



MINISTERIO DE SALUD  
DIRECCION GENERAL DE  
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS



*"Año de la Infraestructura para la integración"*

**DIRECCION EJECUTIVA DE ACCESO Y USO DE MEDICAMENTOS**

**Área de Uso Racional de Medicamentos**

**INFORME TECNICO N°31 -2005**

**ALENDRONATO 70MG**

**I. DATOS DE LA SOLICITUD**

Institución Solicitante:	Instituto Nacional de Rehabilitación
Medicamento Solicitado:	Alendronato 70mg tabletas
Condición (es) clínica (s):	Osteoporosis
Dosificación señalada en solicitud:	
a) Adulto:	70mg/semanal
Número de casos estimados bimestre:	Enero-Febrero 2005: 96
Cantidad solicitada para un bimestre:	Enero-Febrero 2005: 768 tab

**II. EVALUACION DE LA SOLICITUD:**

Alternativas del PNME 2005:	Alendronato 10mg tab
ATC:	M05BA04 ACIDO ALENDRONICO
Grupo Terapéutico OMS:	18.Hormonas, otros tratamientos endocrinológicos
Precio de venta unitario:	El Instituto Nacional de Rehabilitación reporta un costo mensual de S/.40.00
Dosis Diaria Definida:	10mg
Fecha de búsqueda bibliográfica	03 de Noviembre del 2005



MINISTERIO DE SALUD  
DIRECCIÓN GENERAL DE  
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS



### *"Año de la Infraestructura para la integración"*

- El alendronato es un medicamento no considerado un medicamento esencial en la 14<sup>o</sup> Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud <sup>1</sup>, se encuentra dentro del Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales Vigente en la presentación de tableta oral de 10mg. <sup>2</sup>
- En el Perú se comercializa bajo la forma farmacéutica de tabletas vía oral en las presentaciones de 5,10,35 y 70mg, tiene 68 Registros Sanitarios vigentes a septiembre del presente año de acuerdo al siguiente cuadro de distribución:<sup>3</sup>

<b>Medicamento</b>			<b>Registros Sanitarios vigentes</b>
<b>a) Medicamento solicitado:</b>			
Alendronato	70mg	tableta	37 R. S.
<b>b) Medicamento en el Petitorio:</b>			
Alendronato	10mg	tableta	26 R. S.

## **FARMACOLOGIA**

- Alendronato es un bisfosfonato que inhibe la resorción ósea osteoclástica sin efecto directo sobre la formación de hueso. Su mecanismo de acción todavía no se conoce exactamente. Los estudios preclínicos han demostrado localización preferente de alendronato en sitios de resorción activa en los que inhibe la actividad de los osteoclastos (el reclutamiento o fijación de los osteoclastos no se ve afectado). Otros posibles mecanismos celulares, aún sin establecer, serían la disminución en la formación de los osteoclastos y de su ciclo de vida. Alendronato permanece activo en la superficie de resorción ósea durante varias semanas después de su administración. Posteriormente se elimina en orina o se incorpora a la matriz ósea mineralizada, en donde es farmacológicamente inactivo hasta que se produce un nuevo foco de resorción ósea. <sup>9</sup>



MINISTERIO DE SALUD  
DIRECCIÓN GENERAL DE  
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS



### *"Año de la Infraestructura para la integración"*

- La biodisponibilidad de alendronato después de su administración oral es menor del 1% y se reduce por la presencia en el estómago de comida e iones divalentes como el calcio; un aumento del pH gástrico produce un aumento en su biodisponibilidad. Tras su administración se distribuye transitoriamente por los tejidos blandos para, a continuación, redistribuirse rápidamente hacia el hueso o excretarse por orina. Alendronato tiene alta afinidad por el tejido óseo metabólicamente activo y, hasta la fecha, no hay datos evidentes de que se metabolice.<sup>10</sup>
- Alendronato permanece activo en la superficie de resorción ósea durante varias semanas después de su administración. Posteriormente se elimina en orina o se incorpora a la matriz ósea mineralizada, en donde es farmacológicamente inactivo hasta que se produce un nuevo foco de resorción ósea.<sup>17</sup>
- 

### **SEGURIDAD**

- Un estudio clínico randomizado evaluó la seguridad y tolerabilidad del alendronato de 70mg en el tracto gastrointestinal; incluyeron 270 sujetos, los cuales fueron asignados al grupo de alendronato y placebo y encuentran que los niveles de erosión gástrica es similar en ambos grupos, concluyen que el alendronato de 70mg no se asocia a un aumento de lesiones del tracto gastrointestinal superior en comparación a placebo.<sup>11</sup>
- El alendronato es un medicamento considerado por la FDA como un medicamento de categoría C, estudios en animales muestran que tiene efectos teratogénicos en el feto.<sup>9</sup>
- Un estudio clínico aleatorizado, ciego los efectos adversos gastrointestinales se presentaron en un 23.5%, 23.8% y 22.4% de las pacientes en los grupos de tratamiento de una vez al día (10mg), dos veces a la semana (35mg) y una vez a la semana respectivamente. La incidencia de fracturas clínicas, recogidas dentro de la categoría de efectos adversos, fue similar en los grupos de comparación: 4.9%, 1.9% y 4.8% para los grupos de administración diaria, 2 veces a la semana y semanal.<sup>15</sup>

### **INDICACIONES<sup>9,12</sup>**

- Prevención osteoporosis postmenopáusica: dosis recomendada 35 mg una vez por semana
- Tratamiento de osteoporosis postmenopáusica: dosis recomendada 10 mg/día o 70mg una vez por semana. El tratamiento puede durar hasta 7 años.



MINISTERIO DE SALUD  
DIRECCIÓN GENERAL DE  
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS



### *"Año de la Infraestructura para la integración"*

- Tratamiento de osteoporosis en varones: dosis recomendada 10 mg una vez al día.
- Tratamiento de osteoporosis inducida por glucocorticoides en hombres y mujeres: dosis recomendada 5 mg una vez al día. En mujeres post menopáusicas: 10 mg una vez al día
- Tratamiento de la Enfermedad de Paget en hombres y mujeres: 40mg una vez al día por 6 meses.

### **EFICACIA CLINICA**

- Alendronato administrado en pauta de dosificación de 10 mg diarios ha demostrado en ensayos clínicos aleatorizados bien diseñados reducir la incidencia de fracturas osteoporóticas, incluidas las de cadera. En general, este régimen de administración se ha tolerado bien aunque en determinados ECA a gran escala, la incidencia de efectos adversos esofágicos ha sido ligeramente superior con la administración diaria de 10mg de alendronato que con placebo. <sup>13,14</sup>
- Un estudio clínico aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, controlado, de un año de duración, en el que participaron 1.258 mujeres postmenopáusicas con DMO baja en columna lumbar y/o cuello femoral o un antecedente de fractura osteoporótica vertebral o de cadera en el que se comparaba la administración de Alendronato 70 mg una vez a la semana y de Alendronato 35 mg dos veces a la semana en relación con Alendronato 10 mg diarios. El objetivo primario de eficacia fue la comparación del aumento de densidad mineral ósea (DMO) lumbar. Alendronato 70 mg administrado semanalmente mostró cumplir los criterios de equivalencia clínica previamente definidos (IC del 90% de las diferencias observadas debe estar dentro de los límites de equivalencia de  $\pm 1,5\%$ ). Los objetivos secundarios de eficacia incluyeron cambios en la DMO en cadera y cuerpo total, y proporción de recambio óseo, evaluado por medio de marcadores bioquímicos de resorción ósea (N-telopéptido urinario) y formación ósea (fosfatasa alcalina sérica). Los incrementos en la DMO en cadera y cuerpo total fueron similares para los 3 esquemas de dosificación. En el estudio no se plantearon criterios de equivalencia terapéutica para los objetivos secundarios. <sup>15</sup>
- No se han encontrado estudios clínicos aleatorizados que demuestren efectividad de alendronato 70mg una vez a la semana en otros tipos de osteoporosis.
- Un estudio clínico comparó la adherencia al tratamiento entre bifosfonatos de administración diaria y semanal y encontraron que la adherencia en el grupo de alendronato semanal era de 52% y en el grupo de alendronato de administración diaria 35%. Concluyen que la adherencia al tratamiento es



MINISTERIO DE SALUD  
DIRECCIÓN GENERAL DE  
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS



### *"Año de la Infraestructura para la integración"*

mayor en el grupo de alendronato semanal, aunque estos niveles de adherencia al tratamiento aun no son suficientes. Sin embargo la metodología en este estudio no fue ciega. <sup>18</sup>

## **COSTO**

- Entre otras consideraciones para la adquisición, prescripción de hormona de crecimiento recombinante se tiene que:
  - Coste Tratamiento/día y Coste tratamiento completo en pacientes adultos:
    - La dosificación de alendronato para el tratamiento de osteoporosis post menopáusica es de 10mg/día o 70mg/semanal.
    - En la presentación de 10mg el costo por tableta es de S/. 0.20 lo que haría un costo semanal de S/ 1.40.<sup>1</sup>
    - En la presentación de 70mg el costo por tableta varía de S/.2.0 a S/.5.5, lo que haría un costo semanal de S/.2.0 y S/5.5.<sup>2</sup>
    - La diferencia de costo mensual entre ambas presentaciones sería de S/2.4- S/. 16.4 por paciente.
  - Estimación del número de pacientes año candidatos al tratamiento en la institución solicitante: 96
  - Coste estimado anual: Aproximadamente S/. 118.8 a S/.297 por paciente y S/.135,000-S/.342,144 en total.

## **III. CONCLUSIONES**

- A. Alendronato es un medicamento que se encuentra considerado en el Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales vigente, en la presentación de 10mg con 26 R.S. La presentación de 70mg no se encuentra considerado dentro del Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales y cuenta con 37 R.S.
- B. Alendronato de 10mg administrado en régimen de dosificación diario ha demostrado en estudios clínicos aleatorizados bien diseñados reducir la

<sup>1</sup> Lista de precios ESSALUD 2005<sup>16</sup>

<sup>2</sup> Sistema Electrónico de Adquisiciones y Contrataciones del Estado SEACE.. Hospital de Chancay. Convocatoria ADP.3-2005/H.CH.Y.SBS. Instituto Nacional de Rehabilitación. Convocatoria AMC.23-2005/INR <sup>16</sup>



MINISTERIO DE SALUD  
DIRECCIÓN GENERAL DE  
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS



### *"Año de la Infraestructura para la integración"*

incidencia de fracturas osteoporóticas, incluidas las de cadera. En general, este régimen de administración se ha tolerado bien aunque en determinados estudios a gran escala, la incidencia de efectos adversos esofágicos ha sido ligeramente superior con la administración.

- C. Alendronato en su régimen de dosificación diaria ha demostrado ser eficaz en diversos tipos de osteoporosis y en la enfermedad de Pager.
- D. Alendronato administrado en régimen de dosificación de 70 mg una vez a la semana es un bisfosfonato que está indicado únicamente en el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica.
- E. Alendronato de 70mg administrado en un régimen de dosificación semanal tiene igual eficacia para la prevención de fracturas de cadera en mujeres postmenopáusicas que alendronato de 10mg de dosificación diaria. Asimismo ambos regímenes tienen igual perfil de seguridad.
- F. La adherencia al tratamiento con alendronato parecería ser mejor con el régimen de administración semanal que la administración diaria, sin embargo harían falta más estudios para llegar a una conclusión definitiva.
  - Por las razones descritas anteriormente, la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas, considera que la adquisición efectuada de **Alendronato de 70mg, tabletas**, autorizada por el Comité Farmacológico del Instituto Nacional de Rehabilitación no se encuentra justificada para el tratamiento de osteoporosis

#### **IV. BIBLIOGRAFIA:**

1. World Health Organization 2005. WHO Essential Drug List N° 14.
2. Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales 2005.
3. Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Base de Datos de Registro Sanitario del Perú. PERUDIS.
4. USP DI 2005- Thompson MICROMEDEX(R) Healthcare Series Vol. 124 expires 8/2005
5. Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Base de Precios de proveedores SISMED-DEAUM.
6. Ministerio de Salud del Perú. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Base de Precios – Area de Acceso. Octubre 2005.
7. WHO collaborating Centre for Drug Statistic Methodology. Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) and Defined Daily Dose (DDD) index 2005. Con acceso en <http://www.whocc.no/atcddd/>.
8. Carpenter D, Kelly W, Barrow A. Pharmacist's Drug Handbook. Springhouse Corporation. 2001.
9. Drugdex Evaluations. Alendronate. Micromedex. Accesado Octubre 2005.
10. Rackoff P, Sebba A. Optimizing administration of biphosphonates in women with postmenopausal Osteoporosis.



MINISTERIO DE SALUD  
DIRECCION GENERAL DE  
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS



*"Año de la Infraestructura para la integración"*

11. Lanza F, Sabha B, Schwartz H, Winograd S, et al. The upper GI safety and tolerability of oral alendronate at a dose of 70 milligrams once weekly: A placebo-controlled endoscopic study. *Am J Gastroent* 2002;97(1):58-64.
12. Harris: Kelley's Textbook of Rheumatology, 7th ed. 2005 Saunders.
13. Papapoulos SE, Quandt SA, Liberman UA, Hochberg MC, Thompson DE. Meta-analysis of the efficacy of alendronate for the prevention of hip fractures in postmenopausal women. *Osteoporos Int*. 2005 May;16(5):468-74.
14. Osteoporosis Methodology Group and The Osteoporosis Research Advisory Group. Meta-analysis of the efficacy of alendronate for the prevention of hip fractures in postmenopausal women. *Endocr Rev*. 2002 Aug;23(4):508-16
15. Schnitzer T, Bone HG, Crepaldi G, Adami S, McClung M, Kiel D et al. Therapeutic equivalence of alendronate 70 mg once weekly and alendronate 10 mg daily in the treatment of osteoporosis. *Aging Clin Exp Res* 2000;12(1):1-12.
16. Sistema Electrónico de Adquisiciones y Contrataciones del Estado. SEACE. Accesado 18 de Noviembre 2005 en <http://www.consucode.gob.pe>.
17. Paula J. Rackoff<sup>1,2</sup> and Anthony Sebba. Optimizing Administration of Bisphosphonates in Women with Postmenopausal Osteoporosis. *Treat Endocrinol* 2005; 4 (4): 245-251.
18. FJA Penning-van Beest<sup>1</sup>, WG Goettsch, JA Erkens<sup>1</sup>, RMC Herings. Persistence with bisphosphonate therapy and the impact of dosing frequency in patients with post-menopausal osteoporosis. *Osteologie* 2005;14 (Suppl. 1):S41-2.

Lima 30 de noviembre del 2005



MINISTERIO DE SALUD  
DIRECCION GENERAL DE  
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS



*"Año de la Infraestructura para la integración"*

**SVL/SRR/srr**