

HOJA DE EVALUACIÓN TERAPÉUTICA
Dirección Territorial de Melilla
Gerencia de Atención Sanitaria de Melilla
Centro de Información del Medicamento

BAZEDOXIFENO

INTRODUCCIÓN

BAZEDOXIFENO (BAZ) es el segundo modulador selectivo de los receptores estrogénicos (SERM, en inglés), tras RALOXIFENO (RAL) que se presenta como una opción más para el tratamiento de la osteoporosis.

INDICACIONES¹

BAZ está indicado en el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica en mujeres con riesgo incrementado de fracturas. Ha mostrado una reducción significativa en la incidencia de fracturas vertebrales (FV), pero su eficacia frente a las fracturas de cadera no se ha establecido.

POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN¹

La dosis recomendada de BAZ es de un comprimido de 20 mg (BAZ 20) administrado en cualquier momento del día, con o sin alimentos. Debe añadirse un suplemento de calcio y/o vitamina D a la dieta si su ingesta diaria no es la adecuada.

No es preciso ajustar la dosis de BAZ en razón de la edad de las pacientes, ni en el caso de insuficiencia renal leve-moderada. Sin embargo, debe emplearse con precaución en insuficiencia renal grave, y no se recomienda su uso en insuficiencia hepática.

MECANISMO DE ACCIÓN Y FARMACOCINÉTICA¹

BAZ actúa, al igual que otros SERM, como agonista o antagonista de los receptores estrogénicos, en función del tipo de célula, del tejido y del gen diana. En el tejido óseo, se comporta como un agonista, disminuyendo la resorción ósea, reduciendo los marcadores bioquímicos del recambio óseo y conduciendo finalmente al aumento de la Densidad Mineral Ósea (DMO). Sobre el metabolismo del colesterol, funciona como un agonista parcial, disminuyendo el colesterol total y el LDL y aumentando el HDL y en ocasiones también los triglicéridos. Y en los tejidos uterino y mamario actúa como un antagonista.

BAZ se absorbe rápidamente y alcanza la Cmax en 2 h. Su biodisponibilidad absoluta es del 6% y aunque las comidas grasas afectan a sus parámetros farmacocinéticos, esto no tiene relevancia clínica. Su unión a las proteínas plasmáticas es elevada (98-99%). Se metaboliza extensamente (por glucuronconjugación principalmente), con poca o nula mediación del citocromo P450 (CYP). Finalmente se elimina por vía biliar-fecal (85%), con una vida media de unas 30 h.

EFICACIA CLÍNICA¹

La eficacia de BAZ se estableció en dos ensayos de fase III, multicéntricos, doble ciego, aleatorizados, controlados con Placebo (PLA) y control activo (RAL 60 mg)¹⁻⁴.

El primero, de escasa relevancia clínica, fue un ensayo de prevención de la osteoporosis³. Incluyó mujeres postmenopáusicas con valores basales de la DMO normales o con osteopenia (puntuación T (Tscore) en columna lumbar (CL) o cuello femoral (CF) $\geq -2,5$), y a los 2 años demostró la eficacia de BAZ 20 y RAL 60 a la hora de preservar la DMO³.

El segundo, el estudio principal, fue un ensayo de tratamiento de la osteoporosis durante 3 años⁴. Contó con 7492 mujeres postmenopáusicas (edad media 66 años y tiempo medio de 19,5 años) con osteoporosis (definida como: sin FV prevalente y una Tscore en CL o CF entre -2,5 y -4,0 o con FV prevalente y una Tscore en CF o CL $\geq -4,0$), que se aleatorizaron para recibir BAZ 20 (ó 40 mg cuyos resultados no recogemos puesto que finalmente no se autorizó), RAL 60 o PLA. Se emplearon

suplementos de calcio y vitamina D. La variable principal fue la incidencia acumulada de nuevas FV (trocolumbares T4-L4) confirmadas radiológicamente. Entre las secundarias figuraron la incidencia de fracturas no vertebrales (FNV) y los cambios en la DMO⁴.

A los 3 años, la tasa de incidencia de nuevas FV con BAZ 20 fue del 2,34%, frente al 4,07% de PLA. Aunque BAZ 20 demostraba con ello una reducción significativa del riesgo de nuevas FV respecto a PLA, este efecto no alcanzó la significación estadística en el grupo de pacientes sin FV prevalente. El efecto del tratamiento en los grupos activos de BAZ 20 y de RAL 60 fue similar⁴.

Ens.	NFV			
	Tto (n=6847) [†]	% TI*	% RAR	% RRR (IC)
301-WW ¹⁻⁴	BAZ 20 (1724)	2,34	1,73	42 (11; 62)
	RAL60 (1696)	2,34	1,73	42 (6; 68)
	PLA (1741)	4,07		

[†] Población de análisis intención de tratar (ITT). *TI: Estimación de la tasa de incidencia de fracturas acumulada. RAR: Reducción Absoluta del Riesgo. RRR: Reducción Relativa del Riesgo.

Las tasas de incidencia de FNV fueron ligeramente inferiores en los grupos activos respecto a PLA (5,68%, 5,87% y 6,25% para BAZ 20; RAL 60 y PLA), pero las diferencias no fueron significativas⁴. Sin embargo, en un análisis *post-hoc* de estos resultados limitado a pacientes con un riesgo elevado de fractura, (n=1772) (Tscore en CF ≤ -3 y/o ≥ 1 FV moderada/grave o ≥ 2 FV leves) BAZ 20 mostró una reducción en el riesgo de FNV de un 50% y de un 44% respecto a PLA y RAL 60⁴. A pesar de estos resultados, la eficacia de BAZ frente a FNV no quedó establecida, en la medida que dicho análisis a posteriori no estaba preespecificado en el diseño inicial del estudio y que la dosis alta de BAZ (BAZ 40) no demostró tal protección².

BAZ 20 aumentó significativamente la DMO respecto a PLA, pero su efecto fue significativa y consistentemente más bajo que el demostrado por RAL 60².

El estudio principal se extendió 2 años más. 3146 mujeres continuaron en tres grupos de tratamiento: BAZ 20, BAZ 40/20 (se mantuvo BAZ 40 hasta el cuarto año que se redujo a 20) y PLA^{5,6}. A los 5 años la incidencia de nuevas FV seguía siendo menor en el grupo BAZ 20 (4,49 %) comparado con PLA (6,85%), con una reducción del riesgo significativa del 36%. Las diferencias en la incidencia de FNV entre todos los grupos de tratamiento continuaron sin ser significativas. Pero lo que cambió fue, que en el análisis *post hoc* de las pacientes con riesgo elevado de fractura, las diferencias en la incidencia de FNV aunque se mantenían favorables a BAZ respecto a PLA, ya no alcanzaron la significación estadística^{5,6}.

EFEKTOS ADVERSOS¹

En general BAZ se toleró bien en los ensayos y presentó un perfil de reacciones adversas similar a RAL^{2,6-8}.

La incidencia de efectos como vasodilatación (sofocos, rubor facial y sudor nocturno) y espasmos musculares (incluidos calambres en las piernas) con BAZ 20 fue significativamente mayor que con PLA, y similar aunque numéricamente superior a RAL 60^{2,7}.

El ensayo de extensión, evidenció sin embargo una incidencia mayor de casos de depresión en el grupo BAZ, que motivó su seguimiento postautorización^{6,8}.

BAZ se asoció en el ensayo principal con un incremento del riesgo de tromboembolismo venoso (TEV) (trombosis venosa

profunda, embolismo pulmonar y trombosis retiniana venosa). La tasa más alta se observó durante el primer año, con un riesgo relativo (RR) comparado con PLA de 2,69⁷. El RR pasó a 1,63 a los tres años⁷ y a 1,5 a los 5 años⁸.

CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES¹

BAZ esta contraindicado en caso de hipersensibilidad al principio activo o a sus excipientes (lactosa); así como ante la presencia o antecedentes de episodios TEV, sangrado uterino inexplicado y signos o síntomas de cáncer de endometrio o potencialmente fértiles.

No se recomienda BAZ en mujeres con un riesgo incrementado de TEV (edad avanzada, obesidad, inmovilización, cirugía, traumatismo mayor y neoplasia maligna), premenopáusicas o con insuficiencia hepática, y tampoco en el tratamiento o prevención del cáncer de mama.

Se debe utilizar con precaución en mujeres con insuficiencia renal grave o con hipertrigliceridemia (puede elevar sus niveles séricos y no se ha estudiado en pacientes con valores >300 mg/dl (> 3,4 mmol/litro)).

El riesgo aumentado de TEV aconseja suspender el tratamiento con BAZ ante una inmovilización prolongada hasta recuperar completamente la movilidad y cambiar de posición frecuentemente en los viajes prolongados.

INTERACCIONES¹

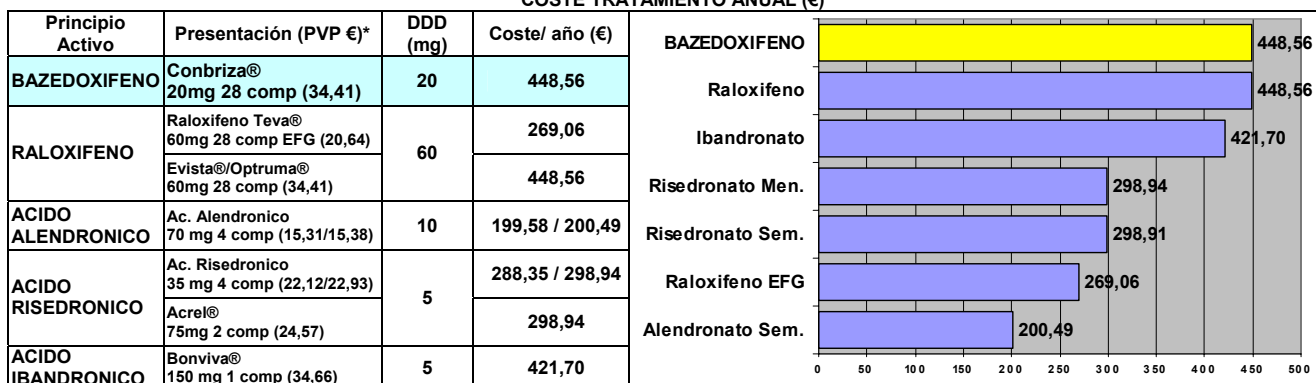
BAZ aumentó las concentraciones de las globulinas de unión a hormonas. Las interacciones farmacocinéticas relacionadas con

las isoenzimas del CYP son improbables en la administración conjunta de BAZ y otros medicamentos.

CONCLUSIONES

- BAZ es el segundo MSRE del mercado destinado al tratamiento de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas con un riesgo elevado de fractura.
- Ha demostrado su eficacia en la incidencia de nuevas FV frente a PLA, pero no ha podido hacer lo mismo convenientemente para FV clínicas y ni para FNV. En todos estos aspectos ha resultado comparable a RAL, el otro MSRE, pero su eficacia no se ha comparado con la de los bisfosfonatos, en particular, con el ácido alendrónico.
- El perfil de seguridad de BAZ es aceptable y similar al de RAL, aunque se debe tener presente la incidencia aumentada respecto a PLA de eventos TEV graves. En un estudio de extensión afloraron con mayor incidencia que con PLA los casos de depresión, lo que ha motivado un plan específico de vigilancia⁶.
- En definitiva, nos encontramos con un nuevo medicamento, por tanto con escasa experiencia clínica, de segunda línea para el tratamiento de la osteoporosis tras los bisfosfonatos, que es esencialmente similar a otro existente (sólo superó a RAL en determinadas cuestiones relacionadas con la seguridad endometrial y mamaria a los 3 años, que el tiempo se ha encargado de anular⁶ y en sus efectos sobre el perfil lipídico que presentan una relevancia clínica incierta²), y ahora más caro (acaban de aparecer presentaciones de medicamentos genéricos de RAL).
- Por todo lo anterior, actualmente, **BAZ NO APORTA NADA NUEVO AL ARSENAL TERAPÉUTICO** frente a la osteoporosis.

COSTE TRATAMIENTO ANUAL (€)



*PRECIOS MENORES a efectos de lo previsto en los artículos 85, 86 y 93.4 de la Ley 29/2006 - EFECTIVOS SEPTIEMBRE 2011. DDD: Dosis Diaria Definida en WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC index 2011 with DDDs. Searchable version. Disponible en URL: http://www.whocc.no/atc_ddd_index/

BIBLIOGRAFÍA

1. Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS. Ficha Técnica. Conbriza. Disponible en URL: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000913/WC500033577.pdf
2. Committee for Medicinal Products for Human Use. Assessment Report. CONBRIZA. International Nonproprietary Name: bazedoxifene. Procedure No.: EMEA/H/C/013. European Medicines Agency. 2009. Disponible en URL: 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, Woodson G, Levine AB, Constantine G, Delmas PD. Effects of bazedoxifene on BMD and bone turnover in postmenopausal women: 2-yr results of a randomized, double-blind, placebo-, and active-controlled study. *J Bone Miner Res.* 2008;23(4):525-35.
4. Silverman SL, Christiansen C, Genant HK, Vukicevic S, Zanchetta JR, de Villiers TJ, Constantine GD and Chines AA. 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(12):1923-34.
5. Silverman SL, Chines AA, Kendler DL, Kung AWC, Teglbjærg CS. Sustained efficacy and safety of bazedoxifene in preventing fractures in postmenopausal women with osteoporosis: results of a 5-year, randomized, placebo-controlled study. *Osteoporos Int.* 2011.
6. Committee for Medicinal Products for Human Use. Assessment report. Conbriza. Bazedoxifene. Procedure No.: EMEA/H/C/000913/II/0010. European Medicines Agency, 2011 1 April 2011. Disponible en URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion_-_Variation/human/000913/WC500105301.pdf
7. Christiansen C, Chesnut CH 3rd, Adachi JD, Brown JP, Fernandes CE, Kung AW, Palacios S, Levine AB, Chines AA, Constantine GD. Safety of bazedoxifene in a randomized, double-blind, placebo- and active-controlled Phase 3 study of postmenopausal women with osteoporosis. *BMC Musculoskelet Disord.* 2010 Jun 22;11:130
8. de Villiers TJ, Chines AA, Palacios S, Lips P, Sawicki AZ, Levine AB, Codreanu C, Kelepouris N, Brown JP. Safety and tolerability of bazedoxifene in postmenopausal women with osteoporosis: results of a 5-year, randomized, placebo-controlled phase 3 trial. *Osteoporos Int.* 2011;22(2):567-76.

**Gerencia de Atención Sanitaria de Melilla
Comisión de Uso Racional del Medicamento**

Bueno Horcajadas, A., Carrión Horcajadas, J.L., del Toro González, O., López Cuevas, I., Martín Hurtado, A., Mora Morera, S., Rodríguez Clavero, A., Sarriá González, F.E., Serna Juan, S., Val Carrascón, M^a.I.
C/ General Polavieja, 47 – 52005 Melilla Tels. : 951320418 - 22



EDITA: © INSTITUTO NACIONAL DE GESTIÓN SANITARIA
Subdirección General de Gestión Económica y Recursos Humanos
Servicio de Recursos Documentales y Apoyo Institucional
Alcalá, 56 – 28014 Madrid
Depósito Legal: M-2387-2008 • ISSN: 1888-4598 • NIPO: 865-11-016-9