

**Fecha de elaboración:** marzo 2006**Nueva asociación****Marca registrada (Laboratorio):** Fosavance<sup>®</sup> (MSD)**Fecha autorización (procedimiento):** agosto 2005 (centralizado)**Grupo Terapéutico:** M05BA04. Agentes que afectan la estructura ósea y la mineralización.**Coste tratamiento/día comparativo:**

<b>Principio activo .....</b>	<b>Coste diario en euros</b>
<b>Alendronato+vitamina D (Fosavance<sup>®</sup>).....</b>	<b>1,47</b>
Alendronato EFG + vitamina D Berenguer.....	1,06

**Resumen:**

- Fosavance<sup>®</sup> es una combinación a dosis fija de dos sustancias activas, ácido alendrónico 70 mg y colecalciferol (vitamina D<sub>3</sub>) 2.800 UI. Tanto el ácido alendrónico como la vitamina D<sub>3</sub> son sustancias comercializadas en España, por lo que Fosavance<sup>®</sup> constituye la asociación de dos principios activos ya registrados y autorizados
- Está indicado en el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica en pacientes con riesgo de insuficiencia de vitamina D. Fosavance<sup>®</sup> reduce el riesgo de fracturas vertebrales y de cadera
- El Fosavance<sup>®</sup> ha demostrado ser bioequivalente y puede utilizarse en aquellas situaciones en las que el alendronato esté indicado. La asociación con vitamina D<sub>3</sub> no aporta ninguna ventaja real. En principio, podría pensarse que supone una mejora en el régimen posológico ya que permite la administración conjunta de dos principios que habitualmente se toman por separado. Sin embargo, no se consigue reducir el número de tomas de medicación ya que hay que administrar calcio, con o sin vitamina D<sub>3</sub>, de forma adicional.
- No está justificado que las dosis de vitamina D<sub>3</sub> que aporta Fosavance<sup>®</sup> sean las adecuadas para la prevención de fracturas. Tampoco hay evidencia de cuáles pueden ser los efectos adversos a medio o largo plazo tras la administración de dosis únicas elevadas de vitamina D<sub>3</sub>.
- Tanto en la prevención de fracturas como en la corrección de la deficiencia de vitamina D<sub>3</sub>, la administración de preparados con calcio+vitamina D<sub>3</sub> es una opción más eficiente que el Fosavance<sup>®</sup>.
- La salida al mercado de Fosavance<sup>®</sup> coincide con la pérdida de la patente del alendronato por parte del Laboratorio. Es posible que la intención última sea la de prolongar la explotación comercial del alendronato en exclusiva, bajo el pretexto de su asociación a la vitamina D<sub>3</sub>, lo que no aporta ninguna ventaja práctica.

**Qué es:** Fosavance<sup>®</sup> es una combinación a dosis fija de dos sustancias activas, ácido alendrónico 70 mg y colecalciferol (vitamina D<sub>3</sub>) 2.800 UI de administración semanal<sup>1</sup>. Tanto el ácido alendrónico como la vitamina D<sub>3</sub> son sustancias comercializadas en España, por lo que Fosavance<sup>®</sup> constituye la asociación de dos principios activos ya registrados y autorizados

**Indicaciones:** Tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica en pacientes con riesgo de insuficiencia de vitamina D. Fosavance<sup>®</sup> reduce el riesgo de fracturas vertebrales y de cadera<sup>1</sup>.

**Cómo actúa:** El alendronato previene la pérdida de hueso que se produce en las mujeres después de la menopausia y ayuda a reconstituir el hueso. Produce un aumento de densidad mineral ósea.

La vitamina D es un nutriente esencial, necesario para la absorción de calcio y para los huesos sanos<sup>2</sup>. Se produce, en condiciones normales, en la piel por conversión del 7-dehidrocolesterol a la vitamina D<sub>3</sub> mediante la luz ultravioleta. Posteriormente se convierte en el hígado en la 25-hidroxitamina D<sub>3</sub> y se almacena hasta que se necesita. La conversión a la hormona activa movilizadora de calcio, la 1,25-dihidroxitamina D<sub>3</sub> (calcitriol) en el riñón, está muy regulada. La principal acción de la 1,25-dihidroxitamina D<sub>3</sub> es aumentar la absorción intestinal tanto de calcio como de fosfato, así como regular el calcio sérico, la excreción renal de calcio y fosfato, la formación de hueso y la resorción ósea. En ausencia de una exposición adecuada a la luz solar, la vitamina D<sub>3</sub> se convierte en un nutriente alimenticio esencial. La insuficiencia se asocia con un balance negativo de calcio, pérdida de hueso y un mayor riesgo de fractura ósea.

### **Eficacia:**

La eficacia de alendronato en monoterapia ya quedó demostrada en dos ensayos clínicos en mujeres posmenopáusicas: Lieberman<sup>3</sup> (1998) y el Estudio de Intervención en Fractura (FIT). En éstos la variable de eficacia primaria fue la DMO, el riesgo de nuevas fracturas vertebrales o el de fracturas clínicas. En todos ellos se demostró un aumento significativo de la DMO<sup>3,4,5</sup>. El estudio FIT se diseñó para medir los efectos sobre fractura vertebral. En dicho estudio los sujetos con historia de fractura ingresan en la parte publicada por Black<sup>5</sup> y los que no presentaban fractura previa en la parte publicada posteriormente por Cummings<sup>4</sup>. Ambos autores informan de reducciones significativas en la incidencia de fracturas vertebrales nuevas.

Sin embargo, los resultados en fractura de cadera (variable secundaria) no son consistentes en las dos partes del estudio FIT: reducción significativa en la rama de Black (mujeres con fractura vertebral previa), mientras que en la de Cummings únicamente es significativo para el subgrupo de pacientes de alto riesgo (DMO < -2,5).

La equivalencia terapéutica de alendronato 70 mg semanal y 10mg diarios quedó demostrada en un ensayo clínico multicéntrico en pacientes posmenopáusicas con osteoporosis establecida<sup>6</sup>. Los incrementos porcentuales de la DMO vertebral (variable de eficacia primaria) al cabo del año fueron equivalentes entre los diferentes grupos: 5,1% (IC: 4,8-5,4) en el grupo de 70 mg/semanal y de 5,4% (IC: 5,0-5,8) en el grupo de 10 mg/diarios. Ambas pautas de tratamiento también fueron similares en cuanto al incremento de la DMO en cadera, cuello de fémur, trocánter y total (variables secundarias). Los resultados de este mismo estudio al cabo de dos años confirman la equivalencia entre la pauta semanal y diaria con incrementos de la DMO vertebral de 7,41% (IC:6,9-7,8) en el grupo de 70 mg/semanal y de 6,8% (IC:6,4-7,3) en el grupo de 10 mg/diarios<sup>7</sup>.

Cabe destacar que no se han publicado ensayos clínicos de equivalencia entre pauta semanal y diaria en los que la variable de eficacia primaria sea la disminución del riesgo de fracturas.

El Fosavance<sup>®</sup> es un preparado de alendronato asociado a vitamina D<sub>3</sub>. Su autorización se ha fundamentado exclusivamente en dos estudios de bioequivalencia (estudios 226 y 227)<sup>2</sup>.

### *Estudio 226*

Es un ensayo clínico de dosis única, abierto, aleatorizado cruzado, realizado sobre 244 voluntarios sanos. A su vez, este estudio consistió en dos partes diferenciadas:

Parte I. Se evaluó la biodisponibilidad del alendronato al comparar la administración de alendronato 70 mg/vitamina D 2.800 UI con la administración de alendronato 70 mg. En esta fase intervinieron 214 adultos (95 hombres y 119 mujeres) de edad comprendida entre 18 y 65 años.

La razón geométrica de las medias de excreción urinaria acumulada de alendronato durante 36 h fue de 1,03 (0,91-1,17), lo que demuestra la bioequivalencia de ambos preparados en estudio.

Parte II. Se evaluó la biodisponibilidad de la vitamina D<sub>3</sub> al comparar la administración de alendronato 70 mg/vitamina D 2.800 UI con la administración de vitamina D<sub>3</sub> 2.800 UI en monoterapia. Se incluyeron sólo 30 voluntarios sanos (16 hombres y 14 mujeres) de edad comprendida entre 19 y 48 años. Se midieron las concentraciones plasmáticas de vitamina D<sub>3</sub> en ambos grupos de individuos, en los que se comparó la C<sub>max</sub> y el AUC<sub>0-120 h</sub>. Ambos parámetros se encontraron dentro de los límites de bioequivalencia (80%-125%) .

Análisis posteriores utilizando como covariables la concentración a tiempo 0 y la concentración de vitamina D<sub>3</sub> basal dieron resultados similares.

### *Estudio 227*

Se diseñó un ensayo paralelo, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, para evaluar la seguridad, tolerabilidad y eficacia de Fosavance<sup>®</sup> frente a alendronato 70 mg en la reducción de la proporción de pacientes con déficit de vitamina D<sub>3</sub>, administrados semanalmente durante 15 semanas. Se incluyeron mujeres postmenopáusicas y hombres con osteoporosis.

La variable principal fue la proporción de pacientes con niveles séricos de vitamina D<sub>3</sub> por debajo de 15 ng/ml en la semana 15. Como variable secundaria, se registró la proporción de pacientes con niveles séricos de vitamina D<sub>3</sub> por debajo de 9 ng/ml. Se retiró la medicación a los pacientes que registraron valores inferiores a 9 ng/ml, aunque permanecieron en el estudio para valorar los aspectos de seguridad.

En el estudio participaron 717 pacientes (682 mujeres y 35 hombres). De ellos, 360 recibieron Fosavance<sup>®</sup> y 357 alendronato. Todos los pacientes recibieron suplementos de calcio entre 500 mg y 600 mg. Los abandonos fueron el 6 % de los pacientes, aproximadamente, sin existir diferencias significativas entre ambos grupos. En la semana 15, la proporción de pacientes con niveles séricos de vitamina D<sub>3</sub> <15 ng/ml fue menor en el grupo tratado con Fosavance<sup>®</sup> [11% frente a 32%, RR = 0,36 (0,27-0,48), p< 0,001]. También se observó una reducción de la proporción de pacientes con niveles inferiores a 9 ng/ml en el grupo tratado con Fosavance<sup>®</sup> respecto a alendronato solo [1% frente a 13%, RR = 0,09 (0,03-0,23), p<0,001).

No está justificado que las dosis de vitamina D<sub>3</sub> de 2.800 UI/día sean las adecuadas para la prevención de fracturas. Tampoco hay evidencia de cuáles pueden ser los efectos adversos a medio o largo plazo tras la administración de dosis únicas elevadas de vitamina D<sub>3</sub>. Además, la propia Ficha Técnica de Fosavance hace constar que no se ha evaluado la equivalencia de 2.800 UI de vitamina D<sub>3</sub> semanal con la dosis diaria de 400 UI de vitamina D<sub>3</sub>. También se menciona que el contenido de vitamina D en Fosavance<sup>®</sup> no es adecuado para la corrección de la deficiencia de vitamina D<sup>1</sup>.

Por otro lado, la eficacia de la combinación sólo se ha demostrado con estudios de bioequivalencia, pero no en términos de reducción de incidencia de fracturas y de aumento de la DMO, tal y como recomienda la Agencia Europea del Medicamento<sup>8</sup>.

**Seguridad:** En términos de seguridad el Fosavance<sup>®</sup> parece presentar un perfil similar al del alendronato<sup>2</sup>. Según la Ficha Técnica, los efectos adversos principales son:

***Frecuentes (≥ 1/100, < 1/10)***

*Gastrointestinales:* dolor abdominal, dispepsia, estreñimiento, diarrea, flatulencia, úlcera esofágica, disfagia, distensión abdominal, regurgitación ácida.

*Musculoesqueléticas:* dolor musculoesquelético (óseo, muscular o articular).

*Neurológicas:* cefalea.

***Poco frecuentes (≥ 1/1.000, < 1/100)***

*Sistémicas:* erupción cutánea, prurito, eritema.

*Gastrointestinales:* náuseas, vómito, gastritis, esofagitis, erosiones esofágicas, melena.

***Raras (≥ 1/10.000, < 1/1.000)***

*Sistémicas:* reacciones de hipersensibilidad, como urticaria y angioedema. Síntomas transitorios propios de una respuesta de fase aguda (mialgia, malestar y, raramente, fiebre), al comienzo del tratamiento. Erupción cutánea con fotosensibilidad. Hipocalcemia sintomática, normalmente en asociación con factores predisponentes.

*Gastrointestinales:* estenosis esofágica, ulceración orofaríngea, PUHs (perforación, úlceras, hemorragia) gastrointestinales superiores, aunque no puede excluirse una relación causal.

*Sentidos especiales:* uveítis, escleritis, episcleritis.

Se han comunicado casos aislados de reacciones cutáneas graves, incluyendo síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica.

Por otro lado, el Laboratorio propietario de la autorización de comercialización de Fosavance<sup>®</sup> se comprometió a publicar los datos de seguridad del estudio 227 después de una extensión del tiempo de observación de los pacientes incluidos a 24 semanas. De momento no disponemos de esta información.

### **Lugar en terapéutica:**

La asociación de alendronato y vitamina D<sub>3</sub> (Fosavance<sup>®</sup>) ha demostrado ser bioequivalente y puede utilizarse en aquellas situaciones en las que el alendronato esté indicado. La asociación con vitamina D<sub>3</sub> no aporta ninguna ventaja real ni relevante. En principio, podría pensarse que supone una mejora en el régimen posológico ya que permite la administración conjunta de dos principios que habitualmente se toman por separado. Sin embargo, no se consigue reducir el número de tomas de medicación, tal como se explica a continuación.

El tratamiento base de la osteoporosis debe ser la administración de calcio y/o vitamina D<sub>3</sub>. En los ensayos clínicos realizados sobre la prevención y tratamiento de este factor de riesgo de fracturas, la Agencia Europea del Medicamento insta a que se garantice el aporte adecuado de calcio y vitamina D<sub>3</sub> en todos los grupos de pacientes<sup>8</sup>. En los ensayos 226 y 227, que han servido para la aprobación del Fosavance<sup>®</sup>, también se administró calcio (entre 500 y 600 mg diarios de calcio elemento en forma de carbonato)<sup>2</sup>. Esto hace necesario una toma adicional de medicación respecto al alendronato o Fosavance<sup>®</sup>. Existen muchos preparados comercializados que contienen calcio, asociado o no a vitamina D<sub>3</sub>, que resultan una opción más eficiente que el Fosavance<sup>®</sup> para los pacientes que necesitan el aporte exógeno de calcio y/o vitamina D<sub>3</sub>.

No está justificado que las dosis de vitamina D<sub>3</sub> de 2.800 UI/día sean las adecuadas para la prevención de fracturas, ni se ha evaluado la equivalencia de 2.800 UI de vitamina D<sub>3</sub> semanal con la dosis diaria de 400 UI de vitamina D<sub>3</sub>.

Además, con el Fosavance<sup>®</sup> se administra la dosis de vitamina D<sub>3</sub> de una semana en una única dosis. Las vitaminas liposolubles tienden a acumularse en el organismo. Todavía no hay evidencia de cuáles pueden ser los efectos adversos a medio o largo plazo tras la administración de dosis elevadas de vitamina D<sub>3</sub>.

Todo apunta a que la salida al mercado de Fosavance<sup>®</sup> tiene relación con la pérdida de la patente del alendronato por parte del Laboratorio y la intención de prolongar la explotación comercial del alendronato en exclusiva, bajo el pretexto de su asociación a la vitamina D<sub>3</sub>, lo que no aporta ninguna ventaja práctica.

---

<sup>1</sup> Ficha Técnica Fosavance<sup>®</sup>.

<sup>2</sup>Comité de Medicamentos de Uso Humano. Informe Europeo Público de Evaluación (EPAR). Fosavance<sup>®</sup>. <http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/Fosavance/Fosavance.htm> (consultado el 09/03/2006)

<sup>3</sup> Liberman UA, Weiss SR, Broll J, Minne HW, Hui Q, Bell N et al. Effects of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med 1995;333:1437-43.

<sup>4</sup> Cummings SR, Black DM, Thompson D, Applegate WB, Barret-Connor E, Musliner T, et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures. Results from the fracture intervention trial. JAMA 1998;280:2077-82.

<sup>5</sup> Black DM, Cummings SR, Karpf DB, Cauley JA, Thompson DE, Nevitt MC et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk fracture in women with existing vertebral fractures. Lancet 1996;348:1535-41.

---

<sup>6</sup> Shnitzer T, Bone HG, Crepaldi G, Adami S, McClung M, Kiel D et al. Therapeutic equivalence of alendronate 70 mg once-weekly and alendronate 10 mg daily in the treatment of osteoporosis. *Aging Clin Exp Res* 2000;12:1-12.

<sup>7</sup> The alendronate once-weekly study group. Two years results of once-weekly administration of 70mg for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2002;17:1988-96

<sup>8</sup> Committee for medicinal products for human use (CHMP) of the European Medicines Agency (EMA). Guideline on the evaluation of new medicinal products in the treatment of primary osteoporosis. CPMP/EWP/552/95 Rev.2. Disponible en: <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/ewp/002197en.pdf> (consultado el 20/03/2006)

Referencia* (Autor, publicación)	Tipo de estudio	Población (N, características)	Resultados finales (end-point)	Tamaño del efecto / Intervalos de confianza / valores p	Comentarios	Calidad del estudio (escala Jadad)
Estudio 226 Parte I	Bioequivalencia ensayo clínico de dosis única, abierto, aleatorizado cruzado, voluntarios sanos	214 adultos (95 hombres y 119 mujeres) de edad comprendida entre 18 y 65 años.  Grupo estudio: alendronato 70 mg/vitamina D 2.800 UI Grupo control: alendronato 70 mg	excreción urinaria de alendronato acumulada [razón geométrica de medias (RGM)]	RGM = 1,03 (0,91-1,17)	No se utilizaron los niveles plasmáticos de alendronato para determinar el AUC debido a que las concentraciones de fármaco que se obtienen son muy pequeñas para determinar con precisión dicha curva.	No procede  Estudio no publicado
Estudio 226 Parte II	Bioequivalencia ensayo clínico de dosis única, abierto, aleatorizado cruzado, voluntarios sanos	30 voluntarios sanos (16 hombres y 14 mujeres) de edad comprendida entre 19 y 48 años.  Grupo estudio: alendronato 70 mg/vitamina D 2.800 UI Grupo control: vitamina D <sub>3</sub> 2.800 UI en monoterapia	AUC <sub>0-120 h</sub> (ng.h/ml) C <sub>max</sub> (ng/ml)	RGM = 0,88 (0,81-0,95) RGM = 0,89 (0,84-0,95)	Dentro de los límites de bioequivalencia (80%-125%). Se realizaron dos análisis de sensibilidad <i>post hoc</i> : ANCOVA en el que las concentraciones a tiempo 0 fueron utilizadas como covariable y ajuste según las concentraciones séricas basales de vitamina D <sub>3</sub> . En este último, se observó una reducción de biodisponibilidad de la vitamina D <sub>3</sub> cuando se asociaba al alendronato. Se diseñó un estudio posterior para demostrar la eficacia similar de ambos preparados en los casos de déficit de vitamina D <sub>3</sub> (estudio 227).	No procede  Estudio no publicado
Estudio 227	ensayo paralelo, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego	717 pacientes (682 mujeres y 35 hombres). De ellos, 360 recibieron Fosavance <sup>®</sup> y 357 alendronato Duración: 15 semanas	proporción de pacientes con niveles séricos de vitamina D <sub>3</sub> <15 ng/ml	menor en el grupo tratado con Fosavance <sup>®</sup> [11% frente a 32%, RR = 0,36 (0,27-0,48)].	el promotor se comprometió a publicar los datos de seguridad del estudio 227 después de una extensión del tiempo de observación de los pacientes incluidos a 24 semanas. De momento no disponemos de esta información.	No procede  Estudio no publicado

\* Comité de Medicamentos de Uso Humano. Informe Europeo Público de Evaluación (EPAR). Fosavance<sup>®</sup>.

<http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/Fosavance/Fosavance.htm>