



Giunta Regionale

Direzione Generale Sanità e Politiche Sociali

## **Commissione Regionale Farmaco**

(D.G.R. 1540/2006 e D.G.R. 2330/2008)

*Documento relativo a:*

**ACIDO ZOLEDRONICO**

Settembre 2010

## Acido zoledronico

### Indicazioni registrate

L'acido zoledronico (4 mg e 5 mg) è attualmente in PTR per (1) il trattamento del morbo di Paget osseo in adulti (Aclasta®, fiala ev 5 mg), (2) la prevenzione di eventi correlati all'apparato scheletrico (fratture patologiche, schiacciamenti vertebrali, radioterapia o interventi chirurgici all'osso, ipercalcemia neoplastica) in pazienti affetti da tumori maligni allo stadio avanzato che interessano l'osso e (3) il trattamento dell'ipercalcemia neoplastica (Zometa®, fiala ev 4 mg).

La presente valutazione riguarda le seguenti estensioni delle indicazioni di Aclasta®:

- trattamento dell'osteoporosi nelle donne in post-menopausa ad aumentato rischio di frattura (autorizzazione EMA del 03/10/2007);
- trattamento dell'osteoporosi nelle donne in post-menopausa e degli uomini ad aumentato rischio di frattura, inclusi coloro con recente frattura dell'anca da trauma lieve (autorizzazione EMA del 24/07/2008);
- trattamento dell'osteoporosi associata ad una terapia sistemica di glucocorticoidi a lungo termine in donne in post-menopausa e in uomini ad aumentato rischio di frattura (autorizzazione EMA del 22/06/2009).

### Trattamento di riferimento disponibile per le patologie elencate

I bifosfonati autorizzati per il trattamento dell'osteoporosi, e già inclusi in PTR, sono l'acido alendronico e l'acido risedronico.

Altri farmaci indicati per l'osteoporosi sono il raloxifene, la teriparatide e il ranelato di stronzio.

### Meccanismo d'azione

L'acido zoledronico appartiene alla classe dei bifosfonati contenenti azoto ed agisce principalmente sul tessuto osseo. È un analogo stabile del pirofosfato endogeno che, legando l'idrossiapatite presente nell'osso, inibisce il processo di riassorbimento del tessuto osseo mediato dagli osteoclasti.

### Evidenze disponibili per il farmaco in oggetto e loro trasferibilità

*1) Trattamento dell'osteoporosi nelle donne in post-menopausa ad aumentato rischio di frattura.*

L'efficacia dell'acido zoledronico nel trattamento dell'osteoporosi post-menopausale è stata valutata in uno studio clinico randomizzato e controllato (RCT)<sup>1</sup>, condotto verso placebo, della durata di 3 anni, che ha incluso 7736 donne di età 65-89 anni che presentavano una delle seguenti caratteristiche:

- T-score della densità minerale ossea (BMD) del collo femorale • -1,5 e almeno due fratture vertebrali pre-esistenti lievi o una moderata;
- T-score della BMD del collo femorale • -2,5 con o senza evidenza di fratture vertebrali pre-esistenti.

L'85% dei pazienti era al primo trattamento con bifosfonati.

La coorte è stata suddivisa in due gruppi: donne che non assumevano nessun trattamento concomitante per l'osteoporosi (I gruppo) e donne che ricevevano un trattamento concomitante (II gruppo) con altri farmaci diversi dai bifosfonati (calcitonina, raloxifene, tamoxifene, terapia ormonale sostitutiva, tibolone). Entrambi i gruppi ricevevano una terapia concomitante a base di calcio (1000-1500 mg) e supplementi di vitamina D.

L'obiettivo primario consisteva nel dimostrare la superiorità dell'acido zoledronico rispetto al placebo in termini di riduzione dell'incidenza di nuove fratture vertebrali (valutata solo nel I gruppo) e di fratture dell'anca (valutata in entrambi i gruppi). I risultati hanno evidenziato un'incidenza di nuove fratture vertebrali (endpoint primario) nel 3,26% delle pazienti trattate con acido zoledronico rispetto al 10,87% del gruppo trattato con il placebo ( $p < 0,0001$ ).

Per quanto riguarda le fratture dell'anca, l'acido zoledronico 5 mg ha determinato una riduzione del rischio del 41% ( $p = 0,0024$ ) rispetto al placebo.

A supporto della richiesta di estensione delle indicazioni è stato presentato uno studio di non inferiorità dell'acido zoledronico 5 mg vs alendronato 70 mg/settimana condotto in donne in postmenopausa precedentemente trattate con alendronato. I risultati dell'endpoint primario, rappresentato dall'aumento percentuale della BMD lombare dal basale al dodicesimo mese, non hanno evidenziato differenze

## Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

statisticamente significative tra i due trattamenti, confermando la non inferiorità dell'acido zoledronico 5 mg rispetto all'alendronato in termini di sicurezza e tollerabilità.

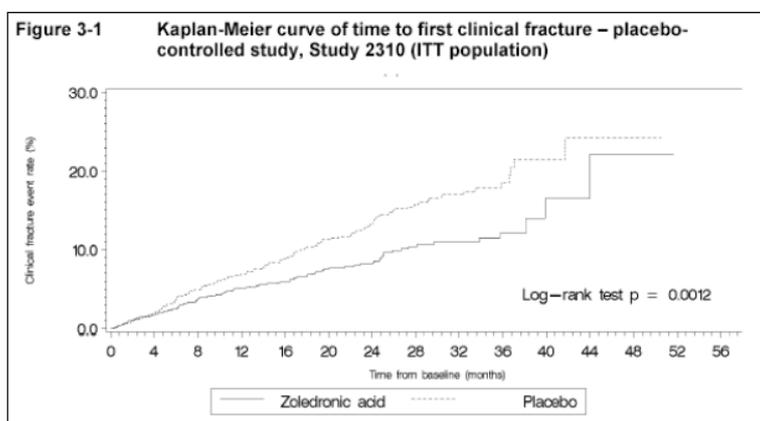
2) *Trattamento dell'osteoporosi nelle donne in post-menopausa e degli uomini ad aumentato rischio di frattura, inclusi coloro con recente frattura dell'anca da trauma lieve.*

L'efficacia dell'acido zoledronico, nella prevenzione di nuove fratture cliniche in condizioni di aumentato rischio è stata valutata in un RCT<sup>2</sup> condotto verso placebo che ha incluso 2127 pazienti di età > 50 anni. I soggetti arruolati sono quindi stati trattati con acido zoledronico (n=1065) o con placebo (n=1062) per un totale di 508 uomini (24%) e 1619 donne (76%).

Il campione comprendeva anche soggetti che avevano avuto una frattura dell'anca nei 90 giorni precedenti alla data di inizio dello studio.

I pazienti di entrambi i bracci sono stati trattati con paracetamolo (per contrastare i sintomi post-infusione), calcio e vitamina D, mentre non è stato concesso l'uso di qualsiasi altro farmaco per l'osteoporosi.

L'obiettivo primario dello studio era la valutazione del tempo necessario all'insorgenza della prima frattura clinica. I risultati sono riportati nel grafico sottostante:



I pazienti trattati con acido zoledronico hanno avuto una riduzione del rischio di fratture cliniche del 33% rispetto ai pazienti trattati col placebo nei diversi sottogruppi; le riduzioni • 33% sono state statisticamente significative per le donne caucasiche di età > 75 anni (p<0,005). Al termine dello studio, 92 pazienti in trattamento con l'acido zoledronico hanno avuto almeno una frattura clinica vs 139 pazienti del gruppo placebo, con una riduzione dell'incidenza di fratture pari al 35% (OR 0,65; CI 0,50 – 0,84 p=0,0012).

Un ulteriore RCT<sup>2</sup> di supporto ha messo in evidenza la non inferiorità, in termini di efficacia e sicurezza, dell'acido zoledronico (5 mg/anno ev) rispetto all'acido alendronico (70 mg/settimana os) in un campione di 302 uomini con osteoporosi primaria oppure osteoporosi secondaria a ipogonadismo. L'endpoint primario era rappresentato dall'aumento percentuale della densità ossea (BMD) a 24 mesi.

3) *Trattamento dell'osteoporosi associata ad una terapia sistemica di glucocorticoidi a lungo termine nelle donne in post-menopausa e negli uomini ad aumentato rischio di frattura(22/06/2009)*

Questa indicazione è stata approvata sulla base di un RCT<sup>3</sup>, della durata di 12 mesi, che ha coinvolto 833 pazienti (uomini e donne di età 18-85 anni) suddivisi in "popolazione di prevenzione" (pazienti con terapia sistemica di glucocorticoidi ad alto dosaggio per un periodo ≤3 mesi; n=545) e "popolazione di trattamento" (pazienti con terapia sistemica di glucocorticoidi ad alto dosaggio per più di 3 mesi; n=288). Entrambi i gruppi ricevevano una terapia concomitante a base di calcio (1000-1500 mg) e supplementi di vitamina D.

L'obiettivo primario dello studio era dimostrare la non inferiorità dell'acido zoledronico (5 mg/anno ev) vs risendronato (5 mg/die os) in entrambe le popolazioni attraverso la valutazione del cambiamento percentuale di densità ossea (BMD) del tratto lombare. Dopo 1 anno di terapia, l'aumento nella BMD del tratto lombare ottenuta con acido zoledronico è stato confrontabile a quella ottenuta con risedronato, confermando quindi la non inferiorità dell'acido zoledronico 5 mg impiegato sia nella prevenzione sia nel trattamento dell'osteoporosi. L'incidenza complessiva di reazioni avverse è stata significativamente più alta con l'acido zoledronico (p<0,05).

## Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

### Costo

Un anno di trattamento con acido zoledronico (5 mg ev / anno) ha un prezzo al pubblico di 557,36 euro; mentre il prezzo al pubblico di un anno di acido alendronico (70 mg os a settimana) è di 232,32 euro.

### Sicurezza

Il CHMP ha confermato il profilo di sicurezza già noto per l'acido zoledronico 5 mg ev. Non è emerso nessun segnale inatteso, sebbene sia stata osservata una significativa incidenza di fibrillazione atriale grave (1,3% vs 0,6%) ed un incremento acuto della creatinina sierica rispetto ai controlli. Le reazioni avverse hanno riguardato principalmente reazioni dovute all'infusione come piressia, dolori muscolo-scheletrici e malessere simil-influenzale che si sono verificati entro 3 giorni dall'infusione. Tali sintomi sono diminuiti alle successive infusioni, come noto dai risultati dei precedenti studi.

Il CHMP ha, inoltre, affermato che la sicurezza del farmaco negli uomini è comparabile a quella emersa dagli studi sulle donne in postmenopausa con osteoporosi.

Da evidenziare che nella fase *post-marketing* sono stati segnalati diversi casi di compromissione e insufficienza renale che hanno portato alla pubblicazione di una Nota Informativa Importante<sup>4</sup> da parte dell'AIFA e all'aggiornamento della scheda tecnica di Aclasta® nei paragrafi 4.4 (Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego) e 4.8 (Effetti indesiderati).

### Conclusioni

L'acido zoledronico si è dimostrato efficace nel trattamento dell'osteoporosi e presenta il vantaggio della monosomministrazione annuale con miglioramento dell'aderenza al trattamento. Tuttavia, fino a quando non saranno disponibili studi comparativi con le formulazioni di bifosfonati già in PTR e non saranno chiariti alcuni importanti aspetti di sicurezza, prevalentemente di tipo cardiaco (fibrillazione atriale) e renale (compromissione e insufficienza renale), l'inclusione nel PTR dell'acido zoledronico 5 mg per l'indicazione nell'osteoporosi è da considerare limitata ai pazienti che non hanno ottenuto benefici dalla terapia con le formulazioni orali di bifosfonati già incluse in PTR.

### Bibliografia

1. Aclasta-H-595-II-10 : EPAR - Scientific Discussion – Variation
2. Aclasta-H-595-II-16 : EPAR - Assessment Report - Variation
3. Aclasta-H-595-II-17 : EPAR - Assessment Report – Variation
4. <http://www.agenziafarmaco.it/it/nii>

Documento approvato nella seduta della CRF del 23 settembre 2010