



EVALUACIÓN DE MEDICAMENTOS PARA LA ELABORACIÓN DE LA LISTA COMPLEMENTARIA DE MEDICAMENTOS PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS AL PETITORIO NACIONAL UNICO DE MEDICAMENTOS ESENCIALES

I. DATOS DEL MEDICAMENTO

Medicamento : ACIDO ZOLEDRONICO 4mg INYECTABLE
(DCI/Concentración/Forma Farmacéutica)

Indicación/Condición Clínica :

- CANCER DE MAMA METASTÁSICO OSEO, CANCER DE PROSTATA METASTÁSICO OSEO Y MIELOMA MULTIPLE.

II. ANÁLISIS DE LA LITERATURA CIENTÍFICA

2.1 EFICACIA

Up ToDate. Drug information.¹ Dosificación:

- Ácido Zoledrónico en adultos:
 - En mieloma múltiple o lesiones metastásicas óseas de tumores sólidos (Zometa) Vía IV: 4 mg cada 3-4 semanas.

Nota: Los pacientes tratados por mieloma múltiple, osteoporosis y enfermedad de Paget deben recibir un suplemento de calcio con vitamina D.

Up ToDate. A Oliver Sartor and Steven J DiBease. Tratamiento de las metástasis óseas en cáncer de próstata avanzado.² Indican:

El tratamiento de metástasis ósea en hombres con cáncer de próstata es paliativo. Los objetivos del tratamiento son mejorar la supervivencia, aliviar el dolor, mejorar la movilidad y prevenir las complicaciones (por ejemplo, fracturas patológicas, compresión epidural de la médula espinal).

El ácido zoledrónico está aprobado en Estados Unidos para su uso en hombres con cáncer de próstata resistente a la castración y las metástasis óseas. El Comité Europeo de Especialidades Farmacéuticas ha aprobado ácido zoledrónico para todos los hombres con metástasis óseas por cáncer de próstata.

Recomienda: Para los hombres con cáncer de próstata resistente a la castración y metástasis óseas, se recomienda un inhibidor de los osteoclastos (denosumab o ácido zoledrónico) para reducir el riesgo de complicaciones esqueléticas de la progresión de las metástasis óseas (Grado 1A). Para la mayoría de los pacientes, sugerimos denosumab en lugar de ácido zoledrónico en base a su eficacia en un ensayo aleatorizado de gran tamaño (Grado 2A). En los pacientes en quienes el costo y/o reembolso son consideraciones importantes, el ácido zoledrónico es una alternativa adecuada.

¹ Up ToDate. Zoledronic Acid. Fecha de acceso Diciembre 2012. Disponible en http://www.uptodate.com/contents/zoledronic-acid-drug-information?source=search_result&search=ZOLENDRONIC+ACID&selectedTitle=1~150

² Up ToDate. A Oliver Sartor and Steven J DiBease. Tratamiento de las metástasis óseas en cáncer de próstata avanzado. Fecha de acceso Diciembre 2012. Disponible en http://www.uptodate.com/contents/management-of-bone-metastases-in-advanced-prostate-cancer?source=search_result&search=ZOLENDRONIC+ACID&selectedTitle=4~150



Up ToDate. Catherine Van Poznak. Utilización de inhibidores de osteoclastos en el cáncer de mama temprano.³ Indica:

La salud ósea es un componente importante del plan de supervivencia para las mujeres con cáncer de mama. El ejercicio, calcio, vitamina D, y el peso de apoyo siguen siendo la base para el mantenimiento de la integridad ósea en todos los pacientes. Ambas mujeres premenopáusicas y posmenopáusicas con cáncer de mama temprano corren el riesgo de pérdida de masa ósea inducida por el tratamiento del cáncer.

Bifosfonatos y denosumab son inhibidores potentes de la actividad de los osteoclastos, parecen prevenir la terapia relacionada con la pérdida ósea.

Up ToDate. S Vincent Raikumar. Tratamiento de las complicaciones de mieloma múltiple.⁴ Indica:

Los pacientes con mieloma múltiple a menudo desarrollan complicaciones relacionadas con su enfermedad, incluyendo la hipercalcemia, insuficiencia renal, infecciones y lesiones óseas, que requieren un tratamiento específico además de la terapia dirigida al clon maligno.

- Hipercalcemia - Los pacientes con hipercalcemia pueden ser asintomáticos o presentan anorexia, náuseas, vómitos, poliuria, polidipsia, estreñimiento, debilidad, confusión o estupor. El tratamiento de la hipercalcemia depende del nivel de calcio, la rapidez con que se desarrolla, y los síntomas del paciente. Emergente del tratamiento con hidratación, los glucocorticoides, los bifosfonatos, y / o hemodiálisis / calcitonina está indicada en pacientes sintomáticos. Típicamente el ácido zoledrónico se administra por vía intravenosa a una dosis de 4 mg durante 15 minutos, y el pamidronato se administra por vía intravenosa a una dosis de 60 a 90 mg durante al menos dos horas. La dosis de ácido zoledrónico debe reducirse en pacientes con insuficiencia renal. En los pacientes que presentan insuficiencia renal aguda y grave, pamidronato es preferible ya que la dosificación del ácido zoledrónico puede ser difícil de determinar en la situación aguda.
- Insuficiencia renal - Todos los pacientes con mieloma múltiple deben tomar medidas para minimizar el daño renal (por ejemplo, evitar nefrotoxinas como los aminoglucósidos y AINE y mantener una hidratación adecuada). Muchos medicamentos utilizados para el mieloma requiere ajuste de dosis en insuficiencia renal (por ejemplo, la lenalidomida , ácido zoledrónico).

BNF. British National Formulary 2011.⁵ Indica:

- Para la Indicación: Reducción de daño óseo en neoplasias malignas avanzadas que afectan el hueso la dosis para adultos por infusión intravenosa es 4 mg durante al menos 15 minutos cada 3-4 semanas.

³ Up ToDate. Catherine Van Poznak. Utilización de inhibidores de osteoclastos en el cáncer de mama temprano. Fecha de acceso Diciembre 2012. Disponible en http://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-use-of-osteoclast-inhibitors-in-early-breast-cancer?source=search_result&search=ZOLENDRONIC+ACID&selectedTitle=15-150

⁴Up ToDate. S Vincent Raikumar. Tratamiento de las complicaciones de mieloma múltiple. Fecha de acceso Diciembre 2012. Disponible en http://www.uptodate.com/contents/treatment-of-the-complications-of-multiple-myeloma?source=search_result&search=ZOLENDRONIC+ACID&selectedTitle=33-150

⁵ British National Formulary 2011. Zoledronic Acid. Fecha de acceso Diciembre 2011. Disponible en <http://bnfc.org/bnfc/bnfc/current/3724.htm>



- El *Consortio Escocés de Medicamentos* ha recomendado (mayo de 2003) que para la prevención de eventos esqueléticos relacionados con ácido zoledrónico (*Zometa*) es aceptado para uso restringido dentro del NHS Escocia para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama y mieloma múltiple si es prescrito por un oncólogo.

Micromedex. DRUGDEX® Evaluations.⁶ Menciona:

- Las indicaciones Aprobadas de Ácido Zoledrónico por la FDA son: Metástasis ósea (Configuración de tumor sólido), hipercalcemia de malignidad, mieloma múltiple, osteoporosis en hombres, osteoporosis como profilaxis secundaria en pacientes con fractura de cadera reciente traumatismo de bajo impacto), enfermedad de Paget, osteoporosis posmenopáusica -profilaxis.
 - Indicaciones no aprobadas por la FDA: Osteopenia, secundaria a la terapia de privación de andrógenos en pacientes con cáncer de próstata –profilaxis.
- Lugar en la terapia: El ácido zoledrónico está indicado para el tratamiento de la hipercalcemia, lesiones óseas asociadas con mieloma múltiple y metástasis óseas de tumores sólidos, la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas y enfermedad de Paget de hueso. Comparaciones directas con pamidronato en pacientes con hipercalcemia de malignidad y risedronato oral en pacientes con enfermedad de Paget han demostrado mayores tasas de respuesta y el tiempo de recaída extendida con ácido zoledrónico en ensayos clínicos.
 - Mieloma Múltiple: Un grupo de expertos de la Sociedad Estadounidense de Oncología Clínica recomienda pamidronato intravenoso o ácido zoledrónico intravenosa como una prestación de apoyo a los pacientes de mieloma múltiple. El grupo también recomienda iniciar estos agentes para los pacientes con dolor debido a la enfermedad osteolítica y como tratamiento adyuvante para pacientes que reciben terapia de radiación, analgésicos o intervención quirúrgica estabilizar fracturas o fracturas inminentes.

Ácido Zoledrónico, están aprobados por la Food and Drug Administration (FDA)⁷, y por otras Agencias Regulatorias de Alta Vigilancia Sanitaria.^{8,9}

Zoledronat/Pamidronat. Metástasis Ósea. Informe de la comisión de Farmacia Terapéutica del Instituto de Catalán de Oncología (2011).¹⁰ Indican:

- La comparación de beneficio clínico entre zoledrónico y pamidronato se debe diferenciar según la indicación:
 - En la Hipercalcemia Inducida por Tumor (HIT) zoledrónico presenta superioridad vs Pamidrónico, mientras que en la prevención de Eventos Relacionados con el Esqueleto (ERE) la eficacia entre los dos fármacos es similar respecto a las indicaciones de mama y mieloma múltiple.

⁶ Micromedex. Zoledronic Acid. Fecha de acceso Diciembre 2012. Disponible en http://www.thomsonhc.com/micromedex2/librarian/ND_T/evidencexpert/ND_PR/evidencexpert/CS/C4ADA9/ND_AppProduct/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/747F39/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.IntermediateToFullDocumentLink/docId/2086/contentSetId/31/title/ZOLEDRONIC%20ACID/servicesTitle/ZOLEDRONIC%20ACID

⁷ U.S. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research. Zoledronic Acid. Fecha de acceso Diciembre 2012. Disponible en: <http://www.fda.gov/cder/index.html>

⁸ Agencia española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Acido Zoledrónico. Fecha de acceso Diciembre 2012. Disponible en: <https://sinaem4.agemed.es/consaem/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=60743&formato=pdf&formulario=FICHAS>

⁹ Agencia Reguladora del Reino Unido (eMC-UK). Zoledronic Acid. Fecha de acceso Diciembre 2012. Disponible en: <http://www.medicines.org.uk/EMC/medicine/2275/SPC/Diprivan+1/>

¹⁰ Informe de la comisión de Farmacia Terapéutica del instituto de catalán de Oncología (2011). Zoledronat/Pamidronat. Metástasis Ósea.



- En próstata y pulmón, la situación es diferente, ya que zoledrónico ha demostrado superioridad frente placebo. Por esta razón, el zoledrónico presenta una indicación más amplia que Pamidronato.
- En relación a los perfiles de seguridad son fármacos muy similares.
- Se plantea la posibilidad de considerarlos Medicamentos Homólogos en los siguientes supuestos:

Escenario. Declaración de Medicamentos homólogos en los siguientes supuestos:

- ✓ Hipercalcemia inducida por tumor (HIT).
- ✓ Prevención de Eventos Relacionados con el Esqueleto (ERE) en mama y en mieloma cuando se administre concomitantemente con una quimioterapia > 2 horas y con la que sea estable su administración.

Fundación Instituto Catalá de Farmacología. Ácido zoledrónico (Zometa) para el tratamiento de la hipercalcemia tumoral (2002).¹¹ Indican:

Alternativas de comparación (pamidronato)

Ventajas e inconvenientes del zoledronato en comparación con el pamidronato en la HT

Eficacia (hipercalcemia)	Ventaja
Toxicidad	Similar
Conveniencia (tiempo de infusión)	Ventaja
Coste	Inconveniente

Concluyen que el ácido zoledrónico puede sustituir al pamidronato para el tratamiento de la hipercalcemia tumoral, dado que su eficacia es superior y el perfil de toxicidad similar. Globalmente, las ventajas se pueden considerar suficientes al compararlas con las diferencias de costes. Se debería plantear en el futuro la posibilidad de que el ácido zoledrónico pueda sustituir totalmente al pamidronato (en caso de que se confirme una eficacia equivalente o superior en las demás indicaciones).

2.2 SEGURIDAD

Up ToDate.¹² Drug information, Menciona:

- ❖ Las reacciones adversas significativas Ácido Zoledrónico en oncología:
 - > 10%:
 - Cardiovasculares: edema en la pierna, hipotensión.
 - Sistema nervioso central: fatiga, fiebre, dolor de cabeza, mareo, insomnio, la ansiedad, la depresión, agitación, confusión, hipoestesia.
 - Dermatológicos: alopecia, dermatitis.
 - Endocrino y metabólico: Deshidratación, hipofosfatemia, hipocalcemia, hipomagnesemia

¹¹ Fundación Instituto Catalá de Farmacología. Ácido zoledrónico (Zometa) para el tratamiento de la hipercalcemia tumoral.

¹² Up ToDate. Drug Information. Zoledronic Acid. Fecha de acceso Diciembre 2012. Disponible en http://www.uptodate.com/contents/zoledronic-acid-drug-information?source=search_result&search=ZOLEDRONIC+ACID&selectedTitle=1~150



- Gastrointestinales: náuseas, vómitos, estreñimiento, diarrea, anorexia, dolor abdominal, pérdida de peso, disminución del apetito.
- Genitourinario: Infección del tracto urinario.
- Hematológicas: anemia, neutropenia.
- Neuromuscular y esquelético: Dolor óseo, debilidad, mialgias, artralgia, dolor de espalda, parestesia, dolor del miembro, dolor esquelético, escalofríos.
- Renal: deterioro renal (8% a 17%, hasta un 40% en pacientes con creatinina basal anormal)
- Respiratorio: disnea, tos.
- 1% al 10%:
 - El dolor de pecho: Cardiovascular
 - Sistema nervioso central: Somnolencia
 - Endocrino y metabólico: hipocalcemia (5% a 10%; grados 3/4: ≤ 1%), hipermagnesemia.
 - Gastrointestinales: Dispepsia, disfagia, mucositis, estomatitis, dolor de garganta.
 - Hematológicas: La granulocitopenia, pancitopenia, trombocitopenia.
 - Renal: creatinina sérica aumentó (grados 3/4: ≤ 2%)
 - Respiratorio: derrame pleural, infección del tracto respiratorio superior.

Precauciones en Mieloma múltiple: De acuerdo con la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO) - Directrices para los bifosfonatos en el mieloma múltiple, el tratamiento con ácido zoledrónico no se recomienda para asintomático o mieloma indolente o con plasmocitoma solitario (Kyle, 2007). La National Comprehensive Cancer Network (NCCN®) Directrices de mieloma múltiple (v.1.2013) tampoco se recomienda el uso de los bifosfonatos en la etapa 1 o la enfermedad latente, a no ser parte de un ensayo clínico.

Nota: Antes de iniciar el tratamiento, realizar examen dental y odontología preventiva para los pacientes con riesgo de osteonecrosis, incluyendo todos los pacientes con cáncer.

Micromedex.¹³ Menciona que las Reacciones Adversas graves de Ácido Zoledrónico son: Necrosis aséptica de los huesos de la mandíbula, fibrilación auricular, dolor en los huesos, accidente cerebrovascular, insuficiencia renal aguda inducida por medicamentos, disnea, mialgia, creatinina sérica elevada.

2.3 COSTO/DISPONIBILIDAD

- Lista de precios publicado en el Observatorio Peruano de Precios – V2¹⁴ de:

INSTITUCION	MEDICAMENTO	PRECIO
SECTOR PÚBLICO	ÁCIDO ZOLEDRONICO 4mg Inyectable	131.24
SECTOR PÚBLICO	PAMIDRONATO DISODICO 90mg Inyectable	125.00

¹³ Micromedex. Zoledronic Acid. Fecha de acceso Diciembre 2012. Disponible en http://www.thomsonhc.com/micromedex2/librarian/ND_T/evidencexpert/ND_PR/evidencexpert/CS/C4ADA9/ND_AppProduct/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/747F39/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.IntermediateToFullDocumentLink/docId/2086/contentSetId/31/title/ZOLEDRONIC%20ACID/servicesTitle/ZOLEDRONIC%20ACID

¹⁴ Observatorio Peruano de Precio de Medicamento V2. Fecha de acceso Diciembre del 2012. Disponible en <http://observatorio.digemid.minsa.gob.pe/>



• Datos de Consumo:

Sector Público:

- Medicamentos reportadas por el ICI-SISMED:

➤ **ACIDO ZOLEDRONICO 4mg Amp.**

Consumo total año 2011 :1301 Amp.
Consumo Promedio Mensual Ajustado : 108 Amp.
Stock final año 2011 : 55 Amp.

PRECIOS

INEN Precio Adjudicado S/. 119.00 Precio Operación S/. 148.75
HOSP.MARIA AUXILIADORA Precio Adjudicado S/. 113.00 Precio Operación S/.132.00

➤ **PAMIDRONATO DISODICO 90mg inyectable**

Consumo total año 2011 :1576 Amp.
Consumo promedio mensual ajustado : 131 Amp.
Stock final año 2011 : 103 Amp.

PRECIOS

INEN Precio Adjudicado S/. 100.00 Precio Operación S/. 125.00
HOSPITAL DOS DE MAYO S/. 112.00 Precio Operación S/.140.65

MEDICAMENTOS ADQUIRIDOS EN EL 2011

ACIDO ZOLEDRONICO¹⁴

PRODUCTO	TITULAR REG SANIT	IMPORTACIONES		ADQUISICIONES	
		PAIS	UNIDADES IMPORTADAS	COMPRAS ESSALUD	COMPRAS INEN
XEDRON 4mg INY	J & M ESPECIALIDAD FARMACEUTICA SAC	ARGENTINA	900	26	
ZOMETA 4MG/5ML POLVO PARA INYECCION	NOVARTIS BIOSCIENCES PERU S.A.	ARGENTINA	1010	10	
ACIDO ZOLEDRONICO 4MG INY	PERULAB SA	ARGENTINA	7100	3700	
ZIDUVIN	LABORATORIOS AC FARMA S.A.	PERU		857	500

PAMIDRONATO DISODICO¹⁴

PRODUCTO	TITULAR REG SANIT	IMPORTACIONES		ADQUISICIONES	
		PAIS	UNIDADES IMPORTADAS	COMPRAS ESSALUD	COMPRAS INEN
ACIDO PAMIDRONICO 90 MG INY	PERULAB SA	ARGENTINA	458	290	380

2.3 REGISTROS



En el Perú, Ácido Zoledrónico 4mg Inyectable cuenta con 8 registros sanitarios vigentes y Pamidronato Disódico 90mg Inyectable tiene 6 registros sanitarios vigentes.¹⁵

Alternativa del PNUME : Pamidronato Disódico 90mg Inyectable

Considerado en la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS: Ácido Zoledrónico no está considerado en la 17^o Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud.¹⁶

III. CONCLUSIÓN

En base a la información revisada respecto al Ácido zoledrónico inyectable se considera su inclusión en la Lista Complementaria para el tratamiento de enfermedades neoplásicas al PNUME restringiendo su uso exclusivo para el tratamiento de mieloma múltiple, metástasis ósea de tumores sólidos e hipercalcemia maligna.

¹⁵ Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Sistema Integrado SI-DIGEMID Registro de Productos Farmacéuticos (Ex Perudis). Fecha de acceso Diciembre 2012

¹⁶ 17^o Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud. Fecha de acceso Diciembre 2012. Disponible en: http://whqlibdoc.who.int/hq/2011/a95053_eng.pdf