



COMITÉ DE EVALUACIÓN DE  
NUEVOS MEDICAMENTOS DE EUSKADI



INFORME DE EVALUACIÓN

Principio activo	<b>BAZEDOXIFENO</b>
Nombre comercial y presentación	▲ CONBRIZA® (Pfizer y Almirall) 20 mg 28 comprimidos (34,41 €)
Excipientes de declaración obligatoria	Lactosa
Condiciones de dispensación	Receta médica
Fecha de evaluación	Septiembre 2010
Fecha de comercialización	Octubre 2010
Procedimiento de autorización	Centralizado
Grupo terapéutico	G03XC02 (Moduladores selectivos del receptor de estrógenos)

### INDICACIONES APROBADAS<sup>1</sup>

El bazedoxifeno está indicado en el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica en mujeres con riesgo incrementado de fracturas. Ha demostrado una reducción significativa de la incidencia de fracturas vertebrales; no se ha establecido su eficacia en las fracturas de cadera.

### CONTRAINDICACIONES<sup>1</sup>

- Presencia o antecedentes de episodios tromboembólicos venosos, tales como trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar y trombosis de vena retiniana.
- Mujeres potencialmente fértiles.
- Sangrado uterino inexplicable.
- Pacientes con signos o síntomas de cáncer de endometrio. La seguridad en este grupo de pacientes no se ha estudiado adecuadamente.

### MECANISMO DE ACCIÓN<sup>1</sup>

El bazedoxifeno pertenece al grupo de los moduladores selectivos del receptor de estrógenos (SERM). Actúa como agonista y/o antagonista del receptor estrogénico, dependiendo del tipo de célula y tejido y de los genes diana. En los tejidos uterino y mamario, el bazedoxifeno actúa como antagonista. Disminuye la resorción ósea, reduce los marcadores bioquímicos del recambio óseo al rango premenopáusico y aumenta la densidad mineral ósea (DMO).

### FARMACOCINÉTICA<sup>1</sup>

El bazedoxifeno se absorbe rápidamente, con una  $t_{max}$  de aproximadamente 2 horas. La biodisponibilidad absoluta es de aproximadamente el 6%. Puede administrarse con y sin alimentos. Se une en gran medida a proteínas plasmáticas (95,8% - 99,3%).

Se metaboliza ampliamente, siendo su principal vía metabólica la glucuronoconjugación. Se observa poco o ningún metabolismo mediado por el citocromo P450. El principal metabolito es el bazedoxifeno-5-glucurónido, con unas concentraciones plasmáticas unas 10 veces superiores a las del principio activo sin modificar.

La vida media de eliminación es de unas 30 horas. Las concentraciones en el estado estacionario se alcanzan a la segunda semana de su administración una vez al día. La principal vía de eliminación del bazedoxifeno son las heces (por orina se elimina menos del 1% de la dosis).

## POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN<sup>1</sup>

La dosis recomendada del bazedoxifeno es de un comprimido de 20 mg una vez al día, en cualquier momento, con o sin comida. Debe añadirse a la dieta un suplemento de calcio y/o vitamina D si su ingesta diaria no fuera adecuada.

## EFICACIA CLÍNICA<sup>2-7</sup>

En el dossier de la EMA se hace referencia a dos ensayos clínicos sobre los efectos del bazedoxifeno en mujeres con osteoporosis<sup>2</sup>. Uno de ellos es un estudio de búsqueda de dosis en el que se evalúan los efectos sobre la pérdida de masa ósea de 10, 20 y 40 mg de bazedoxifeno frente a placebo. Este ensayo incluye también un brazo activo con raloxifeno<sup>3</sup>. Durante los 24 meses de seguimiento, se registraron tan solo 8 fracturas vertebrales en un total de 1.583 mujeres. La información que se deriva de este ensayo es nula desde un punto de vista de relevancia clínica, por lo que no lo consideramos en nuestro informe.

El otro estudio compara la eficacia de bazedoxifeno frente a placebo y raloxifeno en la disminución de la incidencia de fracturas vertebrales diagnosticadas por métodos radiológicos morfométricos<sup>4</sup>. Se reclutaron 7.492 mujeres postmenopáusicas con una edad media de  $66 \pm 6,7$  años y con un tiempo medio de  $19,5 \pm 8,7$  años desde la menopausia. Para la inclusión en el ensayo, se requería que las mujeres sin fracturas vertebrales prevalentes tuvieran una DMO lumbar entre -2,5 y -4,0 DE. Por otro lado, las mujeres con fracturas prevalentes debían tener una DMO lumbar no peor que -4,0 DE. La duración del seguimiento fue de tres años. Algunas de las pacientes incluidas en este ensayo continuaron en una fase de extensión de otros dos años en tratamiento con bazedoxifeno 20 mg para conocer datos de seguridad y tolerancia<sup>5</sup>. La evaluación realizada a los tres años estaba prevista en el protocolo. Entre los criterios de exclusión del ensayo figuran, entre otros, la presencia de síntomas vasomotores, historia de enfermedad tromboembólica, hipercolesterolemia o hipertrigliceridemia.

Las mujeres recibieron bazedoxifeno (20 o 40 mg/día), raloxifeno (60 mg/día) o placebo. Todas las mujeres recibieron también diariamente 1.200 mg de calcio y 400-800 UI de vitamina D.

La variable principal fue la incidencia de nuevas fracturas vertebrales. Entre las variables secundarias evaluadas destaca la incidencia de fracturas no vertebrales y las fracturas vertebrales clínicas.

La DMO lumbar media fue de  $-2,4 \pm 1,2$  DE, el 56% de las mujeres fueron diagnosticadas de fractura vertebral prevalente. A los tres años de tratamiento, la incidencia de fracturas vertebrales radiológicas morfométricas fue del 2,3%, 2,5%, 2,3% y 4,1% (bazedoxifeno 20 mg, bazedoxifeno 40 mg, raloxifeno 60 mg y placebo, respectivamente). Tanto bazedoxifeno como raloxifeno mostraron diferencias estadísticamente significativas respecto al placebo. La reducción del riesgo en términos absolutos fue del 1,7%, aproximadamente, lo que supone un 0,6% anual. No se encontraron diferencias entre las dosis de 20 y 40 mg de bazedoxifeno. Tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre bazedoxifeno y raloxifeno.

Teóricamente, habría que tratar con bazedoxifeno a 59 mujeres durante tres años para evitar una fractura vertebral diagnosticada por métodos radiológicos morfométricos. Por otro lado, de cada 333 mujeres tratadas durante 3 años se produce un episodio de tromboembolismo venoso, un caso de vasodilatación y un caso de mama fibroquística; es decir, por cada 5-6 fracturas vertebrales radiológicas morfométricas evitadas, se provoca un caso de tromboembolismo venoso profundo y un episodio de vasodilatación.

En cuanto a las fracturas vertebrales clínicas (variables secundarias), no se encontraron diferencias significativas en ninguno de los tres grupos en estudio frente a placebo. La incidencia fue de 0,72%, 0,76%, 0,87% y 0,94% (bazedoxifeno 20 mg, bazedoxifeno 40 mg, raloxifeno 60 mg y placebo, respectivamente).

Dentro de las variables secundarias, se registró información sobre las fracturas no vertebrales. No se encontraron diferencias significativas respecto al placebo en ninguno de los grupos en estudio. La incidencia fue de 5,7%, 5,6%, 5,9% y 6,3% (bazedoxifeno 20 mg, bazedoxifeno 40 mg, raloxifeno 60 mg y placebo, respectivamente). Los autores realizaron un análisis *post-hoc*, que no estaba predefinido en el ensayo, con mujeres con DMO en fémur  $< -3,0$  y/o una fractura vertebral moderada o grave, o bien, múltiples fracturas vertebrales leves ( $n=1.772$ ). La incidencia de fracturas no vertebrales a los tres años fue de 4,9%, 6,5%, 8,4% y 9,1% (bazedoxifeno 20 mg, bazedoxifeno 40 mg, raloxifeno 60 mg y placebo, respectivamente). Se observó una reducción estadísticamente significativa de las fracturas no vertebrales respecto a placebo con la dosis de 20 mg/día de bazedoxifeno, pero no con la dosis de 40 mg/día. Cuando se analizan las dos dosis de bazedoxifeno conjuntamente no se observan diferencias respecto al placebo.

En definitiva, bazedoxifeno no es más eficaz que placebo en la reducción de fracturas vertebrales clínicas ni en fracturas no vertebrales. El análisis *post-hoc* sobre los resultados en fracturas no vertebrales en un grupo de "alto riesgo" no estaba contemplado en el protocolo. La incoherencia de los resultados obtenidos, según los

cuales la dosis alta de bazedoxifeno no sería eficaz mientras que la dosis baja podría serlo, hace que la plausibilidad biológica de los hallazgos en este grupo *post-hoc* sea muy cuestionable. Por otro lado, en los datos publicados de la eficacia a 5 años en forma de resumen o *abstract*, en el análisis *post-hoc* no se observó eficacia alguna en la prevención de fracturas no vertebrales<sup>6</sup>. El único hallazgo positivo es la reducción de fracturas vertebrales radiológicas morfométricas en un 0,6% anual durante los 3 primeros años, pero la magnitud del efecto es muy escasa y el significado clínico de este hallazgo es cuestionable.

Es sorprendente el hecho de que más de 3.000 mujeres fueran diagnosticadas de “fractura vertebral prevalente” con valores normales de DMO y sin referir ningún problema de salud importante, pero es lo que se deduce del hecho de que la DMO media al inicio del estudio fuera de -2,4 DE (lumbar) y -1,7 DE (femoral) cuando el criterio de inclusión fue “mujeres con fractura vertebral prevalente, o bien, sin fractura prevalente pero con una DMO lumbar o femoral entre -2,5 y -4,0 DE”.

Las mediciones de las fracturas se realizaron mediante el método semi-cuantitativo morfométrico. Esta técnica se realizó de acuerdo a los criterios descritos en un artículo anteriormente publicado<sup>7</sup>. Los propios autores que evalúan la técnica reconocen que el método semi-cuantitativo duplica el número de casos de diagnóstico de fracturas vertebrales respecto a otros métodos utilizados. También reconocen que la distinción entre “deformidades normales” y “fracturas leves” puede ser dificultosa y, a veces, arbitraria. La precisión del método para distinguir entre fracturas “leves” y “moderadas” o entre “moderadas” y “graves” aún es peor que cuando distingue entre “no fractura” y “fractura leve”.

Por todo ello, no está claro cuáles son los beneficios reales en la práctica clínica de unos efectos del fármaco, de magnitud muy escasa en términos absolutos, sobre una variable (fracturas vertebrales radiológicas morfométricas) de incierta trascendencia clínica medida con dudosa precisión diagnóstica. Todo ello sin encontrar diferencias respecto a raloxifeno.

## SEGURIDAD

### Reacciones adversas<sup>1</sup>

Las principales reacciones adversas, según su frecuencia, fueron:

- **Muy frecuentes (≥10%)**: sofocos y espasmos musculares (incluyendo calambres en las piernas).
- **Frecuentes (1%-10%)**: hipersensibilidad, somnolencia, sequedad de boca, urticaria, edema periférico y elevación de triglicéridos, de alanina aminotransferasa y de aspartato aminotransferasa.
- **Poco frecuentes (0,1%-1%)**: trombosis venosa profunda (diferencias significativas frente a placebo), tromboflebitis superficial y embolismo pulmonar.
- **Raras (0,01%-0,1%)**: trombosis de vena retiniana.

### Advertencias y precauciones especiales de uso<sup>1</sup>

- No se recomienda el uso de bazedoxifeno en mujeres con riesgo incrementado de accidentes tromboembólicos venosos. Los factores de riesgo asociados con casos de tromboembolismo venoso en los ensayos clínicos fueron: edad avanzada, obesidad, inmovilización, cirugía, traumatismo mayor y neoplasia maligna.
- Debe suspenderse antes de y durante una inmovilización prolongada (por ejemplo, recuperación postquirúrgica, reposo prolongado en cama), debiendo reanudarse su administración solamente después de que la paciente se encuentre plenamente deambulante. Además, durante viajes prolongados, debe aconsejarse a las mujeres que se muevan de vez en cuando.
- No se ha estudiado en mujeres premenopáusicas por lo que no se recomienda su empleo.
- No hay evidencia de proliferación endometrial. Cualquier sangrado uterino durante el tratamiento con el bazedoxifeno es inesperado y debe ser investigado en profundidad.
- No se ha estudiado en mujeres con niveles de triglicéridos >300 mg/dl. Puede elevar los niveles séricos de triglicéridos, por lo que debe tenerse precaución en pacientes con hipertrigliceridemia conocida.
- No se ha estudiado la seguridad de bazedoxifeno en pacientes con cáncer de mama. No se tienen datos acerca del empleo concomitante con agentes utilizados en el tratamiento del cáncer de mama en fase inicial o avanzada. Por tanto, no se recomienda para el tratamiento o prevención del cáncer de mama.
- La formulación comercial contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa Lapp o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

### Utilización en situaciones especiales<sup>1</sup>

- **Embarazo y lactancia**: no utilizar.
- **Insuficiencia renal**: no se ha evaluado suficientemente en pacientes con insuficiencia renal grave por lo que se debe tener precaución en esta población. No se requiere ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia renal leve o moderada.

- **Insuficiencia hepática:** no se ha evaluado la seguridad y la eficacia del bazedoxifeno en pacientes con insuficiencia hepática. No se recomienda su empleo en esta población.
- **Niños:** no utilizar.
- **Ancianos:** no se precisa ajuste de dosis por razones de edad.

### Interacciones<sup>1</sup>

El bazedoxifeno se metaboliza poco o nada mediante el citocromo P450. No induce ni inhibe las actividades de las principales isoenzimas del CYP. Los datos *in vitro* sugieren que es improbable que el bazedoxifeno interactúe con otros medicamentos administrados concomitantemente a través de un metabolismo mediado por el sistema del CYP.

### Plan de riesgos de la Agencia Europea del Medicamento (EMA)<sup>2</sup>

La EMA plantea un plan de gestión de riesgos que se llevará a cabo fundamentalmente mediante estudios farmacoepidemiológicos en EEUU y Europa y a través de la extensión a 4 años del estudio 301-WW (el estudio principal descrito en la sección de “eficacia clínica” del presente informe). También se analizarán las notificaciones espontáneas. Los principales riesgos que se estudiarán son:

- tromboembolismo venoso (riesgo identificado como importante)
- ictus isquémico (riesgo potencial importante)
- fibrilación auricular (riesgo potencial importante)
- adenoma y carcinoma renal (riesgo potencial detectado en estudios no clínicos)
- agravamiento, insuficiencia o fallo de la función renal (riesgo potencial detectado en estudios no clínicos)
- colecistitis (riesgo potencial)
- incremento de la trigliceridemia (riesgo potencial)
- isquemia y tromboembolismo cardíaco (información limitada)
- uso en ancianas (información limitada).

## RESUMEN ANÁLISIS COMPARATIVO

**Fármaco comparador:** raloxifeno.

**Eficacia:** similar a raloxifeno en todas las variables estudiadas y similar a placebo en las variables clínicamente importantes.

Conclusión: SIMILAR.

**Seguridad:** similar a raloxifeno. La EMA ha establecido para el bazedoxifeno un plan de riesgos que incluye el estudio de algunas señales de alerta detectadas en los ensayos clínicos realizados (ver apartado “Plan de riesgos”).

Conclusión: SIMILAR.

Tabla 1. Valoración de la seguridad comparada de bazedoxifeno y raloxifeno.

		BAZEDOXIFENO		RALOXIFENO 60 mg (n=2.160)	PLACEBO (n=2.195)
		20 mg (n=2.208)	40 mg (n=2.191)		
RAM MÁS RELEVANTES <sup>a</sup>	Pacientes con RAM	94,5%	93,4%	93,9%	94,1%
	Herida accidental**	21,4%	19,3%	19,1%	22,6%
	Vasodilatación***	13,4%	14,0%	12,4%	7,1%
	Hipercolesterolemia***	4,6%	4,0%	2,7%	6,5%
	Calambres musculares*	10,6%	10,8%	10,9%	8,3%
	Trombosis venosa profunda*	0,3%	0,5%	0,4%	0%
TASA DE ABANDONOS	% de abandonos por RAM	15,1%	15,4%	14,6%	13,7%
LIMITACIONES DE LA POBLACION ESTUDIADA	Niños (SI/NO)	No usar		Igual	-
	Ancianos (SI/NO)	No información		No problemas específicos	-
	Embarazo (SI/NO)	No usar		Igual	-
	Lactancia (SI/NO)	No usar		Igual	-
	Insuficiencia renal	No ajuste dosis si leve o moderada		Igual	-
	Insuficiencia hepática	No usar		Igual	-
INTERACCIONES	Inhibidores de CYP P450	No descritas		Ampicilina, warfarina, colestiramina	-
EFECTO DE CLASE	Episodios tromboembólicos	0,7%	0,7%	0,5%	0,5%
	Trombosis venosa profunda*	0,3%	0,5%	0,4%	0%
	Episodios cerebrovasculares	1,1%	1,4%	1,0%	1,4%
	Vasodilatación	13,8%	14,6%	13,0%	7,4%
	Alteraciones mama	8,8%	8,6%	9,6%	10,3%
	Mama fibroquística*	0,3%	0,2%	0,8%	0,5%
POSIBLES ERRORES DE MEDICACIÓN		-		-	-
PLAN DE RIESGOS		Sí. Plan de la EMA (ver apartado de seguridad)		-	-
VALORACIÓN GLOBAL DE RAM	El bazedoxifeno presenta un perfil similar al raloxifeno. La EMA ha establecido para el bazedoxifeno un plan de riesgos que incluye el estudio de algunas señales de alerta detectadas en los ensayos clínicos realizados.				

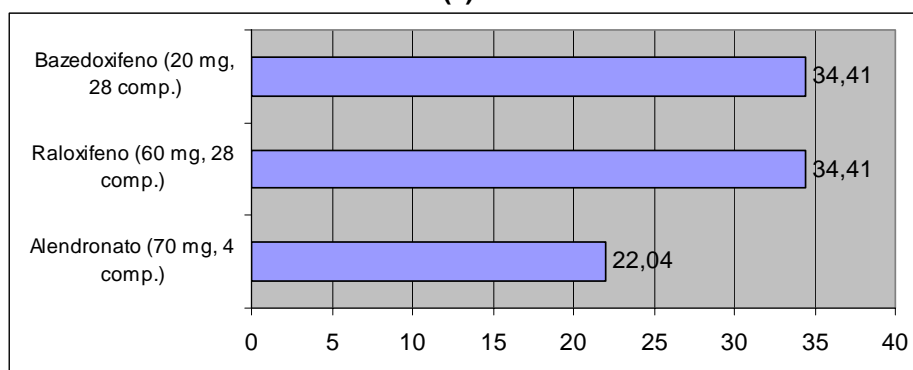
\* p<0,05; \*\* p<0,01; \*\*\* p<0,001

<sup>a</sup> Datos conjuntos de los ensayos clínicos en fase III.

**Pauta:** SIMILAR al raloxifeno

**Coste:** IGUAL que el del raloxifeno.

**COSTE (€/ 28 DÍAS)**



## LUGAR EN TERAPÉUTICA

La osteoporosis es un factor de riesgo de fracturas óseas. La densidad de la masa ósea desciende de forma natural con el tiempo tras alcanzar el pico de masa ósea en torno a los 30 años de edad. Este descenso es más acusado en las mujeres tras la menopausia. El abordaje más razonable y eficaz para la prevención de fracturas tiene que ver con la obtención de un buen pico de masa ósea y con evitar las caídas. Para lo primero, se recomienda una dieta con niveles adecuados de calcio y vitamina D, vida activa y una exposición a la luz solar de al menos diez minutos diarios. Para la prevención de caídas, especialmente en pacientes ancianos, se recomiendan una serie de medidas tales como suprimir barreras arquitectónicas, evitar los obstáculos en el hogar (escaleras, alfombras, etc.), graduar adecuadamente las gafas, etc.<sup>8</sup>.

El tratamiento farmacológico de la osteoporosis ha demostrado ser eficaz en disminuir la pérdida de masa ósea. Sin embargo, esa mejora en DMO respecto a placebo no se traduce, en la mayoría de las ocasiones, en una disminución del riesgo de fracturas clínicamente relevante. Las calcitoninas se utilizaron durante muchos años sin que llegasen a demostrar eficacia en la disminución del riesgo de fracturas. La THS ha dejado de utilizarse porque el exceso de riesgo cardiovascular y riesgo de desarrollar cáncer de mama asociado a su empleo no justifica los beneficios óseos. El raloxifeno, el ranelato de estroncio, la teriparatida y la hormona paratiroidea no han demostrado tener eficacia en la prevención de fracturas de cadera y la eficacia de los bisfosfonatos es muy dudosa. La eficacia de todos estos fármacos en fracturas vertebrales se obtiene además fundamentalmente a partir de estudios donde las fracturas se diagnostican por métodos radiológicos morfométricos (determinadas con una precisión diagnóstica dudosa), cuya trascendencia clínica es incierta.

El bazedoxifeno tiene un comportamiento similar al raloxifeno (que ha demostrado una eficacia muy limitada). No es más eficaz que el placebo en la reducción de fracturas vertebrales clínicas ni en fracturas no vertebrales. El bazedoxifeno solo ha demostrado una reducción de las fracturas vertebrales radiológicas morfométricas, muy escasa en términos absolutos (1,7% a los tres años). Es difícil saber la trascendencia clínica de este hallazgo. Por otro lado, por cada 5-6 fracturas vertebrales radiológicas morfométricas evitadas, se provoca un caso de tromboembolismo venoso profundo y un episodio de vasodilatación. El perfil de efectos adversos, en principio, parece similar al raloxifeno (aunque éste lleva más tiempo en el mercado). La EMA ha establecido un plan de riesgos para el bazedoxifeno con el objetivo de obtener más información sobre las señales de seguridad detectadas en los ensayos clínicos.

Hoy por hoy, es cuestionable la utilización de fármacos para la reducción de fracturas. El abordaje más adecuado es la prevención de la osteoporosis mediante medidas higiénico-dietéticas y evitar las caídas, especialmente en el caso de los pacientes ancianos.

## CONCLUSIÓN

El bazedoxifeno es un agonista-antagonista de los receptores estrogénicos aprobado para el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica en mujeres con riesgo incrementado de fracturas.

**Eficacia.** En un ensayo comparativo y doble ciego en 7.492 mujeres menopáusicas con buena salud y con osteoporosis según criterios de osteodensimetría o al menos un antecedente de fractura vertebral asintomática, el bazedoxifeno a las dosis de 20 o 40 mg, tras tres años de tratamiento, no se mostró estadísticamente más eficaz que raloxifeno 60 mg en la incidencia de fracturas. Tanto el bazedoxifeno como el raloxifeno redujeron estadísticamente la incidencia de fracturas vertebrales asintomáticas detectadas a través de radiografía frente a placebo (aproximadamente 2,4% frente a 4,1%), pero no las fracturas vertebrales sintomáticas (en torno al 0,8%). Su eficacia fue similar en pacientes con o sin antecedentes de fractura. Ninguno de los dos, ni bazedoxifeno ni raloxifeno, redujeron de forma estadísticamente significativa la incidencia de fracturas no vertebrales.

**Seguridad.** El perfil de seguridad del bazedoxifeno no se ha mostrado mejor que el del raloxifeno. La incidencia de trombosis venosa profunda fue estadísticamente superior que con placebo (0,5% frente a 0,1%); también se presentaron más casos de vasodilatación (12% frente a 8,2%) y de calambres en extremidades inferiores (11% frente a 8,2%) aunque sin diferencias estadísticamente significativas.

El bazedoxifeno no aporta nada nuevo frente al raloxifeno en mujeres menopáusicas con riesgo incrementado de fracturas. Para la prevención de fracturas, se recomienda vida activa con ejercicio regular, prevención de caídas y un aporte suficiente de calcio y vitamina D y una exposición a la luz solar de al menos diez minutos diarios.

**FRASE RESUMEN: “Si los tratamientos farmacológicos de la osteoporosis de primera línea producen beneficios modestos, ¿qué interés tienen los de segunda y tercera línea?”**

## CALIFICACIÓN: “NO SUPONE UN AVANCE TERAPEUTICO”.

Posibilidades de calificación:

Aporta en situaciones concretas: ★

Importante mejora terapéutica: ★★★

No supone un avance terapéutico: ●

Modesta mejora terapéutica: ★★

No valorable: información insuficiente ¿?

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha técnica de Conbriza®. Consultado en septiembre de 2010. Disponible en URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000913/WC500033577.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000913/WC500033577.pdf)
2. Conbriza: EPAR-Public Assessment Report. Consultado en septiembre de 2010. Disponible en URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/000913/WC500033576.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/000913/WC500033576.pdf)
3. Miller PD, Chines AA, Christiansen C, Hoek HC, Kendler DL, Lewiecki EM, et al. Effects of bazedoxifene on BMD and bone turnover in postmenopausal women: 2-year results of a randomized, double blind, placebo- and active-controlled study. J Bone Miner Res. 2008;23:525-35.
4. Silverman SL, Christiansen C, Genant HK, Vukicevic S, Zanchetta JR, de Villiers TJ, et al. Efficacy of bazedoxifene in reducing new vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis: results from a 3-year, randomized, placebo-, and active-controlled clinical trial. J Bone Miner Res. 2008;23:1923-34.
5. de Villiers TJ, Chines AA, Palacios S, Lips P, Sawicki AZ, Levine AB, et al. Safety and tolerability of bazedoxifene in postmenopausal women with osteoporosis: results of a 5-year, randomized, placebo-controlled phase 3 trial. Osteoporos Int. 2011 Feb;22(2):567-76. Epub 2010 Jun 10.
6. Silverman SL, Chines AA, Zanchetta JR, Genant HK, Kendler DL, Rio de la Loza L, et al. Sustained Efficacy of Bazedoxifene in Preventing Fractures in Postmenopausal Women With Osteoporosis: Results of a 5-year, Randomized, Placebo-controlled Study. Bone. 2010;47(Suppl 1): S58.
7. Genant HK, Jergas M, Palermo L, Nevitt M, San Valentin R, Black D, et al. Comparison of semiquantitative visual and quantitative morphometric assessment of prevalent and incident vertebral fractures in osteoporosis. J Bone Miner Res. 1996;11(7):984-96.
8. Järvinen TL, Sievänen H, Khan KM, Heinonen A, Kannus P. Shifting the focus in fracture prevention from osteoporosis to falls. BMJ. 2008 Jan 19;336(7636):124-6. Disponible en URL: <http://www.bmj.com/content/336/7636/124.full.pdf>

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

*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.*

*Queda totalmente prohibido el uso de este documento con fines promocionales.*

## COMITÉ DE REDACCIÓN

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



Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (Criterios de inclusión/exclusión)	Pauta de tratamiento	Variables de medida (end-point)	Resultados (tamaño del efecto/ valores p/ intervalos de confianza)	Calidad del estudio (escala Jadad)
<p>Silverman SL, et al. J Bone Miner Res 2008;23:1923-1934</p> <p><b>Ref. 4</b></p> <p>Financiado por Wyeth, USA.</p>	<p>Estudio aleatorizado, multicéntrico, doble ciego controlado con placebo con un brazo con raloxifeno</p> <p><b>Objetivo principal:</b> Incidencia de fracturas vertebrales radiológicas morfométricas</p> <p><b>Otros objetivos:</b> fracturas vertebrales clínicas y fracturas no vertebrales</p>	<p><b>7.492 pacientes</b> postmenopáusicas (edad entre 55-85 años) sin fracturas vertebrales prevalentes y una DMO lumbar entre -2,5 y -4,0 DE, o bien, con fracturas prevalentes y una DMO lumbar no peor que -4,0 DE.</p> <p><b>Criterios de exclusión:</b> patologías que afecten al metabolismo óseo, enfermedades que afectan a la DMO, fracturas vertebrales patológicas, síntomas vasomotores, carcinoma o hiperplasia endometrial, sangrado vaginal anormal, cáncer dentro de los 10 últimos años previos al estudio, alteraciones endocrinológicas, síndrome de malaabsorción, historia de enfermedad tromboembólica, hipercolesterolemia o hipertrigliceridemia. Se prohibió el uso durante los 6 meses anteriores a la aleatorización de: andrógenos, estrógenos sistémicos o tópicos, progestágenos, moduladores de los receptores de estrógenos, bisfosfonatos, calcitonina, PTH y colecalciferol</p> <p>Se estableció un grupo post-hoc de mujeres de "alto riesgo" para evaluar el efecto de bazedoxifeno sobre las fracturas no vertebrales</p>	<p>Bazedoxifeno 20 mg/d (n=1.886)                      Bazedoxifeno 40 mg/d (n=1.872)                      Raloxifeno 60 mg/d (n=1.849)                      Placebo (n=1.885)</p> <p><b>Duración:</b> 3 años</p> <p>Todas las participantes recibieron además suplementos diarios de calcio (1.200 mg) y de vitamina D (400-800 UI)</p>	<p><b>Variable principal:</b> Incidencia de fracturas vertebrales radiológicas morfométricas</p> <p><b>Variables secundarias:</b> fracturas vertebrales clínicas</p> <p>fracturas no vertebrales</p> <p><b>Seguridad:</b> Abandonos debidos a RAM</p> <p>Trombosis venosa profunda</p>	<p>Incidencia de fracturas vertebrales radiológicas morfométricas a los 3 años:</p> <p>Bazedoxifeno 20 = 2,3%                      Bazedoxifeno 40 = 2,5%                      Raloxifeno 60 = 2,3%                      Placebo = 4,1%                      p&lt;0,05 respecto a placebo</p> <p>Bazedoxifeno 20 vs placebo:                      RRA = 1,7%                      NNT = 59 a tres años</p> <p>Bazedoxifeno 20 = 0,72%                      Bazedoxifeno 40 = 0,76%                      Raloxifeno 60 = 0,87%                      Placebo = 0,94%                      Diferencias n.s.</p> <p>Bazedoxifeno 20 = 5,7%                      Bazedoxifeno 40 = 5,6%                      Raloxifeno 60 = 5,9%                      Placebo = 6,3%                      Diferencias n.s.</p> <p>Análisis por intención de tratar</p> <p>Bazedoxifeno 20 = 14,3%                      Bazedoxifeno 40 = 14,4%                      Raloxifeno 60 = 14,2%                      Placebo = 12,7%                      Diferencias n.s.</p> <p>Bazedoxifeno 20 = 0,4%                      Bazedoxifeno 40 = 0,5%                      Raloxifeno 60 = 0,4%                      Placebo = 0,1%                      p&lt;0,05</p>	<p>Frente al placebo</p> <p>Total: 4 puntos</p> <p>-Aleatorizado: 1                      -Doble ciego: 1                      -Pérdidas: 1                      -Aleat. apropiada: 1                      -Enmasc.: 0</p> <p><b>Pérdidas:</b> 34%</p>

Estudio (referencia): **Silverman SL**, et al. J Bone Miner Res 2008;23:1923-34 (referencia 4).

Fecha de revisión: septiembre 2010.

	SI/NO	JUSTIFICAR
¿Considera adecuado el comparador?	SI	Se comparan frente a placebo y raloxifeno
¿Considera adecuada la variable de medida?	NO	La variable principal es la incidencia de fracturas vertebrales radiológicas morfométricas, de incierta trascendencia clínica y medida con métodos de dudosa precisión diagnóstica.
¿Considera adecuados los criterios de inclusión y/o exclusión de los pacientes?	NO	Aproximadamente la mitad de mujeres incluidas tenían valores de DMO dentro de la normalidad. Los criterios de exclusión fueron muy amplios
¿Cree que los resultados pueden ser aplicados directamente a la práctica clínica?	SI	En el sentido de desaconsejar el tratamiento farmacológico.
<b>Comentarios:</b> otros sesgos o limitaciones encontradas en el estudio.		Las altas dosis de suplementos de calcio diario (1.200 mg) podrían contribuir a la reducción de fracturas, estudios previos con un diseño similar pusieron de manifiesto que suplementos de calcio de 500-1.000 mg diarios disminuyen el riesgo de fracturas