

INFORME DE EVALUACIÓN

Principio activo:	IBANDRONATO
Nombre Comercial y presentaciones:	BONVIVA® (Roche) 150 mg 1 comprimido recubierto (34,66 €)
Condiciones de dispensación:	Receta médica
Fecha de evaluación:	Febrero 2006
Fecha de comercialización:	Enero 2007
Procedimiento de autorización:	Centralizado

INDICACIONES APROBADAS¹

Tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas con riesgo elevado de fractura. Se ha demostrado una reducción en el riesgo de fracturas vertebrales; la eficacia en fracturas de cuello femoral no ha sido establecida.

MECANISMO DE ACCIÓN¹

El ácido ibandronico (IBN) es un bisfosfonato nitrogenado. Inhibe la actividad osteoclástica del tejido óseo sin influir directamente en la formación de hueso.

FARMACOCINÉTICA¹

IBN se absorbe rápidamente en la parte alta del tubo digestivo tras su administración, alcanzándose concentraciones plasmáticas máximas al cabo de 0,5 a 2 horas (mediana de 1 hora) en ayunas y presentando una biodisponibilidad absoluta del 0,6 %.

El grado de absorción de IBN se altera cuando se toma junto con alimentos o bebidas (que no sean agua del grifo). La biodisponibilidad disminuye casi en un 90 % si IBN se administra con un desayuno habitual y no en ayunas. Tanto la biodisponibilidad como el incremento de la densidad mineral ósea (DMO) disminuyen si el desayuno o las bebidas se ingieren en los 60 minutos después de tomar IBN.

La unión a proteínas plasmáticas es del 85% - 87%. La fracción absorbida de IBN desaparece de la circulación a través de su unión al hueso (40-50% en mujeres posmenopáusicas) y el resto se elimina inalterado por la orina. La fracción no absorbida se excreta de forma inalterada con las heces.

La semivida terminal aparente se sitúa en el intervalo de 10 a 72 horas. Como los valores calculados están principalmente en función de la duración del estudio, de la dosis administrada y de la sensibilidad analítica, la semivida terminal real es probable que sea sustancialmente más larga, al igual que ocurre con otros bisfosfonatos. Los valores plasmáticos iniciales descienden en seguida para alcanzar el 10 % de los valores máximos a las 3 y a las 8 horas de su administración intravenosa u oral, respectivamente.

El aclaramiento total es reducido (84-160 ml/min). La depuración renal (aprox. 60 ml/min entre mujeres posmenopáusicas sanas) explica del 50 al 60 % de la depuración total y se relaciona con el aclaramiento de creatinina. La diferencia entre el aclaramiento total y la depuración renal refleja la captación por el hueso.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN¹

La pauta de administración de IBN es de **un comprimido, vía oral, una vez al mes**, preferiblemente el mismo día de cada mes, después del ayuno nocturno (como mínimo, de 6 horas) y **1 hora antes del desayuno** o de la primera bebida distinta del agua o de cualquier otro medicamento o suplemento por vía oral incluido el calcio.

Las pacientes deben tragar los comprimidos enteros con un vaso de agua del grifo (nunca agua mineral) (de 180 a 240 ml), sentadas o de pie y no se podrán tumbar hasta 1 hora después.

Los comprimidos no se deben masticar ni chupar debido al peligro potencial de úlceras bucofaríngeas.

En caso de olvido de una dosis, la paciente deberá tomar un comprimido la mañana siguiente al día en que recuerde que olvidó la dosis, a menos que falten 7 días o menos para la administración de la siguiente dosis, en cuyo caso esperará y continuará tomando la dosis mensual en la fecha originalmente elegida.

Las pacientes no deberán tomar dos comprimidos en una misma semana.

Si el aporte dietético es insuficiente, la paciente debería recibir suplementos de calcio y/o vitamina D.

EFICACIA CLÍNICA²⁻⁷

Los principales ensayos clínicos en los que se ha estudiado la eficacia y seguridad de IBN en el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica, son los estudios BONE y MOBILE, en los que se compara IBN oral diario con IBN oral en pautas intermitentes.

Estudio BONE³

La autorización de la formulación de IBN 2,5 mg/día (EMA, febrero 2004, no comercializada en España) se basó en los resultados del estudio BONE, que **es el único ensayo que valora el efecto de IBN oral en la incidencia de fractura vertebral**. En este ensayo se comparó IBN en pauta diaria (2,5 mg/día) con IBN en pauta intermitente (20 mg cada 2 días durante 24 días, cada 3 meses), siendo ésta distinta a la pauta mensual actualmente autorizada. Todas las mujeres recibían calcio 500 mg y vitamina D 400 UI al día.

En este ensayo aleatorizado, doble-ciego, de 3 años de duración, en el que participaron 2.946 mujeres posmenopáusicas con fractura vertebral previa, con una media de edad de 69 años, IBN redujo significativamente el riesgo de nuevas fracturas vertebrales radiológicas (4,7% en el grupo IBN 2,5 mg/día, $p=0,0001$; 4,9% en el grupo de IBN intermitente, $p=0,0006$; 9,6% en el grupo placebo).

IBN no demostró ser más eficaz que placebo en la reducción de las fracturas no vertebrales ni fracturas de cadera.

Estudio MOBILE^{4,5}

La autorización de la formulación de IBN mensual en el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica, que se comercializa ahora en España, se basa en los resultados del estudio MOBILE. En este ensayo aleatorizado, doble-ciego, de no inferioridad, de 2 años de duración, en el que participaron 1.609 mujeres posmenopáusicas con una media de edad de 66 años, se comparó el efecto sobre la **DMO lumbar** de IBN en pauta diaria frente a IBN en diferentes pautas mensuales: 50 mg 2 días consecutivos/mes; 100 mg/mes, 150 mg/mes. Todas las mujeres recibían calcio 500 mg y vitamina D 400 UI al día.

Los resultados muestran que IBN oral mensual no es inferior, respecto al aumento de la DMO lumbar, a IBN oral diario. El aumento de DMO lumbar a 2 años fue de 5,0% (IC 95% 4,4-5,5) en el grupo IBN 2,5 mg/día y 6,6% (IC 95% 6,0-7,1) en el grupo IBN 150 mg/mes.

El aumento de DMO de cadera completa fue de 2,5% (IC 95% 2,1-2,9) y de 4,2% (IC 95% 3,8-4,5), respectivamente².

Por el momento, no se ha publicado ningún ensayo en el que IBN oral mensual (150 mg/mes) reduzca la incidencia de fracturas vertebrales. Sin embargo, debido a que IBN diario e IBN en pauta intermitente sí lo han hecho (ESTUDIO BONE), y visto que en el estudio MOBILE, la forma mensual mostró no ser inferior a IBN diario, se asume su eficacia en la reducción de fracturas vertebrales (lo mismo que ocurre con las formas de administración semanal de otros bisfosfonatos). Por el contrario, IBN (ni diario, ni intermitente ni mensual) **no ha demostrado reducir el riesgo de fracturas de cadera**, a diferencia de otros bisfosfonatos (alendronato y risedronato).

No se han publicado ensayos comparativos que midan la incidencia de fracturas frente a otros bisfosfonatos. Los laboratorios Roche y GSK han anunciado el inicio de un ensayo clínico de comparación directa de IBN oral mensual vs alendronato semanal (ensayo MOTION, de no inferioridad, de un año de duración, siendo la variable principal la DMO lumbar y de cadera)⁶. Sin embargo, no está diseñado para medir la incidencia de fractura de cadera que es la variable primaria en el tratamiento de la osteoporosis.

No habiendo datos que permitan la comparación directa de la eficacia antifractura de los tratamientos de la osteoporosis, no deben utilizarse los datos densitométricos o bioquímicos para establecer la comparación⁷.

SEGURIDAD

Reacciones adversas (RAM)^{1,2,5}

En el estudio MOBILE⁵, el perfil de seguridad de IBN 150 mg/mes e IBN 2,5 mg/día, fue similar. No hubo diferencias en cuanto al % de pacientes que sufrieron un acontecimiento adverso posible o probablemente relacionado con la medicación (30-37% de los pacientes). La mayoría de las reacciones adversas que se produjeron fueron de intensidad leve a moderada. Tampoco hubo diferencias en el % de pacientes que abandonaron el ensayo debido a los acontecimientos adversos (5,1-7,6%).

Las RAM frecuentes (1-10%) con IBN mensual a dos años fueron: dolor abdominal, dispepsia, síntomas pseudo-gripales (más comunes con IBN 150 mensual (3,3%) que con el diario (0,3%)), náuseas, diarrea, mialgia, artralgia, artromialgia, rigidez muscular, gastritis^{1,2}.

No se observaron diferencias en la incidencia de RAM en el tracto gastrointestinal entre las pacientes tratadas con IBN mensual y las tratadas con IBN diario.

Tras dos años de tratamiento en el estudio MOBILE no aparecieron evidencias de nefrotoxicidad ni de osteonecrosis aséptica.

Advertencias y precauciones¹

Antes de iniciar el tratamiento con IBN, hay que corregir la hipocalcemia, así como otros trastornos del metabolismo óseo y mineral. El aporte suficiente de calcio y vitamina D es esencial para todas las pacientes.

Los bisfosfonatos se han asociado con disfagia, esofagitis y úlceras esofágicas o gástricas. Por lo tanto las pacientes, sobre todo aquellas con antecedentes de prolongación del tránsito esofágico, habrán de prestar especial atención y cumplir las instrucciones posológicas. Los médicos han de estar atentos a los signos o síntomas que indiquen una posible reacción esofágica durante el tratamiento. Las pacientes deben ser instruidas para interrumpir el tratamiento y acudirán al médico si aparecen síntomas de irritación esofágica del tipo de disfagia reciente o progresiva, dolor con la deglución, dolor retrosternal o ardor de estómago.

Como los AINE y los bisfosfonatos se asocian con irritación gastrointestinal, se recomienda tener precaución cuando se administren concomitantemente.

Contraindicaciones¹

- Hipocalcemia.
- Hipersensibilidad a IBN o a alguno de los excipientes.

Utilización en situaciones especiales¹

Pacientes con insuficiencia renal: no es preciso un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada si el aclaramiento de creatinina es mayor o igual de 30 ml/min. No se recomienda el uso en pacientes con un aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min.

Pacientes con alteraciones de la función hepática: no se precisa ningún ajuste posológico.

Pacientes de edad avanzada: no se requiere ningún ajuste posológico.

Interacciones¹

La biodisponibilidad oral de IBN disminuye en general con la ingesta de alimentos. En concreto, los productos que contienen calcio y otros cationes multivalentes (como aluminio, magnesio y hierro), incluida la leche, pueden interferir en la absorción de IBN. En lo que respecta a los medicamentos, también es probable que los suplementos de calcio, los

antiácidos y otros medicamentos para administración oral que contienen los cationes mencionados dificulten la absorción de IBN. Así pues, se recomienda no tomar ningún otro medicamento por vía oral y ayuno nocturno (como mínimo, de 6 horas) antes de tomar IBN y su mantenimiento durante una hora después.

Las interacciones metabólicas son consideradas poco probables, puesto que IBN no inhibe las isoenzimas principales del citocromo P450.

PAUTA

IBN presenta la ventaja de administrarse una vez al mes frente a la administración diaria o semanal de alendronato y risedronato. Se ha publicado un estudio (estudio BALTO⁸), aleatorizado, abierto y cruzado, de 6 meses de duración, en el que participaron 342 mujeres con osteoporosis posmenopáusica, a las que se administró alendronato semanal durante 3 meses y, posteriormente, IBN mensual durante otros 3 meses (o viceversa). La variable principal del estudio fue la preferencia expresada por las pacientes respecto al tratamiento. El 66,1% prefirió IBN mensual frente al 26,5% que prefirió alendronato semanal ($p < 0,0001$), y el 7,4% expresó no tener preferencia por ninguno de los tratamientos.

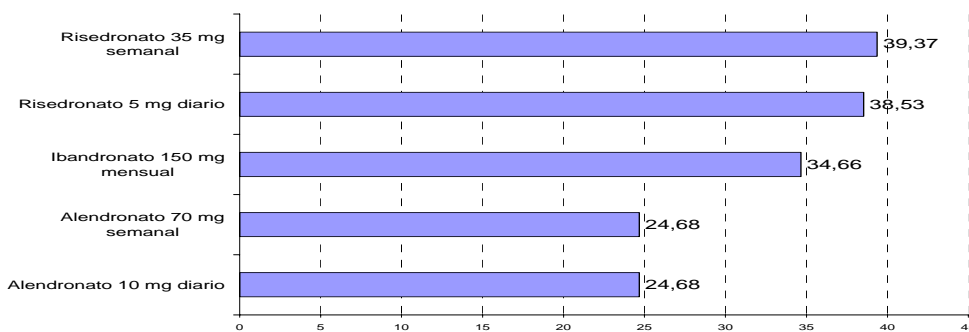
No obstante, a pesar de la preferencia se desconoce si con una administración mensual se consigue un mejor cumplimiento del tratamiento que con una frecuencia de administración semanal. De hecho, en la metodología del ensayo se dice que se va a medir el cumplimiento terapéutico, pero en los resultados no se hace comentario alguno.

Además, tal y como comenta el Scottish Medicines Consortium⁹, existen estudios que muestran que el cambio de una pauta diaria a una pauta semanal mejora el cumplimiento del tratamiento con bisfosfonatos, y sin embargo, no está tan clara la ventaja de la administración mensual frente a la semanal.

Por otra parte, se recomienda la administración tanto de alendronato como de risedronato como mínimo 30 minutos antes del desayuno, mientras que se recomienda administrar IBN como mínimo 1 hora antes del mismo.

COSTE

COSTE DDD/MES (€)



*Alendronato tiene precio de referencia (24,68 €). Orden SCO/3997/2006 (BOE 30/12/06).

LUGAR EN TERAPÉUTICA

Un aspecto importante a tener en cuenta en el tratamiento de la osteoporosis es que, mientras gran parte de las fracturas vertebrales son asintomáticas, las fracturas de cadera suponen una gran pérdida de calidad de vida para las personas que las sufren, constituyendo un gran problema de salud. De hecho, 1 de cada 5 personas que ha sufrido una fractura de cadera no vive más de 1 año tras la fractura. Además únicamente 1/3 de los pacientes que han sufrido fractura de cadera vuelve a recobrar el estado de salud previo a la misma¹⁰. Por ello, la variable principal a valorar en los ensayos clínicos debe ser la reducción de las fracturas de cadera, debido a su importancia en la morbi-mortalidad de los pacientes.

En la actualidad, los fármacos de elección en el tratamiento de la osteoporosis son alendronato y risedronato, que han demostrado reducir el riesgo de fracturas vertebrales y de cadera. La reducción del riesgo de fracturas de cadera se observó en mujeres mayores de 65 años y con fractura vertebral previa. Ibandronato presenta una posología más cómoda: una administración mensual frente a una administración diaria/semanal de los otros bisfosfonatos, si bien se desconoce si con una administración mensual se consigue un mejor cumplimiento del tratamiento. Al no haber demostrado reducir las fracturas de cadera, que es el objetivo principal a conseguir en el tratamiento de la osteoporosis, no se puede recomendar dicho fármaco como tratamiento de elección.

RESUMEN ANÁLISIS COMPARATIVO

Fármaco comparador: ALENDRONATO, RISEDRONATO

1. Eficacia – INFERIOR
2. Seguridad – SIMILAR
3. Pauta – TEÓRICAMENTE SUPERIOR (mensual frente a semanal). Parece más cómodo pero no se sabe con cual se dará un mejor cumplimiento.
4. Coste – SUPERIOR A ALENDRONATO

CONCLUSIÓN

Ibandronato es un bisfosfonato ya comercializado en España en el tratamiento de la hipercalcemia maligna para su administración por vía parenteral. Actualmente se ha comercializado una nueva forma farmacéutica oral indicada en el tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas para reducir el riesgo de fracturas vertebrales.

Ibandronato no ha demostrado reducir el riesgo de fracturas de cadera, a diferencia de alendronato y risedronato.

Su perfil de seguridad es similar al de otros bisfosfonatos.

Ibandronato presenta la ventaja de administrarse una vez al mes frente a la administración diaria o semanal de alendronato y risedronato. No obstante, se desconoce si con una administración mensual se consigue un mejor cumplimiento del tratamiento que con una frecuencia de administración semanal.

En definitiva, alendronato y risedronato siguen siendo los fármacos de elección en el tratamiento de la osteoporosis ya que han demostrado reducir el riesgo de fractura de cadera (en mujeres mayores de 65 años y con fractura vertebral previa), que es el objetivo más relevante en el tratamiento de la osteoporosis.

FRASE RESUMEN: “Continuar utilizando alendronato o risedronato, fármacos considerados actualmente de elección en el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica, por su superioridad en términos de eficacia”.

CALIFICACIÓN: “NO APORTA NADA NUEVO”

Posibilidades de calificación:	
Interesante	***
Aporta algo	**
Aporta en situaciones concretas	*
No aporta nada nuevo	●
Experiencia clínica insuficiente	¿?

La evaluación de novedades terapéuticas en el momento de su comercialización se apoya en información cuya validez puede verse limitada con el paso del tiempo, por lo que debe ser empleada con precaución.

Esta evaluación ha sido realizada de acuerdo con el Procedimiento Normalizado de Trabajo de los Comités de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Andalucía, Cataluña, Euskadi, Aragón y Navarra.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha técnica de BONVIVA® 150 mg (Roche).
2. European Medicines Agency. Bonviva (Ibandronic acid). EMEA/278873/2005. Disponible en: <http://www.emea.eu.int/humandocs/PDFs/EPAR/Bonviva/294803en8a.pdf>. Accedido el 31/01/2006.
3. Chesnut CH, Skag A, Christiansen C, Recker R, Stakkestad JA, Hoiseth A, et al. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2004;19(8):1241-9.
4. Miller PD, McClung MR, Macovei L, Stakkestad JA, Luckey M, Bonvoisin B, et al. Monthly oral ibandronate therapy in postmenopausal osteoporosis: 1-year results from the MOBILE study. *J Bone Miner Res.* 2005;20(8):1315-22.
5. Reginster JY, Adami S, Lakatos P, Greenwald M, Stepan JJ, Silverman SL, et al. Efficacy and tolerability of once-monthly oral ibandronate in postmenopausal osteoporosis: 2-year results from the MOBILE study. *Ann Rheum Dis.* doi: 10.1136/ard.2005.044958.
6. Roche and GSK Announce Head-to-Head Study of Osteoporosis Therapies. Trial Compares Efficacy and Safety of Once-Monthly Boniva(R) Versus Weekly Fosamax(R). Disponible en: <http://www.nelm.nhs.uk/Record%20Viewing/viewRecord.aspx?id=554942>. Accedido el 30/01/2006.
7. AFSSAPS. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Traitement médicamenteux de l'ostéoporose post-ménopausique. Argumentaire. Actualisation 2006. Disponible en: <http://agmed.sante.gouv.fr/pdf/5/rbp/ostemarg.pdf>. Accedido el 30/01/2006.
8. Emkey R, Koltun W, Beusterien K, Seidman L, Kivitz A, Devas V, et al. Patient preference for once-monthly ibandronate versus once-weekly alendronate in a randomized, open-label, cross-over trial: the Boniva Alendronate Trial in Osteoporosis (BALTO). *Curr Med Res Opin.* 2005;21(12):1895-903.
9. Ibandronic acid 150 mg, film-coated tablet (BONVIVA®) Scottish Medicine Consortium N° (228/05).
10. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis and Therapy. Osteoporosis Prevention, Diagnosis and Therapy. *JAMA.* 2001;285:785-95.

Otros documentos de interés:

- London New Drugs Group APC/DTC Briefing Document. Once monthly oral ibandronate (Bonviva) for osteoporosis. September 2005.
- Ibandronate. MTRAC January 2006

COMITÉ DE REDACCIÓN

- Iñigo Aizpurua Imaz. Farmacéutico de CEVIME. Departamento de Sanidad.
- Susana Fernández Gallastegui. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Uribe. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Julia Fernández Uria. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Bilbao. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Juan José García Albás. Farmacéutico de BIOEF. Fundación Vasca de Innovación e Investigación Sanitarias.
- Iñigo Gorostiza Hormaetxe. Farmacéutico de BIOEF. Fundación Vasca de Innovación e Investigación Sanitarias.
- Josu Ibarra Amarica. Médico de Atención Primaria; Comarca Araba. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Nekane Jaio Atela. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Interior. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Itxasne Lekue Alcorta. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Ezkerraldea- Enkarterri. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Eulali Mariñalena Mañeru. Médica de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Este. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Carlos Martínez Martínez. Farmacéutico de Farmacia Hospitalaria; Hospital de Txagorritxu. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Carmela Mozo Avellaned. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Este. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Justo Mugica Campos. Médico de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Oeste. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Margarita Odriozola Altuna. Médica de Atención Primaria; Comarca Interior. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Isabel Porras Arregui. Farmacéutica de CEVIME. Departamento de Sanidad.
- Luisa Ugedo Urruela. Farmacóloga; Facultad de Medicina y Odontología. Universidad del País Vasco.
- Elena Valverde Bilbao. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Oeste. Osakidetza-Servicio vasco de salud.

ANEXO 1. ESTUDIOS

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población (N, características)	Pauta de tratamiento	Variables de medida	Tamaño del efecto / Intervalos de confianza / valores p	Comentarios	Calidad del estudio (escala Jadad)
<p>Estudio BONE Chesnut CH, et al. J Bone Miner Res. 2004;19(8):1241-9. Ref (3).</p> <p>Patrocinado por Hoffmann-La Roche</p>	<p>EC multicéntrico aleatorizado, doble ciego, controlado frente a placebo.</p> <p>Objetivo: evaluar la eficacia y seguridad de ibandronato oral diario e intermitente.</p>	<p>2.946 pacientes aleatorizados.</p> <p>1.938 completaron el estudio (34% abandonos). Análisis ITT: 2.929 pacientes Análisis PP: 2.125</p> <p>Duración: 3 años.</p> <p>Criterios inclusión: pacientes con osteoporosis posmenopáusica, 55-80 años, ≥ 5 años desde menopausia, DMO lumbar (L1-L4) T Score < -2,0 con 1-4 fracturas vertebrales (T4-L4).</p> <p>Criterios exclusión: > 2 fracturas lumbares; DMO lumbar < -5,0; enfermedad o terapia (en los últimos 6 meses) que afecte al metabolismo del hueso; tratamiento previo con bisfosfonatos, o fluoruro dentro de los últimos 12 meses o por un período total > 2 años; Cr > 2,4mg/dl; contraindicaciones para tomar Ca o Vitamina D; hiper o hipocalcemia.</p> <p><u>Media de edad:</u> 69 años</p>	<p>-Ibandronato: 2,5 mg/día (n= 982) -Ibandronato: 20 mg/días alternos/12 dosis cada 3 meses (n= 982).</p> <p>-Placebo (n= 982).</p> <p>Todos recibieron además suplementos diarios de 500 mg de Calcio y 400 UI de vitamina D.</p>	<p>Eficacia: Variable principal % de pacientes con nuevas fracturas vertebrales radiológicas.</p> <p>Variables secundarias -% de pacientes con fracturas vertebrales clínicas.</p> <p>-% de pacientes con fracturas NO vertebrales clínicas.</p> <p>-DMO columna vertebral</p> <p>-DMO cadera</p> <p>-Marcadores bioquímicos de resorción y formación ósea.</p> <p>Seguridad</p>	<p>Ibandronato diario: 4,7% (IC 95%: 3,2-6,2%) Ibandronato intermitente: 4,9% (IC 95%: 3,4-6,4%) Placebo: 9,6% (IC 95%: 7,5-11,7%) RRR= 62 y 50% (p= 0,0001 y 0,0006).</p> <p>Ibandronato diario: 2,8% Ibandronato intermitente: 2,8% Placebo: 5,3% RRR= 49 y 48% (p= 0,0117 y 0,0143).</p> <p>No diferencias significativas</p> <p>Aumentos significativos de los Ttos activos frente a placebo (6,5%; 5,7% y 1,3%).</p> <p>Aumentos significativos de los Ttos activos frente a placebo (3,4%, 2,9% y -0,7%).</p> <p>Reducciones significativas de la CTX y NTX/creatinina en orina y de la osteocalcina sérica de los Ttos activos respecto a placebo.</p> <p>Sin diferencias entre grupos. RAM: Ibandronato diario: 19,8%; Ibandronato intermitente: 18,5%; Placebo: 17,9% Abandonos por EA similares en todos los grupos</p>	<p>Análisis de los resultados de fracturas por ITT modificado.</p> <p>Análisis de los resultados de DMO y marcadores de recambio óseo por protocolo.</p> <p>No comentamos nada del análisis posthoc en el subgrupo de pacientes de alto riesgo y la reducción de fracturas no vertebrales porque no estaba dentro de protocolo ni el tamaño de muestra era el indicado.</p>	<p>Aleatorización: 1 Doble Ciego: 1 Pérdidas: 0 Aleatorización apropiada: 1 Ciego apropiado: 0</p> <p>Total: 3 puntos</p>

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población (N, características)	Pauta de tratamiento	Variables de medida	Tamaño del efecto / Intervalos de confianza / valores p	Comentarios	Calidad del estudio (escala Jadad)
<p>Estudio MOBILE.</p> <p>Miller PD, et al. J Bone Miner Res. 2005;20:1315-1322. Ref (4). Resultados a 1 año.</p> <p>Reginster JY, et al. Ann Rheum Dis. doi: 10.1136/ard.2005.044958. Ref (4 y 5). Resultados a 2 años.</p> <p>Patrocinado por Hoffmann-La Roche y GSK.</p>	<p>EC multicéntrico aleatorizado, doble ciego, comparativo de no inferioridad.</p> <p>Objetivo: comparar eficacia y seguridad de pautas mensuales de IBN con IBN diario.</p>	<p>1.609 pacientes aleatorizadas. 1.291 completaron 2 años de estudio.</p> <p>Duración: 2 años</p> <p>Población PP: 1.277 Población ITT: 1.572 Población seguridad: 1.583</p> <p>Criterios Inclusión: pacientes con osteoporosis posmenopáusica, 55-80 años, > 5 años desde menopausia, y una DMO lumbar (L2-L4) T score <-2,5 y >-5,0.</p> <p>Criterios exclusión: enfermedad o terapia (en los últimos 6 meses) que afecte al metabolismo del hueso; tratamiento previo con bisfosfonatos, o fluoruro dentro de los últimos 12 meses o por un período total >2 años; Cr >2,4mg/dl; contraindicaciones para tomar Ca o Vitamina D; úlcera péptica recurrente o activa.</p> <p>Media de edad: 66 años</p>	<p>-Ibandronato: 2,5 mg/día (n= 402) -Ibandronato: 50 mg/50 mg (en 2 días consecutivos/mes) (n= 404) -Ibandronato: 100 mg/mes (n= 402) -Ibandronato: 150 mg/mes (n=401)</p> <p>Todas recibieron además suplementos diarios de 500 mg de Calcio y 400 UI de vitamina D.</p>	<p>Variable principal DMO columna vertebral al año (cambio respecto a situación basal). Margen preestablecido de no inferioridad a los 2 años $\geq -1,3\%$.</p> <p>Variables secundarias DMO columna vertebral a 2 años.</p> <p>DMO en fémur proximal, a 2 años.</p> <p>% respondedores, aumentos de DMO lumbar $\geq 6\%$ y $\geq 3\%$ de cadera completa.</p> <p>Niveles de CTX/creatinina</p> <p>Seguridad, a 2 años</p>	<p>Análisis por protocolo.</p> <p>Incrementos de 3,9% (IC 95% 3,4-4,3); 4,3%; 4,1% y 4,9% (IC 95% 4,4-5,3), para dosis de 2,5 mg/día; 50/50, 100 y 150 mg/mes, respectivamente.</p> <p>Incrementos de 5,0% (IC 95% 4,4-5,5); 5,3% (IC 95% 4,8-5,9); 5,6% (IC 95% 5,1-6,1) y 6,6% (IC 95% 6,0-7,1), para dosis de 2,5 mg/día; 50/50, 100 y 150 mg/mes, respectivamente. Diferencias ES 150 mg/mes vs 2,5 mg/día; p<0,001.</p> <p>Diferencias ES 150 mg/mes y 100 mg/mes vs 2,5 mg/día; (p<0,05.)</p> <p>Diferencias ES 150 mg/mes y 100 mg/mes vs 2,5 mg/día; (p<0,05.)</p> <p>Hubo reducciones similares en los 4 grupos.</p> <p>No hubo grandes diferencias en RA entre los 4 grupos: Abandonos por RA: 5,1-7,6%. RA graves: 9,6-13,9%. RA tracto gastrointestinal alto: 19,9-25,8%. Síndrome gripal relacionado con el tratamiento, más común con IBN 150 mensual (3,3%) que con el diario (0,3%).</p>	<p>A pesar de que la duración del ensayo fue de 2 años, se diseñó el estudio para medir la variable principal DMO columna vertebral a 1 año.</p> <p>No tiene sentido que si la duración del ensayo es de 2 años, la variable principal se mida al año (tratándose de una enfermedad crónica).</p> <p>No parece muy correcto que se elimine de los resultados a 269 pacientes por pobre adherencia (datos a 1 año). Además, el número de pacientes así como las razones de incumplimiento en cada rama de estudio no se especificaron.</p>	<p>Aleatorización: 1 Doble ciego: 1 Pérdidas: 1 Aleatorización apropiada: 1 Ciego apropiado: 0</p> <p>Total: 4 puntos</p>

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población (N, características)	Pauta de tratamiento	Variables de medida	Tamaño del efecto / Intervalos de confianza / valores p	Comentarios	Calidad del estudio (escala Jadad)
<p>Estudio BALTO Emkey R et al. Curr Med Res Opin. 2005;21(12):1895-903.</p> <p>Ref 8</p> <p>Patrocinado por Hoffmann-La Roche y GSK.</p>	<p>EC multicéntrico aleatorizado, abierto, cruzado.</p> <p>Objetivo principal: estudiar la preferencia de la paciente por ibandronato mensual o por alendronato semanal.</p>	<p>342 pacientes con osteoporosis posmenopáusica. Edad: 30-87.</p> <p>-Análisis de seguridad: 335 pacientes. -Análisis ITT modificado: 298</p> <p>Criterios exclusión: mujeres con anomalías de esófago que retardaran su vaciado.</p> <p>Media de edad: 64 años.</p>	<p>-Ibandronato 150 mg/mes (3 meses) + alendronato 70 mg/semana (3 meses)</p> <p>-Alendronato 70 mg/semana (3 meses) + Ibandronato 150 mg/mes (3 meses)</p>	<p>Variable principal Preferencia por los tratamientos.</p>	<p>66,1% prefirió ibandronato ($p < 0,0001$) 26,5% prefirió alendronato 7,4% no tuvo preferencia</p>	<p>Análisis ITT modificado: 298 (pacientes que recibieron por lo menos una dosis de ambos tratamientos y de los que hayan expresado su preferencia).</p> <p>En los métodos se dice que se va a valorar el cumplimiento terapéutico (recuento medicación) y, sin embargo, no se da ningún resultado al respecto.</p>	<p>Aleatorización: 1 Doble ciego: 0 Pérdidas: 0 Aleatorización apropiada: 0 Ciego apropiado: 0</p> <p>Total: 1 punto</p>