{\circ} \text{ de períodes de setmanes amb nous events esquelètics} + 1}{N^{\circ} \text{ de períodes de 12 set en estudi} + 0.5}$$

-SER (Events relacionats amb l'esquelet): Objectiu principal dels estudis amb zoledronat i pamidronat. Aquesta variable es defineix com el **percentatge** de pacients que pateixen com a mínim un dels següents events: necessitat de radioteràpia, cirurgia, fractures patològiques, compressió espinal o canvi en la teràpia antineoplàsica.

➤ *Berry S et al. The use of biphosphonates in men with hormone-refractory prostate cancer: a systematic review of randomized trials. Can J Urol 2006 Aug; 13(4): 3180-8.*

Es revisen 10 estudis. Cinc (404 pacients) amb clodronat, dos (350 pacients) amb Pam, un (49 pacients) amb alendronat, un (51 pacients) amb etidronat i un (643 pacients) amb Zol en malalts amb càncer de pròstata metastàtic refractari a tractament hormonal. Només l'estudi amb Zol té resultats significatius en reducció de EREs tot i què amb una major proporció d'esdeveniments adversos.

➤ *Machado M et al. Efficacy of clodronate, pamidronate, and zoledronate in reducing morbidity and mortality in cancer patients with bones metastasis: a meta-analysis of randomized clinical trials. Clin Ther 2009 May;31(5):962-979.*

S'analitzen 18 estudis. Clodronat, pamidronat i zoledronat són més efectius que placebo en la prevenció d'ERE. El risc relatiu d'aparició d'un ERE va ser 0,70 (95%IC, 0.61-0.81; N=1211) per a Zol, 0,81 (95%IC, 0.73-0.91;N=2251) per a Pam i 0,87 (95%IC, 0.75-1.00;N=681) per a clodronat. No es va observar un clar avantatge d'un fàrmac sobre un altre. Cap bifosfonat va ser més beneficiós que placebo en la reducció del nombre de morts durant els estudis.

5.2. Evaluació de fonts secundàries

NCCN

NCCN Clinical Practice Guideline Multiple Myeloma v.1.2011. Recomanava la utilització de Zol o Pam indistintament

NCCN Clinical Practice Guideline Breast Cancer v.2.2011. Recomanava la utilització de Zol o Pam indistintament

NCCN Clinical Practice Guideline Prostate Cancer v.1.2011. Recomanava el tractament amb Zol c/3-4 setmanes en aquells pacients amb malaltia metastàsica per la prevenció de ERE. No hi ha evidència amb altres bisfosfonats.

6. EVALUACIÓ DE LA SEGURETAT

6.1 Descripció dels efectes adversos més significatius (per freqüència o gravetat)

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, el perfil global de seguretat d'ambdós fàrmacs és semblant pel que fa al tipus i a la gravetat. Els efectes adversos a nivell renal són més freqüents per Zol que per Pam, encara que les diferències estadístiques no arriben a ser significatives.

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

	Zol 4mg (N=1099)	Zol 8/4mg (N=1007)	Pam 90mg (N=631)
Total pacients amb efectes adversos relacionats amb el fàrmac	N=387	N=389	N=221
Dolor Ossi	9,1	8,1	8,6
Pirèxia	7,2	8,8	5,4
Nàusees	5,8	7,1	7,0
Fatiga	4,1	4,3	4,9
Cefalea	3,4	2,0	2,9
Mialgia	3,2	3,1	2,7
Artràlgia	3,0	3,2	3,0
Vòmits	2,6	2,7	3,5
Dolor	1,6	1,6	3,1
Mal d'Esquena	0,8	1,2	1,3

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

7. ÀREA ECONÒMICA

7.1 Cost tractament/dia i cost tractament complet. Cost incremental. Comparació amb la teràpia de referència o alternativa a dosis usals.

Comparació de costos del tractament entre alternatives		
	medicament	
	Zoledrònic 4 mg iv	Pamidronat 90 mg iv
Preu unitari (PVL+IVA) *	319,57	185,9
Posologia	4 mg/ 4 setm	90 mg/ 4 setm
Cost mensual	237,1422€	38,3356€
Cost anual	2.846€	460€
Cost incremental anual	2.386€	

- **Possible escenari d'estalvi econòmic per la declaració de medicaments homòlegs (MH):**

Escenari . Declaració de Medicaments Homòlegs en els següents supòsits:

- **H Hipercalcèmia Induïda per Tumor (HIT)**
- **Prevenició d'esdeveniments relacionats amb l'esquelet (ERE) en mama i en mieloma quan s'administri concomitantment amb una quimioteràpia >2 hores i amb la que sigui estable la seva administració**

8. AREA DE CONCLUSIONS

8.1 Resum del aspectes més significatius i proposta.

La comparació de benefici clínic entre Zol i Pam s'ha de diferenciar segons la indicació: A la HIT, Zol presenta superioritat vs Pam, mentre que en la prevenició d'ERE l'eficàcia entre els dos fàrmacs és similar pel que fa a les indicacions de mama i mieloma múltiple. En pròstata i pulmó, la situació és diferent, ja que Zol ha demostrat superioritat vs placebo. Per aquesta raó, el Zol presenta una indicació més àmplia que Pam.

En relació als perfils de seguretat són fàrmacs molt similars.

No obstant, el cost de Zol es considerablement superior al de Pam per lo que seria raonable la utilització de Pam es totes aquelles indicacions en la que hi ha igualtat d'eficàcia entre els dos fàrmacs. A més, dont el preu d'adjudicació de la especilaitat genèrica de Pam, la diferència encara és més gran.

D'altra banda, es podrien analitzar diferents estratègies encaminades a disminuir el gran inconvenient del Pam: el seu temps d'administració. D'una banda, s'han publicat treballs amb temps de infusió d'una hora com el de de Lemos ML *et al.* i d'altra banda, es podria administrar de manera concomitant amb la quimioteràpia.

Considerant aquests ítems és planteja la possibilitat de considerar-los Medicaments Homòlegs en els següents supòsits:

Escenari . Declaració de Medicaments Homòlegs en els següents supòsits:

- **H Hipercalcèmia Induïda per Tumor (HIT)**
- **Prevenió d'esdeveniments relacionats amb l'esquelet (ERE) en mama i en mieloma quan s'administri concomitantment amb una quimioteràpia >2 hores i amb la que sigui estable la seva administració**

9. BIBLIOGRAFIA.

- Informe Tècnic zoledronat. Comissió farmacoterapèutica ICO, 12/3/2003
- Fitxa tècnica Zometa[®]. Agència Espanyola del Medicament i Productes Sanitaris. <http://www.aemps.es/actividad/alertas/docs/zometa.pdf>
- Fitxa tècnica Aredia[®]. Agència Espanyola del Medicament i Productes Sanitaris. <http://www.aemps.es/actividad/alertas/docs/aredia-ft.pdf>
- 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).
- 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)
- Rosen LS *et al.* Zoledronic acid is superior to pamidronate for the treatment of bone metastases in breast carcinoma patients with at least one osteolytic lesion. *Cancer* 2004 Jan 1;100 (1):36-43
- Pavlakis N *et al.* Bisphosphonates for breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005 Jul 20;(3):CD003474.
- Machado M *et al.* Efficacy of clodronate, pamidronate, and zoledronate in reducing morbidity and mortality in cancer patients with bones metastasis: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Clin Ther* 2009 May;31(5):962-979.
- Berry S *et al.* The use of biphosphonates in men with hormone-refractory prostate cancer: a systematic review of randomized trials. *Can J Urol* 2006 Aug; 13(4): 3180-8.
- NCCN Clinical Practice Guideline Multiple Myeloma v.1.2011 <http://guidelines.nccn.org/epc-guideline/guideline/id/AB9CB2A2-ABDF-9C66-6D92-8>
- NCCN Clinical Practice Guideline Breast Cancer v.2.2011. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf
- NCCN Clinical Practice Guideline Prostate Cancer v.1.2011 http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf
- De Lemos ML *et al.* Renal safety of 1-hour pamidronate infusion for breast cancer and multiple myeloma patients: comparison between clinical trials and population-based database. *J Oncol Pharm Pract* 2006 Dec;12(4):193-199.
- Web Grupo de Evaluación de Novedades, Estandarización e Investigación en Selección de Medicamentos (GENESIS) de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). Programa MADRE. www.genesis-sefh.net