

RELATÓRIO DE AVALIAÇÃO DO PEDIDO DE COMPARTICIPAÇÃO DE MEDICAMENTO PARA USO HUMANO

DCI – bazedoxifeno

N.º Registo	Nome Comercial	Apresentação/Forma Farmacêutica/Dosagem	Titular de AIM
5340906	Conbriza	7 comprimidos revestidos por película doseados a 20 mg	Wyeth Europe, Ltd.
5194840		28 comprimidos revestidos por película doseados a 20 mg	

Data de indeferimento: 06/05/2013

Estatuto quanto à dispensa: Medicamento Sujeito a Receita Médica

Medicamento Genérico: Sim ☐ Não ☒

Indicações Terapêuticas à data da avaliação: Conbriza é indicado no tratamento da osteoporose em mulheres pós-menopáusicas com risco aumentado de fracturas. Foi demonstrada uma redução significativa na incidência das fracturas vertebrais; a eficácia nas fracturas da anca não foi estabelecida. No processo de decisão da escolha de Conbriza ou de outras terapêuticas, incluindo os estrogénios, para uma mulher pós-menopáusica, devem ter-se em consideração os sintomas da menopausa, os efeitos nos tecidos uterino e mamário e os riscos e benefícios cardiovasculares.

Classificação Farmacoterapêutica: 9.6.4 Aparelho locomotor - Medicamentos que actuam no osso e no metabolismo do cálcio

Código ATC: G03XC02 Genito Urinary System and sex Hormones - Sex Hormones and Modulators of the Genital System - Selective estrogen receptor modulators - Bazedoxifene

Nota: Algumas informações respeitantes ao medicamento podem ser revistas periodicamente. Para informação actualizada, consultar o [Infarmed](http://infarmed.pt).

1. CONCLUSÕES DA AVALIAÇÃO

O bazedoxifeno não é um medicamento a compartilhar porque se trata de uma terapêutica para a osteoporose pós-menopáusica que apresenta menor capacidade de prevenção das fracturas extravertebrais que as terapêuticas compartilhadas e indicadas nas orientações do tratamento da osteoporose.

2. AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

Propriedades farmacológicas

O bazedoxifeno pertence a uma classe de compostos conhecida como moduladores selectivos dos receptores do estrogénio (SERMs). O bazedoxifeno actua quer como agonista quer como antagonista dos receptores do estrogénio, dependendo do tipo celular ou tecidual e dos genes alvo. O bazedoxifeno reduzirá a reabsorção óssea e os marcadores bioquímicos de remodelação óssea para níveis pré-menopáusicos. Estes efeitos na remodelação óssea levam a um aumento diferenciado da densidade mineral óssea (DMO), a qual por sua vez

	contribui para uma redução do risco de fracturas vertebrais. O bazedoxifeno actua principalmente como um antagonista dos receptores do estrogénio nos tecidos uterino e mamário. Para informação adicional sobre o perfil farmacológico e farmacocinético, consultar o RCM disponível no Infomed.
Adequação das apresentações à posologia	Cumprir o estipulado na Portaria n.º 1471/2004, de 21 de dezembro.
Enquadramento legal	Alínea d) do n.º 2 do artigo 4.º do Anexo I do Decreto-Lei n.º 48-A/2010, de 13 de maio Justificação, se aplicável
Comparador selecionado	Ácido alendrónico, comprimidos, 10 mg É um bifosfonato, o tratamento padrão para a osteoporose da pós-menopausa, prevenindo as fracturas vertebrais e extravertebrais. Não foi considerado o raloxifeno porque, globalmente, tem menor eficácia que os bifosfonatos. O ranelato de estrôncio não é o padrão no tratamento da osteoporose pós-menopáusia, embora também previna as fracturas vertebrais e extravertebrais.
Valor terapêutico acrescentado	Dois ensaios clínicos de fase III estudaram a eficácia de bazedoxifeno. Um dos ensaios foi controlado por placebo, o outro teve um comparador ativo o raloxifeno. Atualmente estão disponíveis os resultados a 5 anos destes ensaios. A taxa de adesão ao longo deste tempo foi baixa, cerca de 44%, sendo a existência de um evento adverso o segundo motivo mais apontado para a descontinuação do tratamento. O bazedoxifeno demonstrou eficácia na prevenção das fracturas vertebrais. A redução do risco de fraturas vertebrais foi comparável à do raloxifeno. Os dados dos ensaios clínicos a 3 anos indicavam que bazedoxifeno não teria qualquer efeito, quando comparado com placebo, na prevenção global das fraturas extravertebrais. Os dados a 5 anos confirmam esta ineficácia. Em relação à densidade mineral óssea (DMO), o bazedoxifeno aumentou a DMO nas vértebras lombares, no colo e do trocântérico do fémur, mas esse efeito foi significativamente e consistentemente inferior ao do raloxifeno. Relativamente aos efeitos secundários, existe risco de tromboembolismo venoso que foi diminuindo ao longo do estudo, provavelmente porque o número de doentes também foi diminuindo. Relativamente ao cancro da mama e à hiperplasia do endométrio, não houve diferença em relação ao placebo (nos dois ensaios clínicos

de fase III), o que significa que não se pode afirmar que o bazedoxifeno protege contra o cancro da mama e do útero.

Não existem estudos comparativos diretos contra um bifosfonato.

Os modeladores seletivos dos receptores de estrogénio (raloxifeno e bazedoxifeno) são inferiores aos bisfosfonatos em eficácia. O bazedoxifeno será inferior em relação às outras terapêuticas, incluindo os modeladores seletivos dos receptores do estrogénio.

Considera-se que as questões de segurança dos bifosfonatos não põem em causa o seu estatuto como terapêutica standard no tratamento da osteoporose. A incidência de fracturas atípicas é muito baixa. De acordo com Schilcher *et al.* (2011), o aumento do risco absoluto é de 5 casos por 10 000 doentes-ano (IC 95%, 4-7) e, teoricamente, por cada fractura de stress serão prevenidas pelo menos 30 fraturas vertebrais e 5 fraturas de anca. Quanto à osteonecrose mandibular, é uma reacção adversa rara, havendo regras a nível da medicina dentária para o tratamento de doentes com muito grande exposição aos bisfosfonatos, o que ajuda a minimizar esta questão. Além disso, vários estudos indicam que, ao fim de alguns anos, a terapêutica com bifosfonatos pode ser descontinuada, não sendo necessária outra terapêutica, apenas vigilância.

Em conclusão, não se justifica a comparticipação de uma terapêutica para a osteoporose pós-menopáusica que apresenta globalmente uma relação benefício-risco inferior às terapêuticas comparticipadas e indicadas nas orientações do tratamento da osteoporose.

3. AVALIAÇÃO ECONÓMICA

Termos de comparação	NA
Tipo de análise	NA
Vantagem económica	NA

4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Resumo das Características do Medicamento de Conbriza.
2. European Public Assessment Report de Conbriza.
3. Wyeth (2010). Final Report: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, calcium- and vitamin D-supplement, phase 3 study of bazedoxifeno acetate for reduction of fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis (5-year data). Bazedoxifene Acetate Protocol 3068A1-301-WW. Clinical Study Report CSR-74587. 9 February 2010. [Confidential]

-
4. Kanis, J. A. *et al.* (2009). "Bazedoxifene reduces vertebral and clinical fractures in postmenopausal women at high risk assessed with FRAX". *Bone* 44 (2009) 1049–1054
[doi:10.1016/j.bone.2009.02.014]
 5. Miller *et al.*, (2007). "Effects of Bazedoxifene on BMD and Bone Turnover in Postmenopausal Women: 2-Yr Results of a Randomized, Double-Blind, Placebo-, and Active-Controlled Study" *Journal of Bone and Mineral Research*, volume 23, Number 4, 2008. [doi: 10.1359/JBMR.071206]
 6. Silverman, S. L. *et al.* (2008). "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". *Journal of Bone and Mineral Research*, volume 23, Number 12, 2008, 23: 1923–1934.
 7. Silverman, S. L. *et al.* (2011). "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*. Published online: 21 July 2011 [doi: 10.1007/s00198-011-1691-1]
 8. Schilcher, J. *et al.* (2011). "Bisphosphonate use and atypical fractures of the femoral shaft". *N Engl J Med* 2011;364:1728-37. [doi: 10.1056/NEJMoa1010650].