

IBANDRONATO

en prevención de acontecimientos óseos y en tratamiento de hipercalcemia tumoral

Fecha 05/04/06

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

Fármaco: Ibandronato

Indicación clínica solicitada: 1. Pacientes con cáncer de mama y metástasis óseas
2. Hipercalcemia tumoral

Autores / Revisores: Emilio Jesús Alegre del Rey, Olatz Olariaga Sarasola. Hospital Universitario de Puerto Real. Revisado por el Comité de Actualización de la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía.

Declaración Conflicto de Intereses de los autores: Ver declaración en anexo al final del informe.

2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN

Servicio: Oncología Médica

Justificación de la solicitud: Mayor eficacia y mejor adecuación que sus alternativas, por su administración oral.

3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO

Nombre genérico: Ibandronato

Nombre comercial: Bondronat

Laboratorio: Roche Farma

Grupo terapéutico. Denominación: Bifosfonatos Código ATC: M05BA

Vía de administración: intravenosa (vial) y oral (comprimidos recubiertos)

Tipo de dispensación: El vial es de "Uso Hospitalario". Los comprimidos son de "Diagnóstico Hospitalario" sin cupón precinto (sólo pueden ser dispensados en servicios de farmacia hospitalarios).

Vía de registro: centralizado en la EMEA

Presentaciones y precio			
Forma farmacéutica y dosis	Envase de x unidades	Código	Coste por unidad PVL con IVA
Bondronat vial 2 mg	1 u.	6504963	105,04 €/vial
Bondronat vial 6 mg	5 u.	6511961	231,09 €/amp.
Bondronat 50 mg compr.	28 u.	6511978	9,08 €/comp.

4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.

4.1 Mecanismo de acción: Los bifosfonatos inhiben la actividad osteoclástica, aunque el mecanismo exacto de acción todavía se ignora. La resorción ósea debida a la enfermedad maligna se caracteriza por una resorción excesiva que no se compensa con la formación adecuada de hueso. El ácido ibandrónico inhibe selectivamente la actividad osteoclástica, reduce la resorción ósea y, en consecuencia, disminuye las complicaciones óseas de las enfermedades malignas.

4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación

AEMyPS: a) La prevención de acontecimientos óseos (fracturas patológicas, complicaciones óseas que requieren radioterapia o cirugía) en pacientes con cáncer de mama y metástasis óseas. b) Tratamiento de la hipercalcemia inducida por un tumor, con o sin metástasis. Octubre de 2003.

EMA: Las mismas. Septiembre de 2001.

FDA: Prevención y tratamiento de la osteoporosis postmenopáusicas. Mayo de 2003.

4.3 Posología, forma de preparación y administración.

- Para administración intravenosa:

Prevención de Acontecimientos Óseos en Pacientes con Cáncer de Mama y Metástasis Óseas:
6 mg IV administrados cada 3-4 semanas. La dosis debe ser perfundida durante 1 hora.

*Tratamiento de la hipercalcemia inducida por tumores
Adultos y pacientes de edad avanzada:*

Antes del tratamiento con Bondronat, el paciente debería ser rehidratado adecuadamente con cloruro sódico al 0,9 %. Hay que prestar atención tanto a la gravedad de la hipercalcemia como al tipo de tumor. Por regla general, los pacientes con metástasis óseas osteolíticas requieren dosis más bajas que los pacientes con hipercalcemia del tipo humoral. En la mayoría de pacientes con hipercalcemia grave (calcio sérico corregido por la albúmina ≥ 3 mmol/l o ≥ 12 mg/dl) 4 mg constituyen una dosis única adecuada. En pacientes con hipercalcemia moderada (calcio sérico corregido por la albúmina < 3 mmol/l o < 12 mg/dl) 2 mg es una dosis eficaz. La dosis máxima empleada en estudios clínicos fue de 6 mg, pero esta dosis no aporta beneficio adicional en términos de eficacia.

La perfusión en estos pacientes debe durar 2 horas. En caso de hipercalcemia recurrente o falta de eficacia puede considerarse una repetición del tratamiento.

Bondronat debe ser administrado como perfusión intravenosa. Para ello hay que agregar el contenido de las ampollas a 500 ml de solución isotónica de cloruro sódico (ó 500 ml de solución de dextrosa al 5%) . Dado que la administración intra-arterial accidental de preparaciones, así como la extravasación venosa, pueden producir lesiones tisulares, hay que tener especial cuidado en que sea administrado por vía intravenosa.

- Para administración oral:

La dosis recomendada es de un comprimido de 50 mg/24h. Los comprimidos de Bondronat deben ingerirse después del ayuno nocturno (ayuno de al menos 6 horas) y antes de la primera comida o bebida del día. Se evitará, por las mismas razones, la ingestión de productos medicinales o suplementos (incluidos los de calcio) antes de la administración de Bondronat. El ayuno se continuará durante al menos 30 minutos después de tomar el comprimido.

Durante el tratamiento con Bondronat se podrá ingerir agua en cualquier momento.

- Los comprimidos se ingerirán enteros con un vaso lleno de agua (de 180 a 240 ml) y el paciente debe permanecer en posición erecta, bien de pie o sentado.
- El paciente no se podrá tumbar hasta que hayan transcurrido 60 minutos desde la toma de Bondronat.
- Los comprimidos no se deben masticar ni chupar porque podrían causar úlceras bucofaríngeas.
- El agua es la única bebida que se puede administrar con Bondronat. Hay que recordar que ciertas aguas minerales contienen una mayor cantidad de calcio y que, por tanto, no deben utilizarse.

4.4 Farmacocinética.

ORAL:

Absorción

El ácido ibandróico se absorbe rápidamente en la zona superior del tubo digestivo tras su administración oral. Las concentraciones plasmáticas máximas se observaron entre 0,5 a 2 horas (mediana de 1 hora) en ayunas y la biodisponibilidad absoluta llegó al 0,6%. El grado de absorción se altera cuando se toma junto con alimentos o bebidas (que no sean agua corriente). La biodisponibilidad disminuye casi en un 90% si el ácido ibandróico se administra con un desayuno habitual si se compara con la administración en ayunas. Si se administra 30 minutos antes de una comida, la biodisponibilidad disminuye en un 30%. La biodisponibilidad no desciende de manera relevante si el ácido ibandróico se ingiere 60 minutos antes de una comida.

La biodisponibilidad de Bondronat se redujo en un 75% cuando los comprimidos se administraron 2 horas después de una comida habitual. Así pues, se recomienda tomar los comprimidos después del ayuno nocturno (ayuno de al menos 6 horas) y guardar el ayuno durante al menos 30 minutos después de la administración.

INTRAVENOSO:

Después de una perfusión de dos horas de 2, 4 y 6 mg de ácido ibandróico, los parámetros farmacocinéticos son proporcionales a la dosis.

Distribución

Tras la exposición sistémica inicial, el ácido ibandróico se une rápidamente al hueso o es excretado por la orina. En humanos, el volumen de distribución aparente terminal es de al menos 90 litros y la cantidad de la dosis que llega al hueso es un 40-50% de la dosis circulante. A concentraciones terapéuticas, la unión a proteínas en el plasma humano es aproximadamente un 87%.

Metabolismo

No existe evidencia de que el ácido ibandróico se metabolice en animales ni en humanos.

Eliminación

El rango observado de las semi-vidas aparentes es amplio y dependiente de la dosis y de la sensibilidad del método pero la semi-vida terminal aparente se encuentra generalmente en el rango de 10-60 horas. Sin embargo, los niveles plasmáticos iniciales descienden rápidamente, alcanzando el 10% de los valores máximos entre 3 y 8 horas tras la administración intravenosa u oral, respectivamente. No se ha observado acumulación sistémica cuando el ácido ibandróico se administró por vía intravenosa una vez cada 4 semanas durante 48 semanas a pacientes con metástasis óseas.

El aclaramiento total del ácido ibandróico es bajo con valores medios en el rango de 84-160 ml/min.

El aclaramiento renal (alrededor de 60 ml/min en mujeres postmenopáusicas sanas) es de un 50-60% del aclaramiento total y está relacionado con el aclaramiento de creatinina. La diferencia entre el aclaramiento total y renal se considera que es el resultado de la captación por el hueso.

4.5 Características comparadas con otros medicamentos con la misma indicación disponibles en el Hospital.

Características comparadas con otros medicamentos similares			
Nombre	Ibandronato	Pamidronato	Zoledronato
Presentación	Vial 2 y 6 mg Compr. 50 mg	Vial 90 mg	Vial 4 mg
Posología: - prevención	6 mg / 3-4 sem en 1h o 1compr. 50mg/24h	90mg / 3-4 sem en 2h	4mg / 3-4 sem en 15 min
- tto. hipercalcemia	2-4 mg IV	60-90 mg IV	4 mg IV
Características diferenciales	Prevención de acontecimientos óseos: indicado en Ca mama	Prevención de acontecimientos óseos: indicado en Ca de mama y mieloma múltiple	Prevención de acontecimientos óseos: indicado sin restricción del tipo de tumor

5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.

5.1 Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

Disponemos de:

- Una solicitud hospitalaria en formato GINF adaptado, que cita un ensayo clínico con ibandronato IV frente a placebo en prevención de morbilidad ósea en pacientes con cáncer (Body et al. 2004 – MF4265), con un reanálisis sobre calidad de vida (Diel et al. 2004), así como un análisis conjunto de dos estudios con ibandronato oral frente a placebo (Body et al. 2004, que analiza conjuntamente el MF4414 y el MF4434), con otro reanálisis sobre dolor y calidad de vida (Body et al. 2004).
- La ficha técnica de ibandronato intravenoso cita también el estudio MF4265. La ficha técnica de ibandronato oral, realiza asimismo un análisis conjunto de los estudios MF4414 y MF4434.
- Una búsqueda realizada por el CADIME (24.04.2006) y una búsqueda de ensayos clínicos aleatorizados (ECA), empleando el término "ibandronate" con filtros metodológicos de "clinical queries" en Pubmed, con fecha 10.03.2006. Esta última arroja 48 artículos, de los cuales siete son ECA en fase III o reanálisis de ECA en fase III en las indicaciones aprobadas. Además de los cuatro ya citados, un artículo analiza los primeros resultados del estudio MF4434 (ya referido arriba), otro es un ECA de reducido número de pacientes (N=44) frente a pamidronato que emplea variables intermedias para la prevención de morbilidad ósea en pacientes con cáncer (Terpos et al., 2003), y el último es un ECA no ciego frente a pamidronato en tratamiento de hipercalcemia inducida por tumor (Pecherstorfer et al., 2003).

5.2.a Resultados de los ensayos clínicos

Tabla 1.

Referencia: MF 4265 – publicado en dos artículos: Body et al. 2003 y Diel et al 2004.

- Nº de pacientes: 466.
- Diseño: Fase III, aleatorizado, doble ciego, multicéntrico.
- Ibandronato 6 mg infusión IV en 1-2 frente a ibandronato 2 mg en bolus IV, frente a placebo IV, en bolus o en infusión. Duración: 60-96 semanas. Los autores refieren que el estudio es ciego en cuanto a la asignación ibandronato/placebo, pero no en cuanto a la dosis, pues la de 2 mg se administra en bolus y la otra en infusión continua, y lo mismo se hace con el placebo.
- Criterios de inclusión: mujeres con cáncer de mama, con metástasis óseas y un *performance status* (PS) ≤ 2 .
- Criterios de exclusión: esperanza de vida <60 semanas, tratamiento previo con bifosfonatos, galio o quimioterapia a altas dosis, hipercalcemia o hipocalcemia, Paget, creatinina > 3 mg/dl, hiperparatiroidismo, asma, o metástasis cerebrales o hepáticas.
- Pérdidas: 47% a las 60 semanas; 60% a las 96 semanas. Las pérdidas son mayores en el grupo placebo por rehusar el tratamiento, y se observa una duración del tratamiento significativamente menor en pacientes con placebo. Esto arroja dudas sobre la calidad del enmascaramiento. Análisis por intención de tratar.

Resultados

Variable evaluada en el estudio	Ibandronato 6 mg infusión 154 pacientes	Placebo Infus. o bolus 158 pacientes	Diferencia	P	NNT (IC 95%)
<i>Resultado principal</i>					
- Índice de períodos con morbilidad esquelética por paciente y año (*)	1,19	1,48	0,29	0,004	-
<i>Resultados secundarios de interés</i>					
- Media de nuevos eventos óseos por paciente	2,65	3,64	0,99	0,032	-
- Número de períodos de 12 semanas con nuevos eventos óseos.	145	181	36	0,09	-
- Proporción de pacientes sin eventos	49%	38%	RAR 11%	0,052	9
- Media de la diferencia de la puntuación en calidad de vida con respecto al inicio.	-10,3	-45,4	35,1	0,004	
No se presentan análisis por subgrupos					

(*) Se trata de un índice ajustado para una variable compleja, relacionada con el número de períodos de 12 semanas en los cuales se ha producido un evento óseo. Se considera evento óseo: fracturas vertebrales, fracturas no vertebrales patológicas, radioterapia como tratamiento de complicaciones óseas, y cirugía como tratamiento de complicaciones óseas.

- Validez interna: El enmascaramiento es dudoso. Como el grupo placebo se analiza de forma conjunta (placebo en infusión y placebo en bolus), la deficiencia de enmascaramiento en cuanto a las dosis, también afecta a los análisis frente a placebo: al analizar ibandronato 6 mg frente a placebo, se está comparando un tratamiento en infusión con otro tratamiento que la mitad de los pacientes ha recibido en bolus, y la otra mitad en infusión. Además, existen diferencias de abandono en grupo placebo por rechazo del tratamiento, y menor duración del tratamiento en grupo placebo.
- Aplicabilidad del ensayo: Los pacientes son similares a los presentes en nuestros hospitales. No se compara frente a tratamiento estándar (pamidronato o zoledrónico).
- Relevancia clínica de los resultados: La variable principal es un índice de difícil interpretación clínica. La variable de mayor relevancia clínica (% de pacientes sin eventos) se encuentra en el límite de la significación estadística ($p=0,052$). Creemos que tiene mayor relevancia clínica la reducción significativa de un nuevo evento por cada paciente tratado.

Tabla 2.

Referencia: MF4414 y MF4434. Analizados conjuntamente en dos publicaciones de Body et al. 2004, en Br J Cancer y Pain.

- Nº de pacientes: 564.
- Diseño: Dos estudios con igual diseño, fase III, aleatorizados, doble ciego, multicéntricos.
- Ibandronato 50 mg, 20 mg o placebo. No se reportan los datos de ibandronato 20 mg.
- Criterios de inclusión: mujeres con cáncer de mama, con metástasis óseas y un *performance status* (PS) ≤ 2 .
- Criterios de exclusión: esperanza de vida <60 semanas, tratamiento previo con bifosfonatos, galio o quimioterapia a altas dosis, hipercalcemia o hipocalcemia, Paget, creatinina > 3 mg/dl, hiperparatiroidismo, asma, o metástasis cerebrales o hepáticas.
- Pérdidas: 60% a las 96 semanas. Las pérdidas son mayores en el grupo placebo, y se observa una duración del tratamiento significativamente menor en pacientes con placebo, sin significación estadística. Análisis por intención de tratar.

Resultados

Variable evaluada en el estudio	Ibandronato 50 mg compr. 287 pacientes	Placebo 277 pacientes	Diferencia	P	NNT (IC 95%)
<i>Resultado principal</i>					
- Índice de períodos con morbilidad esquelética por paciente y año (*)	0,99	1,15	0,16	0,041	No procede
<i>Resultados secundarios de interés</i>					
- Media de nuevos eventos óseos por paciente	1,15	1,85	0,7	0,008	No procede
- Número de períodos de 12 semanas con nuevos eventos óseos por paciente	0,71	0,99	0,28	0,015	No significativo
- Proporción de pacientes con eventos	45,3%	52,2%	6,9%	0,122	No significativo
- Media de la diferencia de la puntuación en calidad de vida con respecto al inicio.	-10,3	-45,4		0,004	
No se presentan análisis por subgrupos					

La validez interna es adecuada. Sin embargo, la aplicabilidad en nuestro medio presenta dificultades: no compara frente al tratamiento estándar (pamidronato o zoledrónico), por lo que es necesario recurrir a la comparación indirecta, que aporta un nivel de evidencia muy inferior. En la comparación indirecta, mientras pamidronato y zoledrónico conseguían resultados estadísticamente significativos en la proporción de pacientes sin evento, ibandronato oral no muestra diferencia estadísticamente significativa frente a placebo. En cambio, sí se demuestra una reducción de 0,7 eventos óseos por cada paciente tratado.

El estudio de Pecherstofer et al. (2003) comparando ibandronato con pamidronato en hipercalcemia tumoral se plantea como estudio de equivalencia en su variable principal, pero no se hace comparación directa entre los grupos asignados a uno u otro tratamiento, sino un análisis de varianza ANOVA incluyendo la variable de valor de calcemia basal. Asimismo, se compara el número de pacientes respondedores como variable secundaria. Se trata de un estudio de reducida validez interna (1 punto en escala de Jadad –ver anexo) cuyos resultados (equivalencia de ambos tratamientos y mayor tiempo hasta recaída para ibandronato, diferencia estadísticamente significativa) necesitarían confirmación en estudios con mayor calidad metodológica.

5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados

Los siguientes cuestionarios y escalas de valoración se presentan en forma de anexo, al final de este informe de evaluación.

- Escala de Jadad para ensayos de superioridad
- Cuestionario de aplicabilidad

La validez y utilidad práctica se han discutido en la tabla correspondiente a cada ensayo, en el apartado 5.2.a

5.4 Evaluación de fuentes secundarias

Describir las aportaciones de más interés en fuentes secundarias.

- Guías de Práctica clínica: Tras búsqueda en www.guideline.gov (26.04.2006), sólo hemos encontrado la GPC de Cancer Care Ontario⁸ (CCO, revisada en 2004). Esta Guía menciona la evidencia de ibandronato, pero no lo menciona en sus recomendaciones, que incluyen sólo clodronato, pamidronato y zoledrónico.

6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.

6.1. Descripción de los efectos adversos más significativos (por su frecuencia o gravedad)

Tabla 2 Reacciones adversas relacionadas frecuentemente y superiores al placebo en pacientes con metástasis óseas provocadas por el cáncer de mama y tratadas con Bondronat 6 mg i.v.

Reacciones Adversas	Placebo (n = 157) No. (%)	Bondronat 6mg (n = 152) No. (%)
Infecciones e infestaciones:		
Infección Sin Otra especificación	1 (0.6)	2 (1.3)
Trastornos endocrinos:		
Alteraciones paratiroides Sin Otra Especificación	1 (0.6)	2 (1.3)
Trastornos del sistema nervioso:		
Dolor de cabeza	4 (2.5)	9 (5.9)
Mareos	2 (1.3)	4 (2.6)
Disgeusia (alteración del gusto)	0 (0.0)	2 (1.3)
Trastornos oculares:		
Cataratas	1 (0.6)	2 (1.3)
Trastornos cardíacos:		
Bloqueo de rama	1 (0.6)	2 (1.3)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:		
Dolor de garganta	0 (0.0)	3 (2.0)
Trastornos gastrointestinales:		
Diarrea	1 (0.6)	8 (5.3)
Dispepsia	5 (3.2)	6 (3.9)
Vómitos	2 (1.3)	5 (3.3)
Dolor gastrointestinal	2 (1.3)	4 (2.6)
Alteración dental Sin Otra Especificación	0 (0.0)	3 (2.0)
Trastornos del tejido de la piel y subcutáneos:		
Alteración cutánea Sin Otra especificación	0 (0.0)	2 (1.3)
Equimosis	0 (0.0)	2 (1.3)
Trastornos musculoesqueléticos, y del tejido conectivo:		
Mialgia	6 (3.8)	8 (5.3)
Artralgia	1 (0.6)	2 (1.3)
Alteración articular	0 (0.0)	2 (1.3)
Artrosis	0 (0.0)	2 (1.3)
Trastornos generales:		
Astenia	8 (5.1)	10 (6.6)
Enfermedad pseudo-gripal	2 (1.3)	8 (5.3)
Edema periférico	2 (1.3)	3 (2.0)
Sed excesiva	0 (0.0)	2 (1.3)
Investigaciones:		
Aumento de la Gamma-GT	1 (0.6)	4 (2.6)
Aumento de la creatinina	1 (0.6)	3 (2.0)

Tabla 1 Reacciones adversas relacionadas, notificadas frecuentemente y superior a la del placebo

Reacción adversa a la medicación	Placebo diario por vía oral (n=277 pacientes) Nº (%)	Bondronat 50 mg diario por vía oral (n=286 pacientes) Nº (%)
Trastornos metabólicos y nutricionales		
Hipocalcemia	14 (5,1)	27 (9,4)
Trastornos gastrointestinales		
Dispepsia	13 (4,7)	20 (7,0)
Náuseas	4 (1,4)	10 (3,5)
Dolor abdominal sin otra especificación	2 (0,7)	6 (2,1)
Esofagitis	2 (0,7)	6 (2,1)
Trastornos generales		
Astenia	2 (0,7)	4 (1,4)

La administración oral presenta el problema de la esofagitis química, que puede llegar a ser grave. Para minimizarla y conseguir una absorción adecuada es necesario tomar los comprimidos de ibandronato por la mañana en ayunas, con un vaso de agua, en posición erguida y permanecer así una hora. No se deben chupar, masticar o dejar que se disuelvan los comprimidos en la boca. No se debe desayunar hasta media hora después de haber ingerido el comprimido. A pesar de estas instrucciones y del control propio de un ensayo clínico, aparece esofagitis química en un 2% de pacientes del ensayo pivotal.

6.2. Seguridad. Ensayos Clínicos comparativos.

No existen

6.3. Fuentes secundarias sobre seguridad.

Analizamos los efectos adversos renales, un punto clave de seguridad en el tratamiento con bifosfonatos:

La nefrotoxicidad de pamidronato y zoledrónico está ampliamente descrita. La incidencia de efectos nefrotóxicos (elevación de la creatinina, polaquiuria y hematuria, etc.) fue similar para zoledrónico (4 mg en 15 minutos) (12,1%) y pamidronato (90 mg en 2h) (12,8%). La incidencia de deterioro de la función renal fue de 8,8% para zoledrónico 4 mg y 8,2% para pamidronato. La dosis de 8 mg de zoledrónico, probada en los ensayos clínicos, hubo de ser abandonada por su elevada nefrotoxicidad.

En cuanto a la valoración de ibandronato, no hemos hallado indicios de deterioro de función renal con este fármaco, ni en la ficha técnica (que revisa los estudios pivotaes), ni en la discusión científica de la EMEA, ni en la monografía de Micromedex. La ficha técnica hace referencia a una elevación de creatinina en 2% de los pacientes tratados, frente a 0,6% con placebo.

Hemos realizado una búsqueda en Medline, hallando una revisión sobre seguridad renal de ibandronato (Jackson et al. 2005). Concluye que el fármaco no presenta problemas de seguridad renal en los ensayos clínicos realizados, incluso en aquellos con extensión de seguimiento a dos años. Otra revisión posterior (Mc Lahlán et al. 2006) llega a la misma conclusión.

Por tanto, por los datos de que disponemos, quizá aún algo limitados, no parece que ibandronato presente los mismos problemas de seguridad renal que zoledronato y pamidronato, y podría ser una alternativa útil. No obstante, sería aconsejable un seguimiento de la función renal si el paciente ya ha presentado deterioro con otro bifosfonato.

Tampoco hemos encontrado hasta el momento informes de osteonecrosis maxilar, efecto adverso que se ha descrito en la farmacovigilancia con el uso de pamidronato y zoledrónico. Sin embargo, dado que es un efecto adverso de baja incidencia, pensamos que habrá que esperar a la farmacovigilancia postcomercialización para conocer realmente si se produce o no con ibandronato.

6.4. Precauciones de empleo en casos especiales

En cuanto al manejo en pacientes con insuficiencia renal, ibandronato está contraindicado si la creatinina es mayor de 5 mg/dL. En pacientes con CrCl<30ml/min, la dosis se debe ajustar a 2 mg en perfusión de 1 h cada 2-3 semanas.

No hay datos de sus uso en pacientes con insuficiencia hepática grave.

En pacientes con riesgo de insuficiencia cardíaca, se debe evitar la hiperhidratación.

6.5. Seguridad: prevención de errores de medicación en la selección e introducción de un nuevo fármaco

No prevemos ningún problema en este sentido.

7. AREA ECONÓMICA

7.1-Coste tratamiento / día y coste del tratamiento completo. Coste incremental. Comparación con la terapia de referencia o alternativa a dosis usuales.

Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s				
	medicamento			
	Ibandronato 6 mg IV	Ibandronato 50 mg compr.	Pamidronato 90 mg IV	Zoledrónico 4 mg IV
Precio unitario (PVL)	231,09	10,81 (PVP)	132,84	256,37
Posología	c/3-4 semanas	c/24 h	c/3-4 semanas	C/3-4 semanas
Coste día	8,25-11,00	10,81	4,74-6,32	9,16-12,21
Coste tratamiento/año	3011-4015	3946	1730-2306	3343-4457
Costes asociados	Administr. IV		Administr. IV	Administr. IV
Coste incremental (diferencial) respecto a la terapia de referencia	1281 a 1709 (anual)	1640 a 2216 (anual)	referencia	1613-2151 (anual)

7.2.a-Coste Eficacia Incremental (CEI). Datos propios.

No procede, puesto que no hay datos comparativos de ventajas en eficacia respecto a pamidronato o zoledrónico.

7.2.b-Coste eficacia incremental estudios publicados

No valorable (ver punto anterior)

7.3. Estimación del número de pacientes/año candidatos al tratamiento en el hospital, coste estimado anual y unidades de eficacia anuales.

Estimación del número de pacientes/año candidatos al tratamiento en el hospital, coste estimado anual y unidades de eficacia anuales

Nº anual de administraciones	Coste incremental por administración	NNT	Impacto económico anual	Unidades de eficacia anuales
449	98,25 €	No valorable	44.114 €	No valorable

Esto representa el coste es perado en un hospital de 450 camas si se sustituyera completamente pamidronato por ibandronato. Si se utilizase sólo en el 10% de pacientes que presentan problemas renales por pamidronato, el impacto económico anual estaría por debajo de 4.000 €.

7.4. Estimación del impacto económico sobre la prescripción de Atención Primaria.

El uso de Ibandronato oral en lugar de pamidronato supondría, 449 administracionesx21 días=9429 dosis diarias al año con ibandronato oral, que multiplicadas por 4,48 € de gasto incremental/día suponen un gasto incremental anual de 42.282 €.

8.- AREA DE CONCLUSIONES.

8.1 Resumen de los aspectos más significativos y propuesta.

- Resumen de los aspectos más significativos: La eficacia sólo es valorable en comparaciones indirectas, pues los ECA son frente a placebo. La eficacia de la pauta IV parece superior a la oral. En cuanto a seguridad, el perfil parece similar a otros bifosfonatos, con la ventaja de una mayor seguridad renal. La pauta oral tiene la desventaja de producir esofagitis, incluso siguiendo todas la precauciones de administración. El coste de la pauta IV es superior a pamidronato, pero inferior a zoledrónico. La pauta oral es de coste muy superior a pamidronato, y supondría un elevado coste para el Distrito de Atención Primaria.

-La propuesta de los autores del informe es que sea clasificado como:

Ibandronato IV

D.- SE INCLUYE EN LA GFT con recomendaciones específicas.

Ibandronato oral

B.- NO SE INCLUYE EN LA GFT por insuficiente evidencia de su eficacia comparada con el tratamiento actual que se realiza en el hospital.

8.2 Lugar en terapéutica. Condiciones de uso en el hospital. Aplicación de los datos y conclusiones al hospital.

Proponemos la inclusión de ibandronato IV, en prevención de eventos óseos en pacientes con cáncer de mama que presenten deterioro de la función renal tras el tratamiento con otro bifosfonato. En mieloma múltiple e hipercalcemia tumoral se continuará usando pamidronato, y zoledrónico en otras indicaciones.

Sería útil acordar un protocolo para uso de bifosfonatos en oncología y evaluar mecanismos de seguimiento adecuados.

8.3 Indicaciones y servicios aprobados.

Ver 8.2

8.4 Especificar si la inclusión del fármaco va acompañada con la propuesta de retirada de algún otro fármaco.

No

8.5 Especificar si se produce algún cambio en el PIT (Programa de Intercambio Terapéutico).

No

9.- BIBLIOGRAFÍA.

1. Body JJ, Diel IJ, Lichinitser MR, Kreuser ED, Dornoff W, Gorbunova VA, et al; MF 4265 Study Group. Intravenous ibandronate reduces the incidence of skeletal complications in patients with breast cancer and bone metastases. *Ann Oncol* 2003;14(9):1399-405.
2. Diel IJ, Body JJ, Lichinitser MR, Kreuser ED, Dornoff W, Gorbunova VA, et al; MF 4265 Study Group. Improved quality of life after long-term treatment with the bisphosphonate ibandronate in patients with metastatic bone disease due to breast cancer. *Eur J Cancer* 2004;40(11):1704-12.
3. Body JJ, Diel IJ, Lichinitzer M, Lazarev A, Pecherstorfer M, Bell R, et al. Oral ibandronate reduces the risk of skeletal complications in breast cancer patients with metastatic bone disease: results from two randomised, placebo-controlled phase III studies. *Br J Cancer* 2004;90(6):1133-7.
4. Body JJ, Diel IJ, Bell R, Pecherstorfer M, Lichinitser MR, Lazarev AF, et al. Oral ibandronate improves bone pain and preserves quality of life in patients with skeletal metastases due to breast cancer. *Pain* 2004;111(3):306-12.
5. Tripathy D, Lichinitzer M, Lazarev A, MacLachlan SA, Apffelstaedt J, Budde M, et al.; MF 4434 Study Group. Oral ibandronate for the treatment of metastatic bone disease in breast cancer: efficacy and safety results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Oncol* 2004;15(5):743-50.
6. Terpos E, Viniou N, de la Fuente J, Meletis J, Voskaridou E, Karkantaris C, et al. Pamidronate is superior to ibandronate in decreasing bone resorption, interleukin-6 and beta 2-microglobulin in multiple myeloma. *Eur J Haematol* 2003 ;70(1):34-42.
7. Pecherstorfer M, Steinhauer EU, Rizzoli R, Wetterwald M, Bergstrom B. Efficacy and safety of ibandronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy: a randomized multicentric comparison to pamidronate. *Support Care Cancer* 2003;11(8):539-47.
8. Breast Cancer Disease Site Group. Warr D, Johnston M. Use of bisphosphonates in women with breast cancer [full report]. Toronto (ON): Cancer Care Ontario (CCO); 2004 Apr [online update]. 34 p. (Practice guideline report; no. 1-11). [68 references] Consultada en: <http://www.cancercare.on.ca/pdf/pebc1-11s.pdf>. 26.04.06.
9. Bondronat. Ficha Técnica y Discusión científica EMEA.
10. Ibandronate. Drugdex. Micromedex, Incr. 2006.
11. Jackson GH. Renal safety of ibandronate. *Oncologist* 2005;10Suppl1:14-8.
12. Von Moos R. Bisphosphonate treatment recommendations for oncologists. *Oncologist* 2005;10Suppl1:19-24.
13. McLachlan SA et al. Safety of oral ibandronate in the treatment of bone metastases from breast cancer: long-term follow-up experience. *Clin Drug Invest* 2006; 26(1): 43-8.

EVALUACIÓN: Conclusiones finales

Nota: complimentar después de finalizar el informe de evaluación

Fecha de evaluación por la CFyT: 29.11.2006

“Decisión adoptada por la CFyT” : D. Se incluye en la GFT con recomendaciones específicas

Prevención de eventos óseos en pacientes con cáncer de mama que presenten deterioro de la función renal tras el tratamiento con otro bifosfonato. En mieloma múltiple e hipercalcemia tumoral se continuará usando pamidronato, y zoledrónico en otras indicaciones.

ANEXO
APARTADO 1 del informe modelo base

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES DE LOS AUTORES/REVISORES DE LA EVALUACIÓN

Los autores/revisores de este informe, declaran:

-No tener ningún contrato con las compañías farmacéuticas que tienen registrado el medicamento que se evalúa, ni tampoco con los laboratorios que compiten comercialmente con el mismo.

-No beneficiarse de ninguna beca o ayuda por parte de dichas compañías.

-No tener ninguna otra relación personal, comercial o profesional que pueda influir en la valoración objetiva y científica del medicamento

ANEXO
APARTADO 5.2.b del informe modelo base

Referencia del ensayo evaluado: MF 4265, publicado en dos artículos: Body et al, 2003 y Diel et al. 2004.

a-1) Análisis de validez interna del ensayo de superioridad

5.2.b Tabla 1 ESCALA DE VALIDACIÓN DE ENSAYOS CLÍNICOS DE SUPERIORIDAD (A. JADAD)	PUNTUACIÓN
¿Se describe el estudio como aleatorizado? (*)	1
¿Se describe el estudio como doble ciego? (*)	1
¿Se describen los abandonos y exclusiones del estudio? (*)	1
¿Es adecuado el método de aleatorización? (**)	0
¿Es adecuado el método de doble ciego? (**)	-1
TOTAL	2
(*) Sí= 1 / NO= 0	
(**) Sí= 1 / NO= -1	
Rango de puntuación: 0-5	
Estudio de baja calidad: Puntuación < 3	

b) Análisis de Aplicabilidad

5.2.b Tabla 3 CUESTIONARIO SOBRE LA APLICABILIDAD DE UN ENSAYO CLÍNICO	SI/NO	JUSTIFICAR
¿Considera adecuado el comparador? ¿Es el tratamiento control adecuado en nuestro medio?	No	Pamidronato y zoledrónico han mostrado eficacia en prevención de eventos óseos en pacientes con metástasis óseas.
¿Son importantes clínicamente los resultados?	Sí	La variable principal utilizada (índice de períodos sin evento) es un índice de difícil interpretación clínica. La proporción de pacientes sin eventos (variable similar a la utilizada en los estudios de otros bifosfonatos) se encuentra en el límite de la significación estadística. La media de nuevos eventos óseos por paciente sí se reduce en 1, y esto tiene relevancia clínica.
¿Considera adecuada la variable de medida utilizada?	Sí	La variable principal (índice ajustado de períodos con eventos esqueléticos) no es proporcional al número de eventos. Además, la variable es compleja y da igual peso a fracturas vertebrales que a eventos con mayor significación clínica. Una de las variables secundarias (% de pacientes sin eventos) sí es similar a la variable principal de otros ECA con bifosfonatos en la misma indicación. Otra variable relevante es la media de nuevos eventos óseos por paciente.
¿Considera adecuados los criterios de inclusión y/o exclusión de los pacientes?	Sí	Son criterios muy selectivos, aunque válidos.

¿Cree que los resultados pueden ser aplicados directamente a la práctica clínica?	Dudoso	No se compara con otros bifosfonatos, y la variable usada en otros estudios con bifosfonatos (% de pacientes sin eventos) está en el límite de la significación estadística (p=0,052). Estos resultados pueden ser interesantes según la comparación indirecta con resultados de otros bifosfonatos.
Otros sesgos o limitaciones encontradas en el estudio		En la publicación se refieren a la reducción del índice ajustado de períodos con eventos óseos como "reducción de períodos con evento por paciente y año". Sin embargo, no existe realmente equivalencia entre ambos parámetros, y esa descripción de la variable puede conducir a error.

Referencia del ensayo evaluado: MF4414 y MF4434. Analizados conjuntamente en dos publicaciones de Body et al. 2004, en Br J Cancer y Pain.

a-1) Análisis de validez interna del ensayo de superioridad

5.2.b Tabla 1 ESCALA DE VALIDACIÓN DE ENSAYOS CLÍNICOS DE SUPERIORIDAD (A. JADAD)	PUNTUACIÓN
¿Se describe el estudio como aleatorizado? (*)	1
¿Se describe el estudio como doble ciego? (*)	1
¿Se describen los abandonos y exclusiones del estudio? (*)	1
¿Es adecuado el método de aleatorización? (**)	0
¿Es adecuado el método de doble ciego? (**)	0
TOTAL	3
(*) Sí= 1 / NO= 0 (**) Sí= 1 / NO= -1 Rango de puntuación: 0-5 Estudio de baja calidad: Puntuación < 3	

b) Análisis de Aplicabilidad

5.2.b Tabla 3 CUESTIONARIO SOBRE LA APLICABILIDAD DE UN ENSAYO CLÍNICO	SI/NO	JUSTIFICAR
¿Considera adecuado el comparador? ¿Es el tratamiento control adecuado en nuestro medio?	No	En nuestro medio estamos usando pamidronato y zoledrónico, que han demostrado ya eficacia en esta indicación.
¿Son importantes clínicamente los resultados?	No	La variable con mayor relevancia clínica (proporción de pacientes sin evento) no muestra diferencias estadísticamente significativas frente a placebo.
¿Considera adecuada la variable de medida utilizada?	Sí	Aunque la variable principal es un índice de difícil interpretación clínica, una de las variables secundarias es proporción de pacientes sin evento (usada en evaluación de eficacia con zoledrónico y pamidronato).
¿Considera adecuados los criterios de inclusión y/o exclusión de los pacientes?	Sí	Criterios restrictivos pero aceptables.
¿Cree que los resultados pueden ser aplicados directamente a la práctica clínica?	No	Existen las dos alternativas mencionadas, no se hace comparación directa, y la comparación indirecta en cuanto a proporción de pacientes sin evento no alcanza significación para ibandronato.
Otros sesgos o limitaciones encontradas en el estudio		

Referencia del ensayo evaluado: Peccherstorfer 2003 (Support Care Cancer)

a-1) Análisis de validez interna del ensayo de superioridad

5.2.b Tabla 1 ESCALA DE VALIDACIÓN DE ENSAYOS CLÍNICOS DE SUPERIORIDAD (A. JADAD)	PUNTUACION
¿Se describe el estudio como aleatorizado? (*)	1
¿Se describe el estudio como doble ciego? (*)	0
¿Se describen los abandonos y exclusiones del estudio? (*)	1
¿Es adecuado el método de aleatorización? (**)	0
¿Es adecuado el método de doble ciego? (**)	-1
TOTAL	1
(*) Sí= 1 / NO= 0 (**) Sí= 1 / NO= -1 Rango de puntuación: 0-5 Estudio de baja calidad: Puntuación < 3	