PERÚ | Ministerio de Trabajo y Promoción del Empleo | Seguro Social de Salud EsSalud

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN – IETSI

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N° 016-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018

EFICACIA Y SEGURIDAD DE ÁCIDO ZOLEDRÓNICO PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE OSTEOPOROSIS CON CONTRAINDICACIÓN A USO DE BIFOSFONATOS ORALES POR COMPROMISO ESOFÁGICO

SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Y OTRAS TECNOLOGÍAS SANITARIAS-SDEPFYOTS
DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS-DETS
INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN-IETSI
SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD

Mayo, 2018

EsSalud

IETSI
INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN

EQUIPO REDACTOR:

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga - Gerente de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI - ESSALUD.

2. Maribel Marilú Castro Reyes - Sub Gerente de la Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías - IETSI - ESSALUD.

3. Verónica Victoria Peralta Aguilar – Directora de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias – IETSI - ESSALUD

4. Paola Andrea Rivera Ramirez - Equipo Técnico Evaluador, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías - IETSI – ESSALUD

5. Manuel Ugarte Gil – Médico reumatólogo, Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen

6. María Cecilia Cabrera Cabrejos – Médica gastroenteróloga, Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen

CONFLICTO DE INTERÉS

Los miembros del equipo redactor declararon no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al producto farmacéutico evaluado.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud - EsSalud

CITACIÓN

IETSI - EsSalud. Eficacia y seguridad de ácido zoledrónico para el tratamiento de pacientes con diagnóstico de osteoporosis con contraindicación a uso de bifosfonatos orales por compromiso esofágico. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 016—SDEPFYOTS-DETS IETSI-2018. Lima, Perú. 2018

LISTA DE ABREVIATURAS

CADTH	Agencia Canadiense de Drogas y Tecnologías de Salud
DE	Desviación estándar
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Perú
DMO	Densidad mineral ósea
DXA	Absorciometría de rayos X de doble energía o Densitometría ósea
EAs	Eventos Adversos
ECA	Ensayo Clínico Aleatorizado
EMA	Agencia Europea de Medicamentos
ETS	Evaluación de Tecnología Sanitaria
FDA	Agencia Reguladora de Medicamentos de Estados Unidos
GPC	Guía de Práctica Clínica
HR	*Hazard ratio* o relación de riesgo instantáneo
IC 95%	Intervalo de confianza del 95%
IETSI	Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación
ITT	Intención de tratar
mITT	Intención de tratar modificada
NICE	Instituto Nacional de Salud y Cuidados de Excelencia del Reino Unido
NOGG	Grupo Nacional de Lineamientos sobre la Osteoporosis
OMS	Organización Mundial de la Salud
RACGP	Colegio Real Australiano de Médicos Generales
RR	Riesgo relativo
RS	Revisión sistemática
SMC	Consorcio Médico Escocés

CONTENIDO

I.RESUMEN EJECUTIVO **5**
II.INTRODUCCIÓN **8**
A. ANTECEDENTES 8
B. ASPECTOS GENERALES 9
C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS 10
III.METODOLOGÍA **13**
A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA 13
B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA 13
C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD 14
D. EVALUACIÓN DE LA CALIDAD METODOLÓGICA 15
IV.RESULTADOS **16**
A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA 17
B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA 19
i. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA 19
ii. EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS 21
iii. REVISIONES SISTEMÁTICAS Y METAANÁLISIS 22
iv. ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS 23
V.DISCUSIÓN **34**
VI.CONCLUSIONES **38**
VII.RECOMENDACIONES **40**
VIII.REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS **41**
IX.ANEXOS **46**

I. RESUMEN EJECUTIVO

- El presente dictamen preliminar expone la evaluación de tecnología sanitaria de la eficacia y seguridad de ácido zoledrónico, con respecto a la mejor terapia de soporte o placebo, en pacientes con diagnóstico de osteoporosis y contraindicación a uso de bifosfonatos orales por compromiso esofágico.

- La evidencia científica disponible a abril del 2018 incluye dos guías de práctica clínica (GPCs) realizadas por el Grupo Nacional de Lineamientos sobre la Osteoporosis (NOGG, por sus siglas en inglés) y el Colegio Real Australiano de Médicos Generales (RACGP, por sus siglas en inglés); una evaluación de tecnología sanitaria (ETS) elaborada por el Instituto Nacional de Salud y Cuidados de Excelencia (NICE, por sus siglas en inglés) del Reino Unido; un meta-análisis de ensayos clínicos aleatorizados (ECAs) (Lie et al. 2015); y tres ECAs, doble ciego, controlados por placebo, de fase III (Black et al. 2007; Lyles et al. 2007; Boonen et al. 2012).

- Con respecto a las GPCs, tanto NOGG como RACGP, recomiendan el uso de ácido zoledrónico en el tratamiento de la osteoporosis en pacientes con riesgo elevado de fracturas y contraindicación al uso de bifosfonatos orales. Estas recomendaciones se basan en los tres ECAs incluidos en el presente dictamen.

- Con respecto a la ETS, NICE recomienda el uso de ácido zoledrónico como opción de tratamiento de la osteoporosis en pacientes adultos con riesgo elevado de fracturas y contraindicación al uso de bifosfonatos orales, como es el caso de la población de interés de nuestra pregunta PICO. Esta recomendación también se basa en los tres ECAs incluidos en el presente dictamen. Si bien, NICE catalogó al ácido zoledrónico como una intervención costo-efectiva en nuestra población de interés, no fue posible extrapolar dichos resultados a nuestro contexto local.

- El meta-análisis con los tres ECAs realizados por Liu et al. incluidos en el presente dictamen. Los resultados mostraron que el ácido zoledrónico reducía significativamente la incidencia de fracturas vertebrales (RR 0.24, IC 95% 0.15 a 0.40, p<0.001), no vertebrales (RR 0.76, IC 95% 0.67 a 0.86, p<0.001) y de cadera (RR 0.73, IC 95% 0.63 a 0.84, p=0.001), con respecto al placebo, en pacientes con osteoporosis con un periodo de seguimiento de 2 a 5 años.

- El estudio de Black et al. mostraron un beneficio clínico de ácido zoledrónico sobre la reducción del riesgo de fractura vertebral (3.3% versus 10.9%, RR

0.30, IC 95% 0.24 a 0.38, p<0.001) y de fractura de cadera (1.4% versus 2.5%, HR 0.59, IC 95% 0.42 a 0.83, p=0.002) a los 36 meses de seguimiento, en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis de 65 a 89 años.

- Lyles et al. mostraron que el ácido zoledrónico reducía la ocurrencia de nuevas fracturas clínicas (8.6% versus 13.9%, HR 0.65, IC 95% 0.50 a 0.84, p=0.001) y mejoraba la sobrevida (9.6% versus 13.3%, HR 0.72, IC 95%, 0.56 a 0.93, p=0.01) después de una media de seguimiento de 1.9 años, en mujeres y hombres mayores de 50 años con reparación quirúrgica reciente de una fractura de cadera.

- Boonen et al. mostraron una reducción en la ocurrencia de nuevas fracturas vertebrales en los pacientes tratados con ácido zoledrónico respecto a los tratados con placebo (1.6% versus 4.9%, RR 0.33, IC 95% 0.16 a 0.70, p=0.002) a los 24 meses de seguimiento, en hombres con osteoporosis de 50 a 85 años.

- Con respecto a la seguridad de ácido zoledrónico, los eventos adversos (EAs) reportados con más frecuencia en los tres ECAs fueron las reacciones a los pocos días de haber recibido una dosis, incluyendo pirexia, mialgia, síntomas parecidos a los de la influenza, cefalea, y artralgia. La tasa de EAs serios y la tasa de discontinuación debido a EAs no difirieron significativamente en comparación al placebo. Ningún estudio evaluó el efecto de ácido zoledrónico sobre la calidad de vida.

- En general, la calidad metodológica de los ECAs previamente descritos fue considerada como alta. No se identificaron estudios en pacientes con osteoporosis secundaria, como la osteoporosis inducida por el uso de glucocorticoides, que evaluará el efecto de ácido zoledrónico sobre los desenlaces de relevancia clínica incluidos en la pregunta PICO del presente dictamen.

- Así, la evidencia científica de alta calidad metodológica disponible a la actualidad muestra consistencia sobre el beneficio clínico otorgado por el uso de ácido zoledrónico 5 mg administrado intravenosamente una vez al año en la prevención de nuevas fracturas en mujeres postmenopáusicas y hombres mayores de 50 años.

- Por lo expuesto el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) aprueba el uso de ácido zoledrónico para el tratamiento

de los pacientes con diagnóstico de osteoporosis con contraindicación a uso de bifosfonatos orales por compromiso esofágico, según lo establecido en el Anexo 1. La vigencia del presente dictamen preliminar es de dos años.

II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

El presente dictamen expone la evaluación de la eficacia y seguridad de ácido zoledrónico en pacientes con diagnóstico de osteoporosis y contraindicación a uso de bifosfonatos orales por compromiso esofágico. Así, la médica reumatóloga Mariela Medina Chinchón del servicio de Reumatología del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, siguiendo a **Directiva 003-IETSI-ESSALUD-2016,** envía al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI la solicitud de uso fuera del petitorio del producto farmacéutico ácido zoledrónico según la siguiente pregunta PICO inicial:

Tabla 1. Pregunta PICO inicial propuesta por el Comité Farmacoterapéutico del Hospital Guillermo Almenara Irigoyen

P	Paciente mujer de 77 años con diagnóstico de osteoporosis postmenopáusica, no tributaria de tratamiento con bifosfonatos vía oral por compromiso esofágico y gástrico
I	Ácido zoledrónico 5 mg EV cada 12 meses
C	No hay comparador disponible aprobado en EsSalud
O	Incrementar la densidad mineral ósea evaluada por una densitometría ósea anual Evitar fracturas vertebrales y no vertebrales por fragilidad Evitar postración y muerte prematura Disminuir el riesgo de mayor lesión de compromiso gastrointestinal

Con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO, se llevaron a cabo reuniones técnicas con representantes del equipo evaluador del IETSI. Las reuniones sostenidas ayudaron a optimizar la formulación de la pregunta, estableciéndose como pregunta PICO final la siguiente:

Tabla 2. Pregunta PICO consensuada con especialistas.

P	Paciente con diagnóstico de osteoporosis con contraindicación de tratamiento con bifosfonatos vía oral por compromiso esofágico
I	Ácido zoledrónico 5 mg EV cada 12 meses
C	Mejor terapia de soporte o placebo

O	Reducción de la ocurrencia de nuevas fracturas vertebrales y no vertebrales Mortalidad Eventos adversos Calidad de vida

B. ASPECTOS GENERALES

La osteoporosis es un desorden esquelético progresivo. Se caracteriza por una disminución de la masa ósea y el deterioro de la estructura del tejido óseo que conduce a un aumento de la fragilidad ósea y riesgo de fractura. Las consecuencias de sufrir una fractura pueden ser graves e incluyen un mayor riesgo de fracturas posteriores, hospitalización o internación, disminución de la calidad de vida y mortalidad prematura, generando una carga económica importante para los sistemas de salud (National Institute for Health and Care Excellence 2017).

Los principales mecanismos que provocan la osteoporosis son la falta de masa ósea suficiente durante el proceso de crecimiento, la reabsorción excesiva de hueso mediada por los osteoclastos y la formación inadecuada de hueso nuevo por los osteoblastos durante el proceso continuo de renovación ósea (Raisz 2005). Dentro de los factores de riesgo claves y mejores predictores de fractura relacionada a la osteoporosis se encuentran: la densidad mineral ósea (DMO) disminuida, la historia de fracturas por fragilidad, la edad avanzada y la historia familiar de osteoporosis (National Institute for Health and Care Excellence 2017).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) la define como la DMO por debajo de 2.5 desviaciones estándar (DE) del promedio del adulto joven, medida por absorciometría de rayos X de doble energía (DXA) (Kanis 2007). La osteoporosis primaria puede ocurrir tanto en hombres como en mujeres, pero es más común en las mujeres después de la menopausia, también llamada "osteoporosis posmenopáusica". Por el contrario, la osteoporosis secundaria puede ocurrir en cualquier persona como resultado del uso de medicamentos, específicamente glucocorticoides, o en presencia de trastornos hormonales particulares u otras enfermedades crónicas (NIH consensus statements 2001).

La osteoporosis afecta a más de 200 millones de personas en todo el mundo (Kanis 2007). La OMS estima que un 10% de las mujeres mayores de 60 años, un 20% en mayores de 70 años y un 40% en mayores de 80 años tienen osteoporosis a nivel mundial (Christenson et al. 2012). Aunque esta enfermedad es más común en mujeres que en hombres, la tasa

de mortalidad asociada a las fracturas de cadera, así como las fracturas vertebrales y otras fracturas mayores, es mayor en hombres que en mujeres (Haentjens et al. 2010).

En el contexto del Seguro Social del Perú (EsSalud), en el 2017 se atendieron 249,101 casos de osteoporosis, 221,842 en mujeres (89.1%) y 27,259 en hombres (10.9%), de los cuales sólo el 1.5% se presentó con fractura patológica (Datos de la Oficina de Inteligencia Sanitaria de EsSalud).

La osteoporosis puede ser asintomática, sin embargo, las manifestaciones clínicas como consecuencia de las fracturas pueden provocar dolor crónico (a largo plazo) e incapacidad, e incluso la muerte. Debido a ello, el principal objetivo del tratamiento de la osteoporosis es evitar la ocurrencia de nuevas fracturas. En líneas generales, el tratamiento incluye la práctica de ejercicio físico y el uso de medicamentos que contribuyan al mantenimiento o aumento de la masa ósea. Los principales medicamentos que se utilizan son el calcio, la vitamina D, bifosfonatos, ranelato de estroncio, raloxifeno, teriparatida, denosumab, calcitonina y tratamiento hormonal con estrógenos. Los bifosfonatos constituyen el grupo de medicamentos más empleado, dentro del cual se encuentra el bifosfonato oral, ácido alendrónico, y el bifosfonato inyectable, ácido zoledrónico (The Royal Australian College of General Practitioners and Osteoporosis Australia. 2017).

En la actualidad, EsSalud cuenta con ácido alendrónico, adicional al calcio y la vitamina D, para el tratamiento farmacológico de primera línea de la osteoporosis. Sin embargo, existe una fracción de pacientes no tributarios de tratamiento con bifosfonatos orales por compromiso esofágico, en quienes los especialistas consideran pertinente el uso de alternativas de vía parenteral. En este sentido, el objetivo de la presente evaluación de tecnología sanitaria fue evaluar la eficacia y seguridad de ácido zoledrónico, con respecto a la mejor terapia de soporte o placebo, en pacientes con diagnóstico de osteoporosis con contraindicación a uso de bifosfonatos orales por compromiso esofágico.

C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS

El ácido zoledrónico (Reclast®, Aclasta®) es un bifosfonato nitrogenado que inhibe la acción de los osteoclastos, que son las células del organismo responsables de la degradación del tejido óseo (resorción ósea). La absorción del fármaco por parte de los osteoclastos, genera la inhibición de la enzima farnesil pirofosfato sintetasa, necesaria para la actividad biológica de éstas células (European Medicines Agency 2017).

El ácido zoledrónico está aprobado por la agencia reguladora de medicamentos de Estados Unidos, *Food and Drug Administration* (FDA) y por la agencia europea de medicamentos,

European Medicines Agency (EMA) para el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica, osteoporosis en hombres y osteoporosis inducida por glucocorticoides. Específicamente, la EMA lo indica en pacientes adultos con riesgo elevado de fractura. La dosis recomendada es una perfusión intravenosa única de 5 mg administrada una vez al año (U.S. Food and Drug Administration 2018; European Medicines Agency 2018).

El uso de ácido zoledrónico está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquier bifosfonato, en pacientes con hipocalcemia o insuficiencia renal grave con un aclaramiento de creatinina < 35ml/min, y durante la gestación y la lactancia (European Medicines Agency 2017).

En Perú, este fármaco está aprobado por la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Perú (DIGEMID) para su comercialización bajo las siguientes presentaciones:

Tabla 3. Registro Sanitario del producto ácido zoledrónico 5mg (DIGEMID - MINSA 2018)

Registro Sanitario	Nombre	Forma farmacéutica	Titular	Fecha de vencimiento
EE04449	Ácido zoledrónico 5 mg/100 ml	Solución para perfusión	J&M Especialidad Farmacéutica S.A.C	29/10/2021
EE05550	Aclasta 5 mg/100ml	Solución para perfusión	Novartis Biosciences Perú S.A.	22/12/2022
EE04058	Aclasta 5 mg/100ml	Solución para perfusión	Novartis Biosciences Perú S.A.	01/09/2021
EE01650	Aclasta 5 mg/100ml	Solución para perfusión	Novartis Biosciences Perú S.A.	05/12/2020
EN00437	Ziduvin 5mg/100ml	Solución inyectable para infusión	Laboratorios AC Farma S.A.	30/10/2019
EE04127	Zoledron 5mg/100ml	Solución inyectable	Perulab S.A	15/09/2021
EE05032	Zoledron 5mg/100ml	Solución inyectable	Perulab S.A	16/06/2022
EN04042	Zolonex 5mg/100ml	Solución inyectable	Distribuidora Droguería Sagitario S.R.L.	27/07/2021

Costo del medicamento

El costo de adquisición de ácido zoledrónico es de aproximadamente S/. 1,110.59 (Zoledron, Ziduvin, Zolonex) por ampolla de 5mg/100 ml (Observatorio de precios de DIGEMID) Considerando el precio de adquisición por unidad y la dosis indicada en la etiqueta aprobada por la FDA (5mg una vez al año); el costo del tratamiento anual sería de aproximadamente S/. 1,110.59 por paciente.

Tomando en cuenta que el número de pacientes tributarios a recibir ácido alendrónico en EsSalud para el año 2017 fue de aproximadamente 38,956 casos (según datos del SAP - EsSalud), de los cuales aproximadamente el 1% corresponde a pacientes con contraindicación a bifosfonatos orales por compromiso esofágico (en base a la data del servicio de reumatología de la red asistencial Rebagliati), se tiene que la potencial población candidata a recibir ácido zoledrónico 5mg/100ml vía intravenosa sería de aproximadamente **390 pacientes** por año.

III. METODOLOGÍA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se realizó una búsqueda sistemática de literatura con el objetivo de identificar evidencia sobre la eficacia y seguridad de ácido zoledrónico, con respecto a la mejor terapia de soporte o placebo, en pacientes con diagnóstico de osteoporosis y contraindicación a uso de bifosfonatos orales por compromiso esofágico. Se utilizó las bases de datos *The Cochrane Library*, Medline y el metabuscador TRIP Database, priorizándose evidencia proveniente de revisiones sistemáticas o meta-análisis de ensayos clínicos controlados aleatorizados.

Asimismo, se realizó una búsqueda dentro de bases de datos pertenecientes a grupos que realizan evaluación de tecnologías sanitarias y guías de práctica clínica, incluyendo *Scottish Medicines Consortium* (SMC), *The National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), *The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) y páginas web de organizaciones reumatológicas elaboradoras de guías. Se hizo una búsqueda adicional en la página web de www.clinicaltrials.gov, para poder identificar ensayos clínicos en curso o que no hayan sido publicados.

La búsqueda sistemática se basó en una metodología escalonada, la cual consistió en la búsqueda inicial de estudios secundarios (tipo revisiones sistemáticas de ensayos clínicos) que respondan a la pregunta PICO, seguido de la búsqueda de estudios primarios (tipo ensayos clínicos controlados aleatorizados).

B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Para la búsqueda en las bases de datos consultadas se utilizaron los siguientes términos:

- Zoledronic acid
- Zoledronate
- Aclasta
- Bisphosphonates
- Osteoporosis [Mesh[1]]

[1] Encabezados de Temas Médicos (en inglés, MeSH es el acrónimo de *Medical Subject Headings*)

C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

Inicialmente, la búsqueda bibliográfica se limitó a guías de práctica clínica (GPC), evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) y revisiones sistemáticas (RS) o meta-análisis de ensayos clínicos aleatorizados (ECAs) controlados que hayan evaluado la pregunta PICO de interés del presente dictamen. Debido a que no se encontraron RS ni ECAS que respondieran directamente a la pregunta PICO, la búsqueda bibliográfica se amplió a:

- Meta-análisis de ECAs o ECAs que hayan evaluado la eficacia y seguridad de ácido zoledrónico, con respecto a la mejor terapia de soporte o placebo, en pacientes con diagnóstico de osteoporosis (Evidencia indirecta, ver tabla 4).

Tabla 4. Pregunta PICO para evidencia indirecta:

	Evidencia directa	**Evidencia indirecta**
P	Paciente con diagnóstico de osteoporosis con contraindicación de tratamiento con bifosfonatos vía oral por compromiso esofágico	Paciente con diagnóstico de osteoporosis
I	Ácido zoledrónico 5 mg EV cada 12 meses	Ácido zoledrónico 5 mg EV cada 12 meses
C	Mejor terapia de soporte o placebo	Mejor terapia de soporte o placebo
O	• Reducción de la ocurrencia de nuevas fracturas vertebrales y no vertebrales • Mortalidad • Eventos adversos • Calidad de vida	• Reducción de la ocurrencia de nuevas fracturas vertebrales y no vertebrales • Mortalidad • Eventos adversos • Calidad de vida

Se excluyeron los ECAs cuyos desenlaces primarios de eficacia no fueran la ocurrencia de nuevas fracturas vertebrales o no vertebrales. La selección de los estudios fue llevada a cabo en dos fases. La primera fase consistió en la revisión de los títulos o los resúmenes y fue realizada por dos evaluadores. Esta fase permitió preseleccionar los estudios a incluir y/o los que requerían más información para decidir. En la segunda fase se aplicó de nuevo los criterios de elegibilidad empleando el texto completo de los estudios que fueron pre-seleccionados (Figura 1).

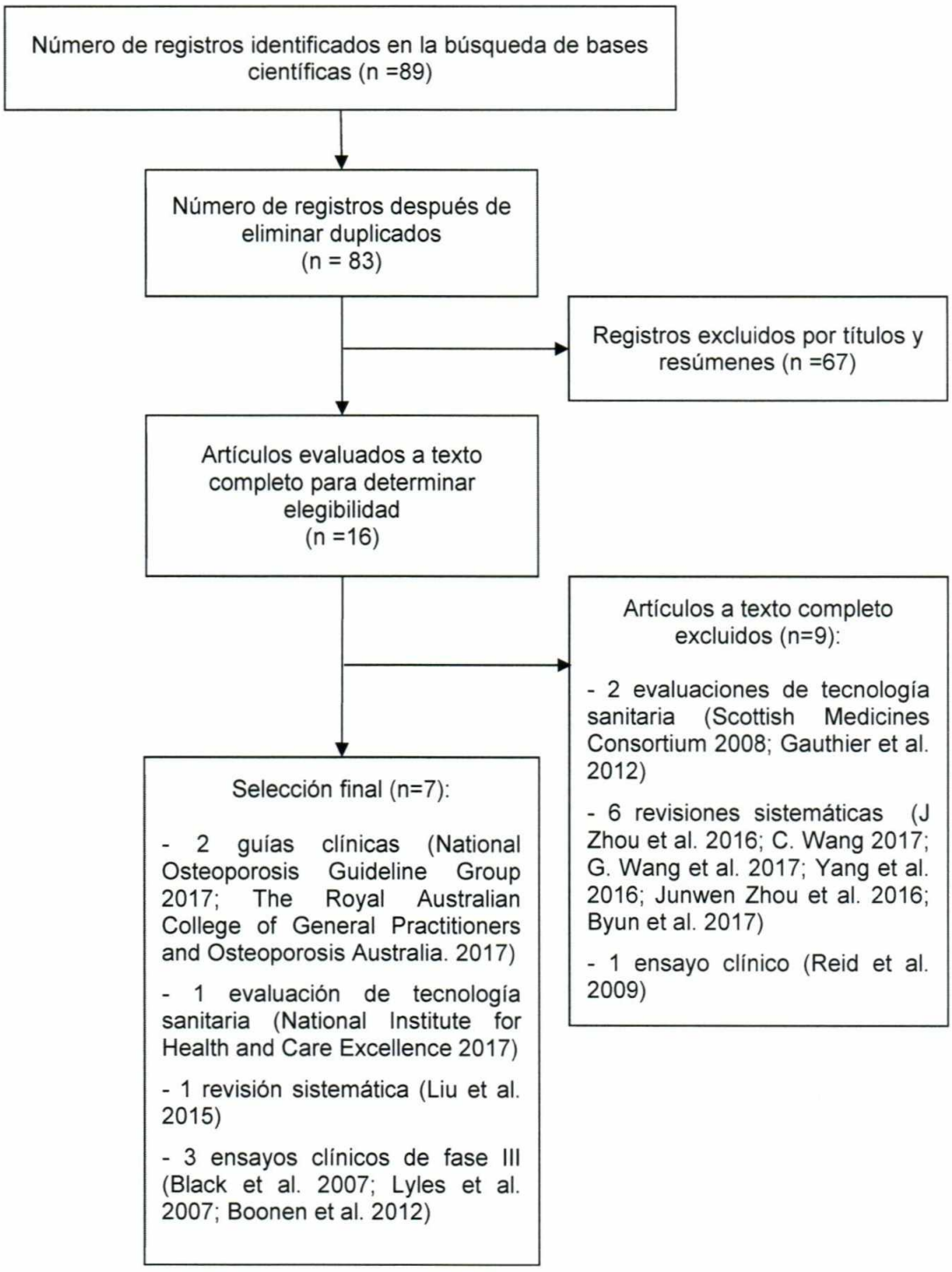
Con respecto a las GPCs, se priorizaron las guías de "novo" más actualizadas (últimos dos años) que incluyeran la gradación de las recomendaciones brindadas y el nivel de evidencia en las que se basaron sus recomendaciones. Con respecto a las ETS, se seleccionaron aquellas publicadas en los últimos cinco años.

D. EVALUACIÓN DE LA CALIDAD METODOLÓGICA

La evaluación de la calidad de los estudios fue llevada a cabo por un solo evaluador. La calidad metodológica de las RS fue evaluada mediante el instrumento AMSTAR (http://amstar.ca/Amstar_Checklist.php) (Shea et al. 2007). Para los ECAs se utilizó la herramienta de evaluación del sesgo de la Colaboración Cochrane (Higgins and Sterne 2011) que consta de seis dominios: la generación de la secuencia, la ocultación adecuada de la secuencia, el cegamiento, los datos de desenlace incompletos, la notificación selectiva de los resultados y otras posibles fuentes de sesgo.

IV. RESULTADOS

Figura 1. Flujograma de selección de bibliografía encontrada



A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

Se realizó una búsqueda de la literatura sobre la eficacia y seguridad de ácido zoledrónico, con respecto a la mejor terapia de soporte o placebo, en pacientes con diagnóstico de osteoporosis y contraindicación a uso de bifosfonatos orales por compromiso esofágico. Dado que no se encontraron estudios que respondieran directamente la pregunta PICO formulada, se amplió la búsqueda a meta-análisis de ECAs o ECAs que hayan evaluado la eficacia y seguridad de ácido zoledrónico, con respecto a la mejor terapia de soporte o placebo, en pacientes con diagnóstico de osteoporosis.

Guías de práctica clínica:

Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia

Se incluyeron las guías para el tratamiento de la osteoporosis, realizadas por el Grupo Nacional de Lineamientos sobre la Osteoporosis (NOGG, por sus siglas en inglés) y el Colegio Real Australiano de Médicos Generales (RACGP, por sus siglas en inglés).

Evaluaciones de Tecnología Sanitaria:

Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia

Se incluyó una ETS elaborada por el Instituto Nacional de Salud y Cuidados de Excelencia (NICE, por sus siglas en inglés) del Reino Unido.

Publicaciones NO incluidas en la evaluación de la evidencia

Se excluyeron dos ETS elaboradas Consorcio Médico Escocés (SMC, por sus siglas en inglés) (Scottish Medicines Consortium 2008) y por la Agencia Canadiense de Drogas y Tecnologías de Salud (CADTH, por sus siglas en inglés) (Gauthier et al. 2012), por sobrepasar el límite de 5 años de antigüedad.

Revisiones sistemáticas o meta-análisis:

Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia

Se incluyó el meta-análisis de ECAs de Liu et al. (Liu et al. 2015), quienes investigaron la eficacia del tratamiento con ácido zoledrónico para la osteoporosis tanto en hombres como en mujeres postmenopáusicas. Según sus resultados, y de acuerdo con la evidencia disponible al 2014, los estudios de Black et al., Lyles et al., y Boonen et al. (Black et al. 2007; Lyles et al. 2007; Boonen et al. 2012), representan los únicos ensayos clínicos que responden a nuestra pregunta PICO de interés. Estos ECAs también serán evaluados individualmente en la sección de ensayos clínicos del presente dictamen. No se encontraron otros ECAs adicionales a los previamente mencionados que respondan a nuestra pregunta PICO.

Publicaciones NO incluidas en la evaluación de la evidencia

Se excluyó el meta-análisis Zhou 2016 (J Zhou et al. 2016) por incluir ECAs cuyos desenlaces primarios no fueran la prevención de fracturas. Otros meta-análisis más recientes fueron excluidos por evaluar el efecto de ácido zoledrónico en grupos específicos de nuestra población de interés, esto es, únicamente en mujeres post-menopaúsicas (C. Wang 2017; G. Wang et al. 2017; Yang et al. 2016) o únicamente en hombres (Junwen Zhou et al. 2016), o por evaluar el efecto de los bifosfonatos en conjunto (Byun et al. 2017).

Ensayos clínicos:

Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia

Se identificaron tres ensayos clínicos (Black et al. 2007; Lyles et al. 2007; Boonen et al. 2012) que evaluaron los efectos de las infusiones anuales con ácido zoledrónico, en comparación al placebo, en el riesgo de fracturas.

Publicaciones NO incluidas en la evaluación de la evidencia

El estudio de Reid et al. (Reid et al. 2009) fue excluido por no tratarse de un ECA controlado por placebo cuyo desenlace primario sea la prevención de fracturas.

Ensayos clínicos en curso o no publicados registrados en clinicaltrials.gov: No se encontraron ensayos clínicos en curso o no publicados en la página web www.clinicaltrials.gov que respondan directamente a la pregunta PICO de interés.

B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

i. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

National Osteoporosis Guideline Group, 2017 - "*NOGG 2017: Clinical Guideline for the prevention and treatment of osteoporosis*" (National Osteoporosis Guideline Group 2017)

Es una guía de práctica clínica para la prevención y el tratamiento de la osteoporosis elaborado por NOGG. NOGG utilizó un instrumento de gradación para medir la calidad de la evidencia y fuerza de las recomendaciones, en donde la fuerza de las recomendaciones fue medida como A, B o C, y la calidad de la evidencia del I al IV.

NOGG brinda recomendaciones sobre el uso de ácido zoledrónico de acuerdo a la población de pacientes con osteoporosis con riesgo elevado de fracturas, incluyendo mujeres postmenopáusicas, pacientes con osteoporosis inducida por glucocorticoides, y hombres. En los tres grupos de pacientes, NOGG recomienda el uso de ácido zoledrónico con categoría A, es decir, basado en evidencia de alta calidad metodológica proveniente de al menos un ECA. No obstante, las recomendaciones se diferencian en los beneficios clínicos otorgados por el medicamento en cada uno de los grupos de pacientes. Así, en la guía se especifica que en las mujeres postmenopáusicas, el ácido zoledrónico otorga beneficios en la prevención de nuevas fracturas vertebrales, no vertebrales y de cadera basado en los estudios de Black et al. (Black et al. 2007) y Lyles et al. (Lyles et al. 2007), mientras que en los pacientes con osteoporosis inducida por glucocorticoides, este produce efectos positivos sobre la DMO de la espina dorsal y la cadera de acuerdo con los resultados del estudio de Reid et al. (Reid et al. 2009). Asimismo, en los hombres, el ácido zoledrónico produce beneficios en la prevención de nuevas fracturas vertebrales según los resultados del estudio de Boonen et al. (Boonen et al. 2012). Dichos estudios, a excepción del estudio de Reid et al., son descritos en detalle en la sección de ensayos clínicos del presente dictamen. El estudio de Reid et al. fue excluido por no tratarse de un ECA controlado por placebo el cual evalué los efectos de ácido zoledrónico sobre la prevención de fracturas.

Por otro lado, en la guía se menciona que, si bien el alendronato o el risedronato son tratamientos de primera línea en la mayoría de casos, en pacientes que son intolerantes a los bifosfonatos orales o en quienes están contraindicados, los bifosfonatos intravenosos, como el ácido zoledrónico, constituyen una alternativa apropiada.

Así, esta guía permite responder a la pregunta PICO del presente dictamen, ya que en ella se recomienda el uso de ácido zoledrónico en el tratamiento de la osteoporosis en pacientes con riesgo elevado de fracturas y contraindicación al uso de bifosfonatos orales. Específicamente, su uso en mujeres postmenopáusicas y hombres con diagnóstico de osteoporosis primaria está avalado por evidencia científica que muestra un beneficio clínico sobre desenlaces de relevancia para esta condición, como lo son la prevención de fracturas.

The Royal Australian College of General Practitioners (RACGP) - *"Osteoporosis prevention, diagnosis and management in postmenopausal women and men over 50 years of age, 2nd edition"* (The Royal Australian College of General Practitioners and Osteoporosis Australia. 2017)

Es una guía de práctica clínica para la prevención, diagnóstico y manejo de la osteoporosis en hombres y mujeres mayores de 50 años realizada por RACGP. La guía utilizó un instrumento de gradación adaptado del Consejo Nacional de Salud e Investigación Médica (NHMRC, por sus siglas en inglés) para medir la calidad de la evidencia y fuerza de las recomendaciones, en donde la fuerza de las recomendaciones fue medida como A, B, C, o D, y la calidad de la evidencia del I al V.

Los elaboradores de esta guía recomiendan fuertemente el uso de bifosfonatos, incluyendo el ácido zoledrónico, para reducir el riesgo de fracturas vertebrales y no vertebrales en mujeres postmenopáusicas y hombres mayores de 50 años con riesgo elevado de fractura. Esta recomendación fue catalogada como A, es decir, basada en evidencia confiable para guiar la práctica clínica proveniente de ECAs con bajo riesgo de sesgo y resultados consistentes y aplicables al contexto del sistema de salud australiano. En la guía se menciona que si bien los bifosfonatos intravenosos, como el ácido zoledrónico, pueden ser utilizados como terapia de primera línea de la osteoporosis, a menudo, estos son utilizados en pacientes con intolerancia a preparaciones orales o con pobre adherencia a la medicación oral.

La recomendación del uso de ácido zoledrónico en el tratamiento de mujeres postmenopáusicas con riesgo elevado de fractura, se basa en el ensayo clínico de Black et al., el cual reporta un beneficio clínico de ácido zoledrónico con respecto al placebo sobre la reducción del riesgo de fractura vertebral y de fractura de cadera a los 36 meses de seguimiento. Asimismo, la recomendación del uso de ácido zoledrónico en el tratamiento de pacientes con osteoporosis después de la fractura de cadera, se basa en los resultados del estudio de Lyles et al. quienes encontraron que el ácido zoledrónico reducía la ocurrencia de nuevas fracturas clínicas y mejoraba la sobrevida en mujeres y hombres con un promedio de edad de 74.4 años, después de una media de seguimiento de 1.9 años.

Finalmente, la recomendación del uso de ácido zoledrónico en el tratamiento de hombres es respaldada por los resultados del estudio de Boonen et al., quienes reportaron una reducción en la ocurrencia de nuevas fracturas vertebrales en los pacientes tratados con ácido zoledrónico respecto a los tratados con placebo a los 24 meses de seguimiento. Estos tres estudios serán descritos en la sección de ensayos clínicos del presente dictamen.

Con respecto a la información de relevancia para responder a nuestra pregunta PICO de interés, RACGP formula una recomendación fuerte a favor del uso de ácido zoledrónico en el tratamiento de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas y hombres mayores de 50 años con riesgo elevado de fracturas, en base a evidencia de alta calidad metodológica. Si bien su recomendación no es específica para nuestra población de interés, esto es, en pacientes con contraindicación al uso de bifosfonatos orales, su recomendación como alternativa a los bifosfonatos orales muestra su conveniencia en este grupo específico de pacientes.

ii. EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2017 – "*Bisphosphonates for treating osteoporosis*" (National Institute for Health and Care Excellence 2017)

NICE recomienda el uso de bifosfonatos intravenosos, incluyendo el ácido zoledrónico, como opciones para el tratamiento de la osteoporosis en adultos (tanto hombres como mujeres postmenopáusicas) en los siguientes casos:

- El paciente es elegible para la evaluación de riesgos y
- La probabilidad de fractura a 10 años por fragilidad osteoporótica es de al menos 10% o
- La probabilidad de fractura a 10 años por fragilidad osteoporótica es de al menos 1% y el paciente tiene dificultades para tomar bifosfonatos orales o estos medicamentos están contraindicados o no son tolerados.

NICE utiliza las herramientas FRAX (*Fractures Risk Assessment tool*) y *Q-Fracture* para calcular la probabilidad de fractura a 10 años. Las recomendaciones estuvieron basadas en un meta-análisis en red realizado por la Universidad de Sheffield a solicitud del Programa de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Instituto Nacional de Investigación en Salud del Reino Unido (NIHR). En esta se encontró los bifosfonatos en conjunto (risedronato, alendronato, zoledronato e ibandronato) estuvieron asociados con una reducción estadísticamente significativa del riesgo de fracturas vertebrales (HR 0.45, intervalo de credibilidad [CrI] del 95% 0.31 a 0.65) y de cadera (HR 0.67, CrI 95% 0.48 a 0.96) en comparación al placebo. De este modo, NICE concluyó que todos los bifosfonatos, tanto

orales como intravenosos, son clínicamente más efectivos que el placebo en reducir el riesgo de fracturas. Específicamente para el ácido zoledrónico, se incluyó información de los estudios de Black et al., Lyles et al. y Boonen et al., los cuales han sido incluidos en el cuerpo de la evidencia del presente dictamen, y serán descritos en la sección de ensayos clínicos.

En la evaluación económica, se tomó en consideración el precio de ácido zoledrónico genérico equivalente a £7.36 libras esterlinas (aproximadamente S/.34.00 soles peruanos) por solución inyectable de 5mg/100ml. El objetivo de este análisis fue determinar los valores de probabilidad de fractura a 10 años dentro de los cuales el ácido zoledrónico era costo-efectivo, encontrándose que estos oscilaban entre 10.1% y 6.4% (a una razón de costo-efectividad incremental [RCEI] respecto al placebo de £20,000 y £30,000 por año de vida ganado ajustado por calidad [AVAC], respectivamente) con la herramienta FRAX y entre 15.9% y 10.9% (a una RCEI respecto al placebo de £20,000 y £30,000 por AVAC, respectivamente) con la herramienta Q-Fracture. Así, el comité de NICE concluyó que el ácido zoledrónico era costo-efectivo en aquellos pacientes con al menos un 10% de riesgo de fractura. No obstante, en pacientes con contraindicación a tratamiento con bifosfonatos orales, por ejemplo, en aquellos con alteraciones del esófago, el ácido zoledrónico fue considerado costo-efectivo en presencia de al menos un 1% de riesgo de fractura.

En general, esta evaluación permite responder a la pregunta PICO ya que en ella se recomienda el uso de ácido zoledrónico como opción de tratamiento de la osteoporosis en pacientes adultos con riesgo de fractura por fragilidad osteoporótica y contraindicación al uso de bifosfonatos orales, como es el caso de la población de interés de nuestra pregunta PICO. Además, NICE catalogó al ácido zoledrónico como una intervención costo-efectiva en este grupo específico de pacientes en el contexto del sistema de salud del Reino Unido, tomando en consideración los costos del medicamento genérico.

iii. REVISIONES SISTEMÁTICAS Y METAANÁLISIS

Liu et al., 2015 – *"Efficacy of zoledronic acid in treatment of osteoporosis in men and women- a meta-analysis"* (Liu et al. 2015)

Liu et al. llevaron a cabo un meta-análisis para evaluar la eficacia del tratamiento con ácido zoledrónico para la osteoporosis tanto en hombres como en mujeres postmenopáusicas. Las bases de datos consultadas en la búsqueda de literatura fueron PubMed, EMBASE y clinicaltrials.gov. La búsqueda se limitó a ECAs publicados entre el 2003 y el 2014. Otros criterios de inclusión fueron los siguientes: osteoporosis como diagnóstico primario, pacientes mayores de 50 años y fractura como desenlace primario. Los criterios de exclusión fueron los siguientes: estudios en pacientes con cancer relacionado a la condición

o cualquier otra enfermedad, y estudios en pacientes con una historia de uso prolongado de glucocorticoides.

Tras la búsqueda de literatura, se identificaron tres ECAs doble ciego que cumplían con los criterios de inclusión, y fueron incluidos en el meta-análisis (Black et al. 2007; Lyles et al. 2007; Boonen et al. 2012). Se incluyeron un total de 10,974 pacientes, 5,482 aleatorizados a recibir ácido zoledrónico 5mg y 5,492 a recibir placebo. Todos los pacientes recibieron suplementos de calcio y vitamina D. La incidencia de fracturas vertebrales fue reportada en los tres estudios mientras que las incidencias de fracturas no vertebrales y de cadera fueron reportadas en dos estudios, respectivamente.

Los resultados mostraron que el ácido zoledrónico reducía significativamente la incidencia de fracturas vertebrales (RR 0.24, IC 95% 0.15 a 0.40, p<0.001), no vertebrales (RR 0.76, IC 95% 0.67 a 0.86, p<0.001) y de cadera (RR 0.73, IC 95% 0.63 a 0.84, p=0.001), con respecto al placebo, en pacientes con osteoporosis con un periodo de seguimiento de 2 a 5 años. Así, los autores concluyeron que el ácido zoledrónico es efectivo en reducir la incidencia de fracturas vertebrales y no vertebrales, incluyendo las fracturas de caderas.

Entre las limitaciones metodológicas de esta revisión sistemática se encuentran la falta de un protocolo del estudio, lista de estudios excluidos y evaluación del riesgo de los estudios incluidos, y la investigación del sesgo de publicación. No obstante, esta revisión sistemática tiene la fortaleza de haber basado sus resultados en evidencia científica de alta calidad metodológica como lo son los ECAs doble ciego, tomando en consideración desenlaces de relevancia clínica para la osteoporosis, además de haber utilizado adecuadas técnicas estadísticas para combinar los resultados de los estudios.

iv. ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS

Ensayo clínico de fase III *HORIZON-PFT: Pivotal Fracture Trial* ClinicalTrials.gov ID: NCT00049829 (Black et al. 2007)

El objetivo de este ensayo clínico de fase III, aleatorizado, doble ciego, y multicéntrico fue evaluar los efectos de las infusiones anuales con ácido zoledrónico, en comparación al placebo, en el riesgo de fracturas. El estudio fue financiado por la empresa farmacéutica que produce ácido zoledrónico, Novartis Pharma.

Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a recibir una administración intravenosa de 15 minutos de ácido zoledrónico (5 mg) o placebo al inicio del estudio (día 0), a los 12 meses y a los 24 meses. Todos los pacientes recibieron calcio oral por vía oral (1000 hasta

1500 mg) y vitamina D (400 a 1200 UI). El monitoreo de los pacientes duró 3 años e incluyó entrevistas telefónicas trimestrales y visitas clínicas a los meses 6, 12, 24 y 36.

Fueron elegibles las mujeres postmenopáusicas de 65 a 89 años, con un puntaje T de DMO de -2.5 o menos en el cuello femoral, con o sin evidencia de fractura vertebral, o un puntaje T de -1.5 o menos, con evidencia radiológica de al menos dos fracturas vertebrales leves o una fractura vertebral moderada. El uso previo de bifosfonatos orales fue permitido después de un periodo de lavado (e.g., un uso previo de más de 48 semanas requería un periodo de lavado de 2 años). El uso concomitante de medicación para la osteoporosis también fue permitido e incluyó la siguiente medicación: terapia hormonal, raloxifeno, calcitonina, tibolona, tamoxifeno, dehidroepiandrosterona, ipriflavona y medroxiprogesterona.

Los pacientes fueron divididos en dos estratos de acuerdo al uso de medicación osteoporótica en la línea de base. En el estrato I se incluyeron los pacientes que no recibieron ninguna medicación osteoporótica en el momento de la aleatorización, mientras que en el estrato II se incluyeron todos los pacientes que estaban tomando la medicación permitida. Los pacientes fueron aleatorizados mediante el uso de bloques permutados dentro de cada estrato entre febrero del 2001 y junio del 2003. La última visita ocurrió en junio del 2006.

Los desenlaces primarios fueron las nuevas fracturas vertebrales en el estrato I y las nuevas fracturas de cadera en ambos estratos. Los desenlaces secundarios de eficacia incluyeron cualquier fractura no vertebral, cualquier fractura clínica (incluyendo fracturas de cadera), y fracturas vertebrales clínicas.

Las fracturas se evaluaron centralmente usando morfometría cuantitativa y métodos estándares en radiografías laterales de la espina dorsal tomadas anualmente. La incidencia de fracturas vertebrales morfométricas se definió como una reducción en la altura vertebral de al menos 20% y 4 mm por morfometría cuantitativa, confirmada por un aumento de un grado de severidad o más en el análisis semicuantitativo. En la evaluación de las fracturas no vertebrales, se excluyeron las fracturas del dedo del pie y de la mano, hueso facial y aquellas causadas por traumas excesivos (evaluados centralmente como suficientes para causar fractura en una persona sin osteoporosis). La DXA de la cadera fue realizada en la línea de base y a los 6, 12, 24 y 36 meses. La discontinuación del estudio se produjo con una disminución de la DMO superior al 8% en el primer año o al 10% en el segundo año.

El análisis primario de incidencia de fracturas vertebrales se realizó mediante regresión logística (con tratamiento y estado de fractura vertebral inicial como covariables) en una población de intención de tratar modificada (mITT) que incluía todos los pacientes

aleatorizados al estrato I que tenían al menos una radiografía posterior a la línea base. Para las fracturas de cadera, se utilizó un análisis de intención de tratar (ITT) con todos los pacientes de ambos estratos. La diferencia entre grupos en el tiempo hasta la primera fractura de cadera se determinó mediante una prueba de log rank estratificada por estrato. La razón de riesgo de fracturas se calculó mediante un modelo de riesgos proporcionales de Cox. En el análisis de seguridad se incluyeron todos pacientes que habían recibido al menos una infusión de ácido zoledrónico.

Los resultados fueron reportados con información de un análisis interino, considerando un límite del nivel de confianza de 0.0496 para fracturas vertebrales y 0.0406 para fracturas de caderas. Este análisis se llevó a cabo con 5675 pacientes para la evaluación de las fracturas vertebrales y 6084 pacientes para la evaluación de las fracturas de caderas, equivalente al 84% y 82% de los pacientes requeridos para detectar una reducción del 50% en la incidencia de fracturas con una potencia estadística de 90%, respectivamente.

El número de pacientes incluidos en el análisis de eficacia del estudio por estrato se presentan en la tabla a continuación:

Tabla 5. Número de pacientes incluidos en el análisis de eficacia del estudio.

	Estrato I	Estrato II	Total
Aleatorizados	6113	1652	7765
Población mITT (fracturas vertebrales)			
Ácido zoledrónico	2822	N/A	N/A
Placebo	2853	N/A	N/A
Total	5675*	N/A	N/A
Población ITT (fracturas de cadera)			
Ácido zoledrónico	3045	830	3875
Placebo	3039	822	3861
Total	6084**	1652	7736

Fuente: Informe de ácido zoledrónico del SMC No. 447/08 (Scottish Medicines Consortium 2008)
N/A = no aplicable (el análisis sólo incluye los pacientes del estrato I)
* Excluye la información de 409 pacientes (29 pacientes de un centro de estudio y 380 sin una radiografía posterior a la línea base).** Excluye la información de 29 pacientes de un centro de estudio.

Resultados

Se incluyeron un total de 7765 mujeres, de las cuales 3889 fueron asignadas al azar a recibir ácido zoledrónico y 3876 placebo. El análisis de eficacia incluyó 7736 pacientes (99.6%) y el de seguridad 7714 pacientes (99.3%). El 16.1% y 15.3% de los pacientes,

respectivamente, discontinuó el tratamiento durante el estudio. Las características basales fueron similares entre ambos grupos. La edad promedio fue de 73 años. El 72% de los pacientes tenían puntajes T por debajo de -2.5 DE, 63% tenían fracturas vertebrales basales y el 79% de los pacientes pertenecían al estrato I.

Fracturas

La incidencia de fracturas vertebrales morfométricas a los 3 años en la población de mITT fue de 3.3% (n = 92/282) en el grupo de ácido zoledrónico y de 10.9% (n = 310/2853) en el grupo placebo, lo que representa un RR de 0.30 (IC 95% 0.24 a 0.38). Las tasas de fractura de cadera a los 3 años en la población con ITT (ambos estratos) fueron de 1.4% (n=52/3875) y del 2.5% (n=88/3861), respectivamente: HR = 0.59 (IC 95% 0.42 a 0.83). El valor del RR calculado por el equipo técnico evaluador del IETSI para este desenlace fue exactamente el mismo que el HR reportado en el estudio.

Las diferencias entre los grupos fueron estadísticamente significativas para ambos desenlaces primarios. También existieron diferencias significativas a favor de ácido zoledrónico en comparación con el placebo para cualquier fractura no vertebral, cualquier fractura clínica y las fracturas vertebrales clínicas (tabla 6).

Mortalidad

La proporción de pacientes que murió durante el ensayo fue de 3.4% con ácido zoledrónico y 2.9% con placebo, no existiendo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

Tabla 6. Riesgo relativo de incidencia de fracturas en los dos estratos

Tipo de fractura	Placebo	Ácido zoledrónico	Riesgo relativo o *Hazard ratio* (IC 95%)	Valor de p
Desenlaces primarios				
Fractura vertebral morfométrica (estrato 1)	310 (10.9)	92 (3.3)	0.30 (0.24 – 0.38)	<0.001
Fractura de cadera	88 (2.5)	52 (1.4)	0.59 (0.42 – 0.83)	0.002
Desenlaces secundarios				
Fractura no vertebral	388 (10.7)	292 (8.0)	0.75 (0.64 – 0.87)	<0.001
Cualquier fractura clínica	456 (12.8)	308 (8.4)	0.67 (0.58 – 0.77)	<0.001
Fractura vertebral clínica	84 (2.6)	19 (0.5)	0.23 (0.14 – 0.37)	<0.001

Eventos adversos

La incidencia de eventos adversos totales en pacientes tratados con ácido zoledrónico fue significativamente mayor en comparación al placebo (95.5% versus 93.9%, respectivamente, p=0.002). La tasa de discontinuación debido a eventos adversos fue baja y similar entre ambos grupos (2.1% con ácido zoledrónico versus 1.8% con placebo). El grupo de ácido zoledrónico experimentó una mayor incidencia de arritmia (7% versus 5%, respectivamente; p=0.003), así como también reacciones a los pocos días de haber recibido una dosis (≤3 días), incluyendo pirexia (16.1% versus 2.1%), mialgia (9.5% versus 1.7%), síntomas parecidos a los de la influenza (7.8% versus 1.6%), cefalea (7.1% versus 2.3%), y artralgia (6.3% versus 2.0%; p<0.001 para todas las comparaciones, el valor de p exacto no fue reportado).

La incidencia de eventos adversos serios no difirió estadísticamente entre ambos grupos (29.2% versus 30.1%, respectivamente, p=0.002). Entre ellos, la fibrilación atrial fue significativamente mayor con respecto al placebo (1.3% versus 0.5%, respectivamente, p<0.001, el valor de p exacto no fue reportado). Dichos eventos usualmente ocurrieron después de los 30 días de la inyección. No se reportaron casos de osteonecrosis de la mandíbula.

Calidad de vida

Este estudio no evaluó el efecto de ácido zoledrónico sobre calidad de vida incluyendo dolor y estado funcional.

Entre las limitación de este estudio se encuentran el uso concomitante de medicamentos para la osteoporosis lo cual es un factor de confusión, la falta de información sobre las causas que conllevaron a la discontinuación del tratamiento, la falta de acceso al protocolo del estudio, el reporte de resultados con información incompleta (uso de una población mITT para evaluar el desenlace principal, falta de información de un centro de estudio, alta tasa de discontinuación del tratamiento), y el potencial conflicto de interés.

Además, los resultados del estudio corresponden a un análisis interino no planificado, lo cual puede conducir a una sobreestimación del efecto que surge del análisis de datos inmaduros. Sin embargo, considerando el tamaño de la sobreestimación de los estudios truncados (aumento del RR en aproximadamente 30%), y de forma similar a lo estimado por el IETSI en el dictamen preliminar de nivolumab en cáncer renal metastásico, se calculó que los RR de 0.30 y 0.59 resultantes del estudio truncado HORIZONT-PFT estarían asociados con RR reales de 0.39 a 0.46 y 0.77 a 0.91, respectivamente, los cuales permanecen siendo clínicamente significativo.

Ensayo clínico de fase III *HORIZON-RFT: Recurrent Fracture Trial* ClinicalTrials.gov ID: NCT00046254 (Lyles et al. 2007)

Se trata de un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado por placebo, multicéntrico, de fase III, cuyo objetivo fue evaluar la eficacia y seguridad de ácido zoledrónico (a una dosis de 5mg) administrado intravenosamente una vez al año en la prevención de nuevas fracturas clínicas en mujeres y hombres mayores de 50 años con reparación quirúrgica reciente de una fractura de cadera. Este estudio fue patrocinado por Novartis Pharma, la empresa farmacéutica que produce ácido zoledrónico.

Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a recibir ácido zoledrónico o placebo por infusión intravenosa durante un período de 15 minutos. La medicación se administró dentro de los 90 días después de la reparación quirúrgica de una fractura de cadera por trauma mínimo (es decir, una caída desde una altura de pie o una altura más baja) y cada 12 meses a partir de entonces durante la duración del estudio. Todos los pacientes que se enrolaron no podían o no estaban dispuestos a tomar un bifosfonato oral.

Los pacientes fueron monitoreados por hasta 5 años con entrevistas telefónicas trimestrales y visitas clínicas anuales. El monitoreo de datos y seguridad del estudio se realizó semestralmente por una junta independiente. En noviembre de 2006, la junta independiente recomendó que el ensayo se detenga sobre la base de haber superado los límites de eficacia pre-especificados, esto es, las 211 fracturas clínicas necesarias para detectar una reducción del 35% con una potencia estadística de 90%. El análisis de los datos fue realizado por el patrocinador y confirmado por estadísticos independientes en el Centro de Coordinación de la Universidad de California en San Francisco. Las curvas de sobrevida fueron truncadas a los 36 meses de seguimiento.

Todos los pacientes recibieron calcio oral por vía oral (1000 hasta 1500 mg) y vitamina D (800 a 1200 UI). El tratamiento concomitante con calcitonina, moduladores selectivos del receptor de estrógeno, hormona de reemplazo, tibolona y protectores externos de la cadera fue permitido a discreción del investigador. También se permitió el uso previo de bifosfonatos u hormona paratiroidea después de un período de lavado que varió de acuerdo con el medicamento y la duración de su uso. No se permitió el uso previo de fluoruro de sodio o estroncio. La discontinuación del estudio se produjo con una disminución de la DMO superior al 8% en el primer año o al 10% en el segundo año.

Los pacientes fueron aleatorizados mediante el uso de bloques permutados según el centro de estudio. El desenlace primario fue las nuevas fracturas clínicas, excluyendo las fracturas faciales y digitales y las fracturas en el hueso que contiene metástasis. Los desenlaces

secundarios incluyeron las nuevas fracturas vertebrales, no vertebrales y de cadera, y desenlaces de seguridad, incluyendo mortalidad.

Una nueva fractura vertebral clínica se definió como la incidencia o empeoramiento del dolor de espalda con una reducción en la altura del cuerpo vertebral del 20% (grado 1) o más, en comparación con las radiografías basales, o una reducción en la altura del cuerpo vertebral del 25% (grado 2) o más si no se dispuso de una radiografía basal. Las densitometrías de la cadera o columna contralateral se realizaron por DXA al inicio del estudio y anualmente.

La diferencia entre grupos en el tiempo hasta la primera fractura clínica se determinó mediante la prueba de log-rank en la población ITT (todos los pacientes aleatorizados). La razón de riesgo de fracturas se calculó mediante un modelo de riesgos proporcionales de Cox. El análisis de seguridad fue realizado en los pacientes que recibieron la medicación del estudio.

Resultados

Se incluyeron un total de 2127 pacientes, de los cuales 1065 recibieron ácido zoledrónico y 1062 placebo; el 71.3% completó el estudio. El tiempo medio de seguimiento fue de 1.9 años. Un total de 3.0% de los pacientes se perdieron durante el seguimiento, y la tasa de pérdida fue similar en los dos grupos.

Las características demográficas y clínicas en la línea de base fueron similares en los dos grupos, con un 41.8% de los pacientes con un puntaje T menor a -2.5 DE en el cuello femoral. Las enfermedades coexistentes más comunes fueron hipertensión arterial, coronariopatías, artrosis, accidente cerebrovascular previo, depresión y diabetes.

Fracturas

Se registraron 424 casos de nuevas fracturas clínicas en 231 pacientes a lo largo del estudio; 8.6% de los tratados con ácido zoledrónico versus 13.9% de los tratados con placebo; con un HR de 0.65 (IC 95% 0.50 a 0.84, p = 0.001). El tiempo medio transcurrido hasta la ocurrencia de una fractura clínica fue de 39.8 y 36.4 meses en los grupos con ácido zoledrónico y placebo, respectivamente.

La tasa de nuevas fracturas vertebrales fue de 1.7% con ácido zoledrónico y 3.8% con placebo (HR 0.54, IC 95% 0.32 a 0.92, p = 0.02); la de nuevas fracturas no vertebrales, de 7.6% y 10.7% (HR 0.73, IC 95% 0.55 a 0.98, p = 0.03); y la de nuevas fracturas de cadera, de 2% y 3.5% (HR 0.70, IC 95% 0.41 a 1.19, p = 0.18).

Mortalidad

Un total de 242 de 2111 pacientes (11.5%) murieron durante el estudio, de los cuales 101 de 1054 ocurrieron en el grupo tratado con ácido zoledrónico (9.6%) y 141 de 1057 en el grupo con placebo (13.3%) (HR 0.72, IC 95% 0.56 a 0.93, p = 0.01). En el grupo de ácido zoledrónico se produjeron 11 muertes (1%) que se adjudicaron a enfermedad cardiovascular y 7 (0.7%) a enfermedad cerebrovascular; en comparación con 18 muertes (1.7%) y 7 muertes (0.7%), respectivamente, en el grupo placebo.

Eventos adversos

No se reportaron diferencias estadísticamente significativas en la tasa de eventos adversos totales (82.3% en el grupo con ácido zoledrónico versus 80.6% en el grupo placebo), eventos adversos serios (38.3% versus 41.2%) y discontinuación debido a eventos adversos (2.0% versus 1.7%). Los eventos adversos más frecuentes en pacientes que recibieron ácido zoledrónico fueron pirexia, mialgia, dolor óseo y musculo esquelético. Las tasas de eventos adversos renales y cardiovasculares, incluida la fibrilación auricular y el accidente cerebrovascular, fueron similares entre ambos grupos. No se reportaron casos de osteonecrosis de la mandíbula.

Calidad de vida

Este estudio no evaluó el efecto de ácido zoledrónico sobre calidad de vida.

En general, la calidad metodológica de este estudio fue considerada como alta. Su principal limitación fue el uso de terapias concomitantes lo cual puede generar confusión en el resultado, y el reporte de resultados con observaciones incompletas o censuradas, pues más del 15% de pacientes en cada brazo discontinuó el tratamiento asignado, lo cual puede conllevar a la introducción de sesgos de atrición o desgaste (diferencias sistemáticas en los retiros entre los brazos del estudio).

Ensayo clínico de fase III ClinicalTrials.gov ID: NCT00439647 (Boonen et al. 2012)

El objetivo de este ensayo clínico multicéntrico, doble ciego, controlado por placebo, y de fase III fue evaluar los efectos de ácido zoledrónico en el riesgo de fracturas en hombres con osteoporosis. El estudio fue financiado por Novartis Pharma, la empresa farmacéutica que elabora el ácido zoledrónico.

Fueron elegibles los hombres con osteoporosis primaria o asociada con bajos niveles de testosterona (hipogonadismo), de 50 a 85 años de edad, con un puntaje T de DMO de -2.5 o menos en la cadera total, cuello femoral o columna lumbar, con o sin evidencia de fractura

vertebral, o un puntaje T de -1.5 o menos en la cadera total o cuello femoral, con evidencia radiológica de una a tres fracturas vertebrales leves o moderadas.

Se permitió el uso previo de bifosfonatos orales o intravenosos, teriparatida, calcitonina o glucocorticoides orales o intravenosos después de un período de lavado que varió de acuerdo con el medicamento y la duración de su uso. Durante el ensayo se prohibió el uso de cualquier otra medicación para la osteoporosis que no sea la del estudio.

El estudio se llevó a cabo por un periodo de 24 meses. Los participantes fueron asignados aleatoriamente a recibir una infusión intravenosa de ácido zoledrónico (5 mg) o placebo al inicio del estudio y a los 12 meses. Se empleó una aleatorización estratificada según el centro del estudio. Todos los participantes recibieron diariamente suplementos de calcio a una dosis de 1000 a 1500 mg y vitamina D a una dosis de 800 a 1200 UI.

Las fracturas vertebrales se evaluaron mediante morfometría vertebral cuantitativa realizada en radiografías laterales del tórax y la espina lumbar obtenidas al inicio del estudio y a los 12 y 24 meses. La ocurrencia de una nueva fractura vertebral se definió como una reducción en la altura vertebral del 20% o más y 4 mm o más.

El desenlace primario fue la proporción de pacientes con una o más nuevas fracturas vertebrales morfométricas durante 24 meses. Los desenlaces secundarios incluyeron la proporción de hombres con una o más nuevas fracturas vertebrales morfométricas durante 12 meses, la proporción de hombres con una o más nuevas fracturas vertebrales moderadas o severas o el empeoramiento de estas a los 12 y 24 meses, cambios en la altura a los 12 y 24 meses, y la seguridad.

Los resultados de la eficacia primaria se analizaron en una población mITT con evaluación basal y una o más evaluaciones posteriores a la línea de base. Las diferencias entre grupos en fracturas vertebrales morfométricas se evaluaron con el uso de un modelo de regresión logística, utilizando el grupo de estudio, el número de fracturas vertebrales basales (0, 1 o ≥ 2) y la región geográfica como covariables.

El estudio tuvo un 90% de poder estadístico para detectar una reducción del riesgo de nuevas fracturas vertebrales morfométricas en un 65% durante el período de 24 meses, suponiendo una tasa de incidencia de 7.7% en el grupo de placebo. El análisis de seguridad se realizó en todos los participantes que recibieron una o más dosis del medicamento del estudio.

Resultados

Se incluyeron 1199 hombres, 588 en el grupo de ácido zoledrónico y 611 en el grupo placebo. Un total de 58 (9.9%) y 71 (11.6%) hombres discontinuaron el estudio, respectivamente. La población mITT estuvo constituida por 553 (94.0%) y 574 (93.9%) hombres, respectivamente. Las características basales fueron similares entre ambos grupos. Solo se reportaron 3 casos de hipogonadismo por lo que la mayoría de los participantes tuvo un diagnóstico de osteoporosis primaria.

Fracturas

La tasa de cualquier nueva fractura vertebral morfométrica fue del 1.6% en el grupo con ácido zoledrónico y 4.9% en el grupo placebo durante el período de 24 meses, lo que representa una reducción del riesgo del 67% con ácido zoledrónico (RR 0.33, IC 95% 0.16 a 0.70, p=0.002). Un efecto similar se observó con ácido zoledrónico a los 12 meses (reducción del RR 68%, RR 0.32, IC 95% 0.12 a 0.88, p=0.02). El nivel de testosterona no representó una variable modificadora del efecto.

En comparación con los hombres que recibieron placebo, los hombres que recibieron ácido zoledrónico tuvieron menos fracturas vertebrales moderadas a severas a los 12 (reducción del RR 81%, p=0.01) y 24 meses (reducción del RR 63%, p=0.03). Resultados similares se obtuvieron para las nuevas fracturas vertebrales o el empeoramiento de estas a los 12 meses (reducción del RR 55%, p=0.07) y 24 meses (reducción del RR 59%, p=0.007). Además, los hombres tratados con ácido zoledrónico tuvieron una menor pérdida en la altura en comparación al placebo a los 12 (p=0.008) y 24 meses (p=0.002). Un menor número de participantes que recibieron ácido zoledrónico presentaron fracturas clínicas vertebrales o no vertebrales, aunque esta diferencia no alcanzó significancia estadística debido al pequeño número de fracturas.

Mortalidad

Los grupos de ácido zoledrónico y placebo no difirieron significativamente con respecto a la incidencia de muerte (2.6% y 2.9%, respectivamente).

Eventos adversos

Los grupos de ácido zoledrónico y placebo no difirieron significativamente con respecto a los eventos adversos serios (25.3% y 25.2%), con excepción del infarto de miocardio, el cual ocurrió en nueve hombres (1.5%) en el grupo de ácido zoledrónico y dos (0.3%) en el grupo placebo (p = 0.03); no obstante, ninguno de los eventos fue considerado estar relacionado con la medicación del estudio, según consideraciones del investigador.

Los eventos adversos más frecuentes con ácido zoledrónico fueron pirexia, mialgia, artralgia, dolores de cabeza, escalofríos, dolor en las extremidades y síntomas parecidos a los de la influenza. No existieron diferencias significativas entre los grupos en la incidencia de fibrilación auricular, arritmias cardíacas o disfunción renal. No se encontraron casos de osteonecrosis en la mandíbula.

Calidad de vida

Este estudio no evaluó el efecto de ácido zoledrónico sobre calidad de vida.

En general, la calidad metodológica de este estudio fue considerada como alta. Entre las principales limitaciones resaltan la falta de información suficiente sobre el cegamiento de los participantes y los investigadores, lo cual aumenta el riesgo de sesgo de realización (diferencias sistemáticas en los cuidados entre los brazos del estudio); la alta tasa de discontinuación del medicamento asignado, lo cual puede conllevar a la introducción de sesgos de atrición o desgaste (diferencias sistemáticas entre los grupos debido a abandonos), y el uso de un análisis mITT, mediante el cual se excluyeron pacientes después de la aleatorización, lo cual puede afectar potencialmente el balance entre los grupos aleatorizados inicialmente (sesgo de selección).

V. DISCUSIÓN

El presente dictamen preliminar recoge la mejor evidencia científica sobre la eficacia y seguridad de ácido zoledrónico, con respecto a la mejor terapia de soporte o placebo, en pacientes con diagnóstico de osteoporosis y contraindicación a uso de bifosfonatos orales por compromiso esofágico. Dado que no se encontraron estudios que respondieran directamente la pregunta PICO formulada, se amplió la búsqueda a ECAs que hayan evaluado la eficacia y seguridad de ácido zoledrónico, con respecto a la mejor terapia de soporte o placebo, en pacientes con diagnóstico de osteoporosis; en términos de incidencia de fracturas vertebrales y no vertebrales, mortalidad, eventos adversos y calidad de vida.

Así, la evidencia científica disponible a abril del 2018 incluye dos guías de práctica clínica para el manejo de la osteoporosis realizada por NOGG y RACGP; una ETS elaborada por NICE; un meta-análisis de ECAs (Liu et al. 2015); y tres ECAs de fase III (Black et al. 2007; Lyles et al. 2007; Boonen et al. 2012).

Con respecto a las GPCs, tanto NOGG como RACGP, recomiendan el uso de ácido zoledrónico en el tratamiento de la osteoporosis en pacientes con riesgo elevado de fracturas y contraindicación al uso de bifosfonatos orales. Específicamente, su uso en mujeres postmenopáusicas y hombres con diagnóstico de osteoporosis primaria con o sin fractura previa está avalado por evidencia científica de alta calidad metodológica que muestra un beneficio clínico sobre desenlaces de relevancia para esta condición, como lo son la prevención de fracturas. Estas recomendaciones se basan en los tres ECAs incluidos en el cuerpo de la evidencia del presente dictamen.

Con respecto a la ETS, NICE recomienda el uso de ácido zoledrónico como opción de tratamiento de la osteoporosis en pacientes adultos con riesgo elevado de fracturas y contraindicación al uso de bifosfonatos orales, como es el caso de la población de interés de nuestra pregunta PICO. Esta recomendación estuvo basada en un meta-análisis en red realizado por la Universidad de Sheffield, donde se encontró que los bifosfonatos orales e intravenosos en conjunto (risedronato, alendronato, zoledronato e ibandronato) estaban asociados con una reducción estadísticamente significativa del riesgo de fracturas vertebrales y de cadera en comparación al placebo. Específicamente para el ácido zoledrónico, se incluyó información de los tres ECAs descritos al detalle en la sección de ensayos clínicos del presente dictamen (Black et al. 2007; Lyles et al. 2007; Boonen et al. 2012).

Además, NICE catalogó al ácido zoledrónico como una intervención costo-efectiva en pacientes con contraindicación a tratamiento con bifosfonatos orales, por ejemplo, en

aquellos con alteraciones del esófago, tomando en consideración los costos del medicamento genérico en el contexto del sistema de salud del Reino Unido, esto es, £7.36 libras esterlinas (aproximadamente S/.34.00 soles peruanos), lo cual difiere al costo promedio del medicamento en el mercado peruano (aproximadamente S/.1,110.59). En consecuencia, no es posible valorar el efecto de la decisión de financiamiento promulgada por NICE, y por ende el IETSI no puede extrapolar la información al contexto de EsSalud.

Otras ETS fueron excluidas del presente dictamen, por tener una antigüedad mayor a 5 años, como es el caso de las evaluaciones elaboradas por SMC (Scottish Medicines Consortium 2008) y CADTH (Gauthier et al. 2012). Sin embargo, es importante resaltar que ambas instituciones recomendaron el uso de ácido zoledrónico en pacientes mujeres post-menopáusicas, no habiendo evaluado sus efectos en los hombres hasta la actualidad. Dichas recomendaciones también estuvieron basadas en un ECA realizado en mujeres post-menopáusicas incluido en el presente dictamen (Black et al. 2007).

El meta-análisis de ECAs de Liu et al. tuvo como objetivo evaluar la eficacia del tratamiento con ácido zoledrónico para la osteoporosis tanto en hombres como en mujeres postmenopáusicas. El meta-análisis fue realizado con la información proveniente de tres ensayos clínicos (Black et al. 2007; Lyles et al. 2007; Boonen et al. 2012), los cuales fueron evaluados individualmente en el presente dictamen. Los resultados mostraron que el ácido zoledrónico reducía significativamente la incidencia de fracturas vertebrales, no vertebrales y de cadera, con respecto al placebo. En consecuencia, los autores concluyeron que el ácido zoledrónico es una intervención efectiva que reduce la incidencia de fracturas vertebrales y no vertebrales, incluyendo las fracturas de caderas.

Los tres ECAs doble ciego controlados por placebo de fase III fueron incluidos en el presente dictamen. Black et al. evaluaron el efecto de ácido zoledrónico en el riesgo de fracturas morfométricas en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis de 65 a 89 años con o sin fracturas previas. Los resultados mostraron un beneficio clínico de ácido zoledrónico sobre la reducción del riesgo de fractura vertebral y de fractura de cadera, a los 36 meses de seguimiento. Lyles et al. evaluaron el efecto de ácido zoledrónico en el riesgo de fracturas clínicas en mujeres y hombres mayores de 50 años con reparación quirúrgica reciente de una fractura de cadera. Los resultados mostraron que el ácido zoledrónico reducía la ocurrencia de nuevas fracturas clínicas y mejoraba la sobrevida, después de una media de seguimiento de 1.9 años. Boonen et al. evaluaron el efecto de ácido zoledrónico en el riesgo de fracturas vertebrales morfométricas en hombres con osteoporosis de 50 a 85 años de edad con o sin fracturas previas. Los resultados mostraron una reducción en la ocurrencia de nuevas fracturas vertebrales en los pacientes tratados con ácido zoledrónico respecto a los tratados con placebo, a los 24 meses de seguimiento.

Dichos ECAs mostraron consistencia sobre el beneficio clínico otorgado por el uso de ácido zoledrónico (a una dosis de 5 mg) administrado intravenosamente una vez al año en la prevención de nuevas fracturas en mujeres postmenopáusicas y hombres mayores de 50 años. Con respecto a la seguridad de ácido zoledrónico, los eventos adversos reportados con más frecuencia en los tres estudios fueron las reacciones a los pocos días de haber recibido una dosis, incluyendo pirexia, mialgia, síntomas parecidos a los de la influenza, cefalea, y artralgia. Dichos eventos adversos generalmente fueron clasificados como leves o moderados y se resolvieron dentro de los tres días posteriores a la dosis. La tasa de eventos adversos serios y la tasa de discontinuación debido a eventos adversos no difirieron significativamente en comparación al placebo. Ningún estudio evaluó el efecto de ácido zoledrónico sobre calidad de vida.

En general, la calidad metodológica de los ECAs previamente descritos fue considerada como alta, encontrándose entre las principales limitaciones el potencial conflicto de interés, y la alta tasa de discontinuación del medicamento asignado (mayor al 10%), lo cual puede conllevar a la introducción de sesgos de atrición o desgaste (diferencias sistemáticas entre los grupos debido a abandonos).

En nuestra búsqueda de literatura, no se identificaron estudios en pacientes con osteoporosis secundaria, como la osteoporosis inducida por el uso de glucocorticoides, que evaluará el efecto de ácido zoledrónico sobre los desenlaces de relevancia clínica incluidos en la pregunta PICO del presente dictamen. Es por ello, la evidencia científica disponible a la actualidad que sustenta el uso de ácido zoledrónico en base a desenlaces clínicamente relevantes desde la perspectiva del paciente, como lo son las fracturas y/o la sobrevida, sólo proviene de estudios en osteoporosis primaria.

Si bien, la evidencia científica descrita en el presente dictamen responde indirectamente a nuestra pregunta PICO de interés, por no tratarse de una población con contraindicación al uso de bifosfonatos orales por compromiso esofágico, su recomendación de uso a nivel internacional como alternativa al tratamiento con bifosfonatos orales muestra su conveniencia en este grupo específico de pacientes, carente de alternativas terapéuticas en el contexto de EsSalud. Esta opinión ha sido reafirmada en las reuniones técnicas sostenidas con los médicos especialistas en reumatología de EsSalud.

Teniendo en cuenta que la osteoporosis es un desorden esquelético progresivo que conlleva a un mayor riesgo de fracturas, hospitalización, disminución de la calidad de vida y mortalidad prematura; que el número de casos con contraindicación a bifosfonatos orales por compromiso esofágico es relativamente bajo; y que no existen alternativas terapéuticas

dentro del petitorio farmacológico de EsSalud para esta grupo específico de pacientes; el equipo técnico evaluador del IETSI considera pertinente que EsSalud cuente con una alternativa de tratamiento como el ácido zoledrónico en pacientes con osteoporosis y contraindicación al uso de bifosfonatos orales por compromiso esofágico. No obstante, debido a la falta de datos sobre el efecto directo en esta población específica de pacientes, existe la necesidad de recoger información para corroborar sus efectos potenciales. De igual manera, dado el alto costo del tratamiento, existe la necesidad de una evaluación de costo-efectividad que tome en cuenta el contexto local, con la finalidad de complementar la decisión del presente dictamen preliminar.

Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias
V°B°
V. PERALTA
IETSI - ESSALUD

Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias
V°B°
M. CASTRO R.
ESSALUD

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN
V°B°
F. FIESTAS S.
GERENTE
ESSALUD

VI. CONCLUSIONES

- La evidencia científica disponible a abril del 2018 incluye dos guías de práctica clínica (GPCs) realizadas por el Grupo Nacional de Lineamientos sobre la Osteoporosis (NOGG, por sus siglas en inglés) y el Colegio Real Australiano de Médicos Generales (RACGP, por sus siglas en inglés); una evaluación de tecnología sanitaria (ETS) elaborada por el Instituto Nacional de Salud y Cuidados de Excelencia (NICE, por sus siglas en inglés) del Reino Unido; un meta-análisis de ensayos clínicos aleatorizados (ECAs) (Lie et al. 2015); y tres ECAs, doble ciego, controlados por placebo, de fase III (Black et al. 2007; Lyles et al. 2007; Boonen et al. 2012).

- Las GPCs, tanto NOGG como RACGP recomiendan el uso de ácido zoledrónico en el tratamiento de la osteoporosis en pacientes con riesgo elevado de fracturas y contraindicación al uso de bifosfonatos orales. Estas recomendaciones se basan en los tres ECAs incluidos en el presente dictamen.

- La ETS elaborada por NICE recomienda el uso de ácido zoledrónico como opción de tratamiento de la osteoporosis en pacientes adultos con riesgo elevado de fracturas y contraindicación al uso de bifosfonatos orales, como es el caso de la población de interés de nuestra pregunta PICO. Esta recomendación también se basa en los tres ECAs incluidos en el presente dictamen. Si bien, NICE catalogó al ácido zoledrónico como una intervención costo-efectiva en nuestra población de interés, no fue posible extrapolar dichos resultados a nuestro contexto local.

- El meta-análisis realizado por Liu et al. de los tres ECAs incluidos en el presente dictamen mostraron que el ácido zoledrónico reducía significativamente la incidencia de fracturas vertebrales (RR 0.24, IC 95% 0.15 a 0.40, p<0.001), no vertebrales (RR 0.76, IC 95% 0.67 a 0.86, p<0.001) y de cadera (RR 0.73, IC 95% 0.63 a 0.84, p=0.001), con respecto al placebo, en pacientes con osteoporosis con un periodo de seguimiento de 2 a 5 años.

- Los eventos adversos (EAs) reportados con más frecuencia en los tres ECAs fueron las reacciones a los pocos días de haber recibido una dosis, incluyendo pirexia, mialgia, síntomas parecidos a los de la influenza, cefalea, y artralgia. La tasa de EAs serios y la tasa de discontinuación debido a EAs no difirieron significativamente en comparación al placebo. Ningún estudio evaluó el efecto de ácido zoledrónico sobre la calidad de vida.

- Así, la evidencia científica de alta calidad metodológica disponible a la actualidad muestra consistencia sobre el beneficio clínico otorgado por el uso de ácido zoledrónico 5 mg administrado intravenosamente una vez al año en la prevención de nuevas fracturas en mujeres postmenopáusicas y hombres mayores de 50 años.

- Por lo expuesto el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) aprueba el uso de ácido zoledrónico para el tratamiento de los pacientes con diagnóstico de osteoporosis con contraindicación a uso de bifosfonatos orales por compromiso esofágico, según lo establecido en el anexo 1. La vigencia del presente dictamen preliminar es de dos años.

VII. RECOMENDACIONES

Se sugiere a los médicos tratantes llevar un registro sistemático de los resultados clínicos obtenidos del tratamiento con ácido zoledrónico y reportar estos resultados al Comité Farmacoterapéutico correspondiente y al IETSI, según lo especificado en la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016. Cada informe debe incorporar la siguiente información:

Desenlaces clínicos a reportar por paciente (según Anexo N°1):

1. Densitometría ósea por absorciometría dual de rayos X (DXA)
2. Evaluación de fracturas vertebrales por morfometría vertebral o radiografía
3. Evaluación de fracturas no vertebrales por historia clínica
4. Reporte de eventos adversos

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Abbasi, Salah, Ahmed Badheeb, Salah Abbasi, and Ahmed Badheeb. 2011. "Prognostic Factors in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Patients: Patient Characteristics and Type of Chemotherapy." *Lung Cancer International* 2011: 1–4. doi:10.4061/2011/152125.
Black, Dennis M., Pierre D. Delmas, Richard Eastell, Ian R. Reid, Steven Boonen, Jane A.

Cauley, Felicia Cosman, et al. 2007. "Once-Yearly Zoledronic Acid for Treatment of Postmenopausal Osteoporosis." *N Engl J Med* 356: 1809–22.

Boonen, Steven, Jean-Yves Reginster, Jean-Marc Kaufman, Kurt Lippuner, Jose Zanchetta, Bente Langdahl, Rene Rizzoli, et al. 2012. "Fracture Risk and Zoledronic Acid Therapy in Men with Osteoporosis." *New England Journal of Medicine* 367 (18): 1714–23. doi:10.1056/NEJMoa1204061.

Borghaei, Hossein, Luis Paz-Ares, Leora Horn, David R Spigel, Martin Steins, Neal E Ready, Laura Q Chow, et al. 2015. "Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer." *The New England Journal of Medicine* 373 (17): 1627–39. doi:10.1056/NEJMoa1507643.

Byun, Ji-hye, Sunmee Jang, Sumin Lee, Suyeon Park, Hyun Koo Yoon, Byung-ho Yoon, and Yong-chan Ha. 2017. "The Efficacy of Bisphosphonates for Prevention of Osteoporotic Fracture: An Update Meta-Analysis." *J Bone Metab* 24: 37–49.

Christenson, E S, X Jiang, R Kagan, and P Schnatz. 2012. "Osteoporosis Management in Post-Menopausal Women." *Minerva Ginecologica* 64 (3): 181–94. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22635014.

DIGEMID - MINSA. 2018. "Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos." *DIGEMID Website*. Accessed April 9. http://www.digemid.minsa.gob.pe/indexperudis.ASP.

European Medicines Agency.2018. "Find Medicines." Accessed April 9. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/includes/medicines/medicines_landing_page.jsp.

European Medicines Agency 2017. "Ficha Técnica O Resumen de Las Características Del Producto: OPDIVO 10mg/ml Concentrado Para Solución Para Perfusión." *Agencia Europea de Medicamentos*, 1–74. doi:10.1158/0008-5472.SABCS12-S5-3.

Food and Drug Administration. 2007. "Guidance for Industry: Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics." doi:10.1089/blr.2007.9941.

European Medicines Agency 2015. "Clinical Trial Endpoints for the Approval of Non-Small Cell Lung Cancer Drugs and Biologics. Guidance for Industry." doi:10.1089/blr.2007.9941.

Gauthier, K, A Bai, C Perras, and J Cunningham. 2012. "Denosumab, Raloxifene, and Zoledronic Acid for the Treatment of Postmenopausal Osteoporosis: Clinical Effectiveness and Harms (Rapid Response Report: Systematic Review)." Ottawa. https://www.pubmedcentral.nih.gov/pubmedhealth/PMH0060945/.

Gralla, Richard J., David R. Spigel, Bryan Bennett, Fiona Taylor, John R. Penrod, Michael DeRosa, Homa Dastani, Lucinda Strycker Orsini, and Martin Reck. 2016. "Lung Cancer Symptom Scale (LCSS) as a Marker of Treatment (Tx) Benefit with Nivolumab (Nivo) vs Docetaxel (Doc) in Patients (Pts) with Advanced (Adv) Non-Squamous (NSQ) NSCLC from CheckMate 057." *J Clin Oncol* 34 (suppl 15). doi:10.1200/JCO.2016.34.15.

Gutman, S I, M Piper, M D Grant, E Basch, D M Oliansky, and N Aronson. 2013. "Progression-Free Survival: What Does It Mean for Psychological Well-Being or Quality of Life?" *AHRQ Publication No. 13-EHC074-EF*. Rockville, MD. papers://5aecfcca-9729-4def-92fe-c46e5cd7cc81/Paper/p88494.

Haentjens, P, J Magaziner, C S Colón-Emeric, D Vanderschueren, K Milisen, B Velkeniers, and S Boonen. 2010. "Meta-Analysis: Excess Mortality after Hip Fracture among Older Women and Men." *Annals of Internal Medicine* 152 (6): 380–90. doi:10.1059/0003-4819-152-6-201003160-00008.Meta-analysis.

Hanna, Nasser, David Johnson, Sarah Temin, Sherman Baker, Julie Brahmer, Peter M. Ellis, Giuseppe Giaccone, et al. 2017. "Systemic Therapy for Stage IV Non–Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update." *Journal of Clinical Oncology* 35. doi:10.1200/JCO.2017.74.6065.

Hasegawa, Takahiro. 2016. "Nivolumab in Nonsquamous Non–Small-Cell Lung Cancer [Letter to the Editor]." *New England Journal of Medicine* 374 (5): 492–93. doi:10.1056/NEJMc1514509.

Higgins, Julian PT, and Jonathan Sterne. 2011. "Chapter 8: Assessing Risk of Bias in Included Studies." In *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions 5.1.0*

(Updated March 2011), edited by The Cochrane Collaboration. Chichester, UK.

Kanis, John a. 2007. *Assessment of Osteoporosis at the Primary Health Care Level. Technical Report.* UK. http://www.shef.ac.uk/FRAX/pdfs/WHO_Technical_Report.pdf.

Liu, Minyan, Lei Guo, Yu Pei, Nan Li, Mengmeng Jin, Lichao Ma, Yu Liu, Banruo Sun, and Chunlin Li. 2015. "Efficacy of Zoledronic Acid in Treatment of Osteoporosis in Men and Women-a Meta-Analysis." *International Journal of Clinical and Experimental Medicine* 8 (3): 3855–61.

Lyles, K W, C S Colón-Emeric, J S Magaziner, J D Adachi, C F Pieper, C Mautalen, L Hyldstrup, et al. 2007. "Zoledronic Acid in Reducing Clinical Fracture and Mortality after Hip Fracture." *New England Journal of Medicine* 357 (18): 1799–1809. doi:10.1056/NEJMoa074941.Zoledronic.

National Comprehensive Cancer Network. 2017. "Non-Small Cell Lung Cancer. NCCN Guidelines Version 8.2017." doi:10.1007/s10269-013-2303-9.

National Institute for Health and Care Excellence. 2017. "Bisphosphonates for Treating Osteoporosis." *Technology Appraisal Guidance (TA464)*, no. August.

National Osteoporosis Guideline Group. 2017. "NOGG 2017: Clinical Guideline for the Prevention and Treatment of Osteoporosis." https://link.springer.com/article/10.1007/s11657-017-0324-5.

NHS Scotland. 2016. "Nivolumab, 10mg/mL, Concentrate for Solution for Infusion (Opdivo®). SMC No. (1180/16)," no. September: 1–12.

NIH consensus statements. 2001. "Osteoporosis Prevention, Diagnosis and Therapy." *JAMA* 285 (6): 785–95.

Novello, S., F. Barlesi, R. Califano, T. Cufer, S. Ekman, M. Giaj Levra, K. Kerr, et al. 2016. "Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-Up." *Annals of Oncology* 27 (Supplement 5): V1–27. doi:10.1093/annonc/mdw326.

Pan-canadian Oncology Drug Review. 2016. "Final Recommendation for Nivolumab (Opdivo) for Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer."

Raisz, Lawrence G. 2005. "Pathogenesis of Osteoporosis: Concepts, Conflicts, and Prospects." *Journal of Clinical Investigation* 115 (12): 3318–25. doi:10.1172/JCI27071.

Reck, M., J.R. Brahmer, B. Bennett, F. Taylor, J.R. Penrod, M. Derosa, H. Dastani, and R. Gralla. 2016. "Overall Health Status (HS) in Patients (Pts) with Advanced (Adv) Non-Squamous (NSQ) NSCLC Treated with Nivolumab (Nivo) or Docetaxel (Doc) in CheckMate 057." *Annals of Oncology* 27 (Supplement 6). doi:10.1093/annonc/mdw383.17.

Reid, David M., Jean Pierre Devogelaer, Kenneth Saag, Christian Roux, Chak Sing Lau, Jean Yves Reginster, Philemon Papanastasiou, et al. 2009. "Zoledronic Acid and Risedronate in the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis (HORIZON): A Multicentre, Double-Blind, Double-Dummy, Randomised Controlled Trial." *The Lancet* 373 (9671). Elsevier Ltd: 1253–63. doi:10.1016/S0140-6736(09)60250-6.

Scottish Medicines Consortium. 2008. "Zoledronic Acid , 5mg Solution for Infusion (Aclasta®). No. (447/08)."

Shea, Beverley J., Lex M. Bouter, Joan Peterson, Maarten Boers, Neil Andersson, Zulma Ortiz, Tim Ramsay, Annie Bai, Vijay K. Shukla, and Jeremy M. Grimshaw. 2007. "External Validation of a Measurement Tool to Assess Systematic Reviews (AMSTAR)." *PLoS ONE* 2 (12). doi:10.1371/journal.pone.0001350.

Shepherd, Frances A., Janet Dancey, Rodryg Ramlau, Karin Mattson, Richard Gralla, Mark O'Rourke, Nathan Levitan, et al. 2000. "Prospective Randomized Trial of Docetaxel Versus Best Supportive Care in Patients With Non–Small-Cell Lung Cancer Previously Treated With Platinum-Based Chemotherapy." *Journal of Clinical Oncology* 18 (10): 2095–2103. doi:10.1200/JCO.2000.18.10.2095.

The Royal Australian College of General Practitioners and Osteoporosis Australia. 2017. *Osteoporosis Prevention, Diagnosis and Management in Postmenopausal Women and Men over 50 Years of Age. 2nd Edition.* East Melbourne, Vic: RACGP. http://www.racgp.org.au/download/Documents/Guidelines/Musculoskeletal/osteoporosis-guidelines.pdf.

U.S. Food and Drug Administration. 2018. "FDA Approved Drug Products." Accessed April 9. http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/.

Wang, Chao. 2017. "Efficacy and Safety of Zoledronic Acid for Treatment of Postmenopausal Osteoporosis: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials." *American Journal of Therapeutics* 24 (5).

Wang, G, L Sui, P Gai, G Li, X Qi, and X Jiang. 2017. "The Efficacy and Safety of Vertebral Fracture Prevention Therapies in Post- Menopausal Osteoporosis Treatment." *Bone Joint Res* 6 (7): 452–63. doi:10.1302/2046-3758.67.BJR-2016-0292.R1.

Yang, Xu-cheng, Zhen-han Deng, Ting Wen, Wei Luo, Wen-feng Xiao, Rui-bo Zhao, and Yu-sheng Li. 2016. "Network Meta-Analysis of Pharmacological Agents for Osteoporosis Treatment and Fracture Prevention." *Cell Physiol Biochem* 40: 781–95. doi:10.1159/000453138.

Zhou, J, X Ma, T Wang, and S Zhai. 2016. "Comparative Efficacy of Bisphosphonates in Short-Term Fracture Prevention for Primary Osteoporosis: A Systematic Review with Network Meta-Analyses." *Osteoporos Int* 27 (11). doi:10.1007/s00198-016-3654-z.

Zhou, Junwen, Tiansheng Wang, Xilan Zhao, and Donald R Miller. 2016. "Comparative Efficacy of Bisphosphonates to Prevent Fracture in Men with Osteoporosis: A Systematic Review with Network Meta-Analyses." *Rheumatology and Therapy* 3. Springer Healthcare: 117–28. doi:10.1007/s40744-016-0030-6.

IX. ANEXOS

ANEXO N°1 – CONDICIONES DE USO

El paciente a ser considerado para recibir ácido zoledrónico debe cumplir con los siguientes criterios clínicos (los cuales deben ser acreditados por el médico tratante al momento de solicitar la aprobación del medicamento al Comité Farmacoterapéutico correspondiente en cada paciente específico):

Diagnóstico/condición de salud	Paciente con diagnóstico de osteoporosis primaria con contraindicación de tratamiento con bifosfonatos vía oral por compromiso esofágico
Grupo Etario	Mayores de 50 años
Tiempo máximo que el Comité Farmacoterapéutico puede aprobar el uso del medicamento en cada paciente	12 meses
Condición clínica del paciente para ser apto de recibir el medicamento	- Densitometría T Score ≤ -2.5 DS con o sin fractura previa por fragilidad o densitometría ≤ -1.5 DS con fractura previa por fragilidad - Contraindicación de uso de bifosfonatos orales (ácido alendrónico) debido a las siguientes enfermedades esofágicas: o Complicaciones de la enfermedad por reflujo gastroesofágico: ▪ Esofagitis erosiva (a pesar de tratamiento con inhibidores de la bomba de protones; i.e., omeprazol) ▪ Adenoma esofágico ▪ Metaplasia gástrica e intestinal en esófago incluyendo Esófago de Barret ▪ Displasia esofágica ▪ Neoplasia maligna de esófago ▪ Estenosis esofágica o Acalasia

Presentar la siguiente información ADICIONAL debidamente documentada en el expediente del paciente de la solicitud del medicamento.	1. Densitometría ósea por absorciometría dual de rayos X (DXA) 2. Evaluación de fracturas vertebrales por morfometría vertebral o radiografía 3. Evaluación de fracturas no vertebrales por historia clínica 4. Sustento clínico de contraindicación de uso de bifosfonatos orales (ácido alendrónico) por compromiso esofágico: a. Endoscopia digestiva alta y/o radiografía del esófago b. Biopsia (en caso de lesiones histológicas como esófago de Barret, displasia esofágica y neoplasias malignas) c. Reporte de farmacia sobre uso de omeprazol (en caso de esofagitis erosiva)
Presentar la siguiente información debidamente documentada al término de la administración del tratamiento y al seguimiento con el Anexo N° 07 de la Directiva N° 003-IETSI-ESALUD-2016.	5. Densitometría ósea por absorciometría dual de rayos X (DXA) 6. Evaluación de fracturas vertebrales por morfometría vertebral o radiografía 7. Evaluación de fracturas no vertebrales por historia clínica 8. Reporte de eventos adversos
Criterios para la suspensión del medicamento	1. Suspensión por toxicidad (e.g., empeoramiento de la función renal). 2. Suspensión por ineficacia, según etiqueta aprobada por la FDA: *"No se ha determinado la duración óptima del uso de ácido zoledrónico. Se debe considerar la suspensión de medicamento en pacientes con bajo riesgo de fractura después de 3 a 5 años de uso".*