

Aan de minister van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport
Postbus 20350
2500 EJ 's Gravenhage

Uw brief van
7 augustus 2009

Uw kenmerk
Farmatec/FZ-2948336

Datum
6 oktober 2009

Ons kenmerk
PAK/29105865

Behandeld door
M. van der Graaff

Doorkiesnummer
(020) 797 8892

Onderwerp
CFH-rapport 09/21: bazedoxifen (Conbriza®)

Geachte heer Klink,

In de brief van 7 augustus heeft u het College voor zorgverzekeringen (CVZ) verzocht om een inhoudelijke toetsing uit te voeren met betrekking tot bazedoxifen (Conbriza®). De Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) heeft deze beoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het CFH-rapport dat als bijlage is toegevoegd.

Bazedoxifen is in de handel in de vorm van filmomhulde tabletten met 20 mg actieve stof per tablet. Het is geïndiceerd voor postmenopauzale osteoporose bij vrouwen met een verhoogd risico op fracturen.

Bij deze indicatie is bazedoxifen therapeutisch gelijkwaardig aan raloxifen.

Volgens CFH-rapport 09/21 kunnen bazedoxifen en raloxifen als onderling vervangbaar worden beschouwd en het verdient aanbeveling deze producten onder te brengen in een nieuw te vormen cluster op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering. De standaarddosering van bazedoxifen is 20 mg per dag.

Hoogachtend,

dr. P.C. Hermans
Voorzitter Raad van Bestuur

Rapport

CFH-rapport 09/21

bazedoxifen (Conbriza®)

vast gesteld in de CFH-vergadering van 28 september 2009

Uitgave

College voor zorgverzekeringen
Postbus 320
1110 AH Diemen
Fax (020) 797 85 00
E-mail info@cvz.nl
Internet www.cvz.nl

Volgnummer

29085748

Afdeling

Pakket

Auteur

dr. M. van der Graaff

Doorkiesnummer

Tel. (020) 797 8892

Bestellingen

CFH-rapporten staan op de website (www.cvz.nl).

1. Inleiding

In de brief van 7 augustus 2009 verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport het College voor zorgverzekeringen een inhoudelijke toetsing uit te voeren over Conbriza®.

2. Nieuwe chemische verbinding

2.a. *bazedoxifen (Conbriza®)*

Samenstelling

Bazedoxifen 20 mg tabletten.

Geregistreerde indicatie

Postmenopauzale osteoporose bij vrouwen met een verhoogd risico op fracturen.

2.a.1. Voorstel fabrikant

De fabrikant stelt voor bazedoxifen op te nemen op bijlage 1A van het GVS in een nieuw te vormen cluster met raloxifeen. Raloxifeen is momenteel geplaatst op bijlage 1B.

2.a.2. Beoordeling opname in het GVS

Om de plaats van een geneesmiddel in het GVS te kunnen vaststellen moet eerst worden beoordeeld of het onderling vervangbaar is met reeds in het GVS opgenomen geneesmiddelen.

Voor de preventieve behandeling van postmenopauzale osteoporose zijn bisfosfanaten zoals alendronaat of risendronaat de eerste keus. Raloxifeen kan worden voorgeschreven als tweede lijn geneesmiddel bij postmenopauzale vrouwen met een verhoogd risico op botfracturen. Op grond van overeenkomstig indicatiegebied wordt bazedoxifen hiermee vergeleken.

Gelijksoortig indicatiegebied

2.a.3. Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid

Van zowel bazedoxifen als raloxifeen is het indicatiegebied postmenopauzale osteoporose bij vrouwen met een verhoogd risico op fracturen.

Conclusie: het indicatiegebied van bazedoxifen en raloxifeen is gelijksoortig.

Gelijke toedieningsweg

Zowel behandeling met bazedoxifen als raloxifeen betreft tabletten voor orale toepassing.

Conclusie: De toedieningsweg van bazedoxifen en raloxifeen is gelijk.

Bestemd voor dezelfde

Bazedoxifen is bestemd voor postmenopauzale vrouwen

leeftijdscategorie evenals raloxifeen.

Conclusie: Bazedoxifen en raloxifeen zijn bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie.

Klinische relevante verschillen in eigenschappen

Bij direct vergelijkende studies uitgevoerd naar werkzaamheid, effectiviteit en het optreden van bijwerkingen bij de geneesmiddelen bazedoxifen en raloxifeen zijn geen duidelijke verschillen tussen de beide middelen naar voren gekomen. Wel is de ervaring met bazedoxifen in tegenstelling tot raloxifeen nog beperkt.

Conclusie: Er bestaan geen klinisch relevante verschillen in eigenschappen tussen bazedoxifen en raloxifeen.

2.a.4. Conclusie onderlinge vervangbaarheid

Bazedoxifen is onderling vervangbaar met raloxifeen.

2.a.5. Standaarddos

Voor bazedoxifen is nog geen DDD vastgesteld. Op basis van de registratietekst kan als standaarddos 20 mg per dag worden aangehouden. De DDD van raloxifeen is 60 mg.

2.a.6. Conclusie plaats in het GVS

Bazedoxifen kan worden geplaatst op bijlage 1A in een nieuwe vormen cluster met raloxifeen met een standaarddos van 20 mg.

2.a.7. Literatuur

1. FR-rapport bazedoxifen

2. Miller P, Chines A, Christiansen C et al: Effects of Bazedoxifen 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 2008; 23(4):525-535.

3. Silverman S, Christiansen C, Genant H et al: efficacy of Bazedoxifene in reducing New Vertebral fracture risk in Postmenopausal Women With Osteoporosis: Result From a 3-Year. Randomized, Placebo-, and Active-Controlled Clinical Trial. Journal of Bone and Mineral Research 2008; 23(12):1923-34.

3. Conclusie

Bazedoxifen kan worden geplaatst op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering in een nieuw te vormen cluster met raloxifeen met een standaarddosis van 20 mg.

De Voorzitter van de Commissie
Farmaceutische Hulp

De Secretaris van de Commissie
Farmaceutische Hulp

Prof. dr. J.H.M. Schellens

Dr. M. van der Graaff

Farmacotherapeutisch rapport bazedoxifen (Conbriza®) bij de indicatie postmenopauzale osteoporose bij vrouwen met een verhoogd risico op fracturen

1. Samenvatting

De Commissie Farmaceutische Hulp heeft een farmacotherapeutisch rapport vastgesteld voor het geneesmiddel bazedoxifen (Conbriza®) tabletten. Voor de bepaling van de therapeutische waarde is vergeleken met raloxifeen (Evista®). Hierbij is zij tot de volgende conclusies gekomen:

Werkzaamheid/effectiviteit: De effectiviteit van bazedoxifen ten aanzien van het verminderen van osteoporotische wervelfracturen bij postmenopauzale vrouwen met een verhoogd risico op fracturen is vergelijkbaar met die van raloxifeen. Een vermindering van niet-vertebrale fracturen is niet aangetoond.

Bijwerkingen: Het bijwerkingenprofiel van bazedoxifen komt overeen met dat van raloxifeen

Ervaring: Met bazedoxifen is de ervaring beperkt, met raloxifeen is de ervaring ruim.

Toepasbaarheid: De toepasbaarheid van bazedoxifen is vergelijkbaar met de toepasbaarheid van raloxifeen.

Gebruiksgemak: Het gebruiksgemak van bazedoxifen en raloxifeen is gelijk.

Eindconclusie therapeutische waarde

Bij de behandeling van postmenopauzale osteoporose bij vrouwen met een verhoogd risico op fracturen is bazedoxifen therapeutisch gelijkwaardig aan raloxifeen.

2. Inleiding

Geneesmiddel	Bazedoxifen (Conbriza®)
Samenstelling	Bazedoxifen (als acetaat). Filmomhulde tabletten 20 mg.
Geregistreerde indicatie	Postmenopauzale osteoporose bij vrouwen met een verhoogd risico op fracturen.
Dosering	Eén tablet 20 mg per dag.
Werkingsmechanisme	Selectieve oestrogeen receptor modulator (SERM). Het bezit selectieve agonistische of antagonistische activiteiten op oestrogeen-gevoelige weefsels. Het heeft een oestrogene werking op het bot (remming van de botresorptie) en op het lipidenprofiel (verlaging totale cholesterol- en LDL-cholesterolgehalte, geen effect op triglyceridengehalte). Het heeft een anti-oestrogene werking op het mammaweefsel en het endometrium, waardoor stimulatie uitblijft. Het vermindert niet de symptomen van oestrogeendeficiëntie zoals opvliegingen.

Voor uitgebreide informatie omtrent het geneesmiddel wordt verwezen naar de preparaattekst zoals deze zal worden gepubliceerd in het eerstvolgende Farmacotherapeutisch Kompas (zie bijlage 1).

3. Uitgangspunten beoordeling

3.a. Toepassingsgebied

Osteoporose is een vooral bij vrouwen voorkomende aandoening van het skelet. Tijdens het continue proces van botbouw neemt als gevolg van een overheersende resorptie de botmassa af en gaat de kwaliteit van de botweefselstructuur achteruit. Door de toenemende broosheid van

het bot neemt het risico op wervel- en heupfracturen progressief toe. Vooral heupfracturen zijn de oorzaak van immobiliteit, pijn en aanmerkelijke oversterfte. Osteopenie (botmineraaldichtheid [BMD] < -1 SD onder de referentiewaarde [T score]) en osteoporose (T score < -2,5) treden vooral op bij vrouwen na de menopauze wanneer de oestrogeenspiegel sterk is gedaald. Bij ernstige osteoporose is er sprake van tenminste één al bestaande osteoporotische fractuur. Het verlies van botmassa is het sterkst in de jaren kort na de menopauze. Daarna gaat het proces in een langzamer tempo verder. Risicofactoren zijn onder meer een hoge leeftijd, een lage initiële BMD en het chronische gebruik van corticosteroiden. Lichaamsbeweging en de inname van voldoende calcium en vitamine D hebben een sterk vertragend effect op de ontwikkeling van osteoporose (CBO Richtlijn Osteoporose 2002 ; NHG standaard osteoporose 2005¹⁾).

Het standpunt van de CFH zoals verwoord in het Farmacotherapeutisch Kompas 2009 is dat voordat wordt besloten tot medicamenteuze preventieve maatregelen ter voorkoming van osteoporotische fracturen eerst een inschatting dient te worden gemaakt van het fractuurrisico. Hierbij zal men die personen moeten trachten te selecteren die de grootste kans hebben op het krijgen van osteoporotische fracturen, op basis van een aantal risicofactoren. De fractuurkans kan dan verder worden gepreciseerd door een botdichtheidsmeting. In het rapport van de Gezondheidsraad wordt aanbevolen, mits duidelijke risicofactoren aanwijsbaar zijn, tot omstreeks het 70ste jaar een T-score van de BMD van <-2,5 SD aan te houden als drempelwaarde voor behandeling.

Bekend is dat de aanwezigheid van werveldeformaties een belangrijke voorspeller is voor een klinisch relevante toename van het fractuurrisico elders in het lichaam. Wervelfracturen kunnen gepaard gaan met pijn. Tweederde van de wervelfracturen wordt echter niet als zodanig opgemerkt. Zij komen tot uiting in een geleidelijke afname van de lichaamslengte en verandering van postuur. Ten aanzien van heupfracturen kan worden opgemerkt dat meer dan 90% van deze fracturen door een val ontstaat. De bijdrage van de afnemende botdichtheid is van minder betekenis. Maatregelen ter reductie van de valkans (bv mobiliteitsverbetering, verminderen gebruik sederende medicatie, mechanische fractuurpreventie) kunnen het aantal heupfracturen doen dalen. Ook bij polsfracturen speelt vallen overigens een belangrijke rol.

Epidemiologie

De incidentie van heupfracturen neemt toe met de leeftijd. Voor mannen en vrouwen van 65 jaar is de jaarlijkse incidentie resp. 1 en 2 per 1000 personen, bij 85 jaar zijn deze aantallen gestegen tot resp. 17 en 27 per 1000. Bij deze stijgende incidentie speelt de toenemende kans om te vallen een belangrijke rol. De bijdrage van de afnemende botdichtheid is van minder betekenis. De incidentie van wervelfracturen is moeilijk te bepalen omdat een groot deel onopgemerkt verloopt en omdat de (röntgenologische) diagnostiek van de wervelfractuur niet eenduidig is. Volgens schattingen krijgen in Nederland jaarlijks 3.300 mannen en 12.700 vrouwen ouder dan 55 jaar een radiologisch waarneembare ernstige wervelfractuur. Omgerekend betekent dit dat jaarlijks van de 1000 vrouwen of mannen ouder dan 55 jaar er respectievelijk 7 en 2 een wervelfractuur krijgen. Bij vrouwen van 65 jaar en ouder bedraagt de jaarlijkse incidentie van polsfracturen: 6 per 1000 vrouwen.

3.b. Keuze vergelijkende behandeling

Bisfosfonaten vormen de eerste keus bij de behandeling van osteoporose. Voor deze middelen is aangetoond dat zij de kans op wervelfracturen verminderen bij vrouwen met (ernstige) postmenopauzale osteoporose. Een verlaging van de incidentie van heupfracturen is alleen voor de bisfosfonaten alendroninezuur, risedroninezuur en zoledroninezuur aangetoond.

Strontiumrelaet, raloxifeen, teriparatide en parathyroïdhormoon zijn tweedekusmiddel of worden voorgeschreven voor specifieke indicaties. Raloxifeen lijkt op basis van indirecte vergelijking even effectief in het voorkomen van osteoporotische wervelfracturen in de postmenopauze als de bisfosfonaten. Er is geen gunstig effect op de incidentie van niet-vertebrale fracturen aangetoond. Het heeft geen voordelen boven de bisfosfonaten. Wel bestaan er verschillen in bijwerkingen, toedieningsgemak en contra-indicaties die bepalend kunnen zijn voor de keuze [Farmacotherapeutisch Kompas 2009].

Aangezien bazedoxifen een overeenkomstige plaats in de behandeling heeft als raloxifeen wordt hiermee vergeleken.

3.c. Methodiek van beoordeling

Bij de beoordeling wordt bij voorkeur gebruik gemaakt van de IB tekst van het registratiedossier, de EPAR/NPAR en van direct vergelijkende onderzoeken, die gepubliceerd zijn in peer reviewed tijdschriften. Een literatuuronderzoek is uitgevoerd met de meest recente bestanden van Med-line, Embase en Cochrane op 22 juli 2009. De volgende zoektermen zijn daarbij gebruikt: 'bazedoxifene' gelimiteerd met [RCT]. Behalve drie studies die zijn ingevogd in het dossier is er in juni een vierde studie gepubliceerd. (Kanis JA, Johansson H : Bazedoxifene reduces vertebral and clinical fractures in postmenopausal women at high risk assessed with FRAX. Bone; 2009 Jun;44(6): 1049-54. Epub 2009 Feb 28. Hierin worden de resultaten van de fractuurstudie nader geanalyseerd. Conclusies die uit deze studie volgen wijken niet af van de publicaties die in het dossier zijn opgenomen.

4. Therapeutische waarde

De therapeutische waarde van bazedoxifen is beoordeeld op de criteria werkzaamheid, effectiviteit, bijwerkingen, kwaliteit van leven, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak.

4.a. Werkzaamheid/ Effectiviteit

Voor de beoordeling van werkzaamheid/effectiviteit zijn de belangrijkste klinische studies twee multicenter, dubbelblinde, gerandomiseerde, placebo- en actief gecontroleerde fase 3 studies: Een 2 jaar durende studie naar de preventie van botverlies (Miller et al) en een 3 jaar durende studie naar preventie van nieuwe fracturen (Silverman et al).

De werkzaamheid wordt beoordeeld op de toename van botdichtheid, de effectiviteit op de vermindering van het aantal fracturen.

In het onderzoek van **Miller et al** is de werkzaamheid van bazedoxifen op de preventie van botverlies vergeleken met placebo en raloxifeen⁹. Het betreft een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek gedurende 2 jaar. Gebruikte doseringen bazedoxifen zijn 10, 20 en 40 mg/dag. Vergeleken met placebo en raloxifeen 60 mg.

N= 1583, gemiddelde leeftijd =57,6 jaar.

Inclusiecriteria: minimaal 1 jaar postmenopauzaal en minimaal 1 risicofactor voor osteoporose.

Primair eindpunt was de procentuele verandering (ten opzichte van de oorspronkelijke meting) gemeten in Bone Mineral Density (BMD) van de lumbaal wervels (L1-4) na 24 maanden

behandeling. Secundair is gekeken naar de procentuele verandering in BMD van de totale heup, de femorale nek en de femorale trochanter na 24 maanden behandeling.

In de studie van **Silverman et al** kregen 7492 postmenopauzale vrouwen bazedoxifen 20 of 40 mg/dag, raloxifeen 60 mg/dag, of placebo. Bazedoxifen is geregistreerd bij met een dosering van 20 mg per dag, alleen deze sterkte wordt in de analyse meegenomen.

Primair eindpunt: incidentie van nieuwe radiografisch bevestigde vertebrale fracturen na 36 maanden. Secundaire eindpunten: o.a. niet-vertebrale fracturen.

Inclusiecriteria: vrouwen met osteoporose zonder wervelfractuur (T-score -2.5 tot -4.0) of met ten minste 1 wervelfractuur. (De gemiddelde leeftijd was 66 jaar; spreiding 55-85 jaar en een gemiddelde van 19,5 jaar sinds de menopauze.)

Uitkomsten: Er was een statistisch significante afname in de incidentie van nieuwe vertebrale fracturen na 36 maanden behandeling met bazedoxifen 20 mg en raloxifeen 60 mg ten opzichte van de placebogroep. De afname in de incidentie van vertebrale fracturen was vergelijkbaar tussen de bazedoxifen en raloxifeen behandelgroepen. Het effect van de behandeling was vergelijkbaar onder vrouwen met en zonder eerder aanwezige fracturen.

Tabel 1. Effect van bazedoxifen en raloxifeen op risico op vertebrale fracturen na 36 maanden behandeling ten opzichte van placebo.

	Aantal patiënten bazedoxifen 20 mg	Raloxifeen 60 mg	placebo	Absolute risico reductie bazedoxifen tov placebo	Rel. Risico reductie (95% CI) bazedoxifen tov placebo
Totaal aantal pt n	N= 1724	N=1696	N= 1741		
Aantal (%) pt n met nieuwe wervelfracturen	35 (2,34%)	34 (2,34%)	59 (4,07%)	1,73%	42% (11%, 62%) P=0,015
Pt n zonder fractuur (baseline)	N= 757	N=742	N= 760		
Aantal (%) patiënten met ≥ 1 nieuwe wervelfracturen	13 (1,98%)	12 (1,84%)	20 (3,13%)	1,15%	35% P= 0,22
Patiënten met ≥ 1 baseline fractuur	N= 967	N=954	N= 981		
Aantal (%) patiënten met ≥ 1 nieuwe wervelfracturen	22 (2,63%)	22 (2,74%)	39 (4,80%)	2,17	45 % p=0,035

De incidentie van non-vertebrale fracturen was in de behandelgroepen en de placebogroep vergelijkbaar (bazedoxifen 20 mg: 5,68%; raloxifeen 60 mg: 5,9%; placebo: 6,26%).

Terugtrekking uit de studie vanwege excessief botverlies of incidentele vertebrale fracturen kwam vaker voor bij placebo (4,0%) dan in de bazedoxifen 20 mg (2,8%) of raloxifeen (2,1%) groepen.

Discussie:

Bij de studie van Miller kan worden opgemerkt dat het patiëntenprofiel niet conform de populatie is waarvoor bazedoxifen uiteindelijk geregistreerd is. Bovendien zijn de werkzaamheidsparameters van botdichtheid relevant voor het farmacologische effect van bazedoxifen maar niet bewijskrachtig voor de effectiviteit.

Om de effectiviteit te beoordelen is één studie beperkt. Aangezien het onderzoek van Silverman een kwalitatief goede studie betreft die bij een grote onderzoekspopulatie is uitgevoerd is dit aspect acceptabel.

Conclusie:

De effectiviteit van bazedoxifen op de vermindering van wervelfracturen is op basis van één studie vergelijkbaar gebleken met die van raloxifeen. Een vermindering van niet-vertebrale fracturen is niet aangetoond.

4.b. Bijwerkingen

Effecten op bot histomorfometrie en botomzetting.

In de studie van Silverman et al is de veiligheid van bazedoxifen onderzocht.

Histologisch onderzoek van botbiopsies bij alle behandelgroepen (bazedoxifen 20, 40 mg en raloxifeen 60 mg en placebo) liet de formatie van normaal lamellair bot zien in bij alle behandelde patiënten. Histomorfologisch onderzoek liet normale mineralisatie zien. Er was geen aanwijzing voor osteomalacie, peritrabeculaire- of mergfibrose of cellulaire toxiciteit. In de studie van Miller et al is bij de bazedoxifen 20 en de raloxifeen 60 mg een significante afname van serummarkers van botresorptie en botformatie waargenomen vergeleken met placebo.

Effecten op het cardiovasculaire systeem

Het aantal cardiovasculaire effecten was in de klinische studies laag en gelijk in alle behandelgroepen. In de fase III studies bij elkaar werd in totaal bij 20 van de 4720 (0,4%) met bazedoxifen behandelde vrouwen diep veneuze trombose geconstateerd, bij raloxifeen was dat 8 van de 2160 (0,4%) en bij placebo 2 van de 2195 (0,1%).

Effecten op het lipidemetabolisme

In de osteoporose behandelingsstudie⁷⁾ vertoonden bazedoxifen 20 mg en raloxifeen 60 mg na 3 jaar behandelen een significante afname ($p < 0,05$) in totaal serumcholesterol, LDL en een toename in HDL cholesterol vergeleken met placebo. Het effect was bij bazedoxifen vergelijkbaar met dat van raloxifeen. De klinische relevantie van de veranderingen is niet vastgesteld.

Effecten op de uterus

In een dubbelblinde gerandomiseerde studie⁸⁾ (Ronkin) werd het effect van bazedoxifen op het endometrium onderzocht bij 497 vrouwen. Uit deze studie bleek dat de dikte van het endometrium in de bazedoxifen groep gelijk was aan de dikte in de placebogroep, of zelfs significant was afgenomen ($p < 0,05$). Er werd in de studie daarnaast geen endometriumhyperplasie waargenomen. In de 2 jarige preventiestudie⁹ werd ook geen endometriumhyperplasie of kanker waargenomen in de bazedoxifen groepen. In de 3 jarige studie⁷⁾ was het aantal gevallen van endometriumkanker of hyperplasie laag en gelijk verdeeld over de behandelarmen.

Effecten op de borst

De incidentie van borst-gerelateerde bijwerkingen was na 3 jaar behandeling met bazedoxifen vergelijkbaar met placebo en met raloxifeenbehandeling. In de preventie en behandelstudie komt niet naar voren of er een onderscheid gemaakt kan worden tussen behandeling met bazedoxifen van vrouwen die al dan niet borstkanker in het verleden hebben gehad. Ook verschuivingen in incidentie van benigne versus maligne tumoren komt niet naar voren.

Algemeen

De meest voorkomende bijwerkingen waren: buikpijn, artralgie, rugpijn, griepachtige verschijnselen, vasodilatatie, hoofdpijn, hypertensie, infectie en pijn. Beenkramp kwam bij de bazedoxifengroep even vaak voor als bij de raloxifeen groep en iets vaker dan bij placebo.

Het staken van de studie vanwege het optreden van (ernstige) bijwerkingen was in alle groepen ongeveer gelijk; bij gebruik van bazedoxifen 20 mg: 14,3%, bij bazedoxifen 40 mg: 14,4%, bij raloxifeen 60 mg: 14,2% en bij placebo: 12,7%.

Conclusie:

Het bijwerkingenprofiel van bazedoxifen komt overeen met dat van raloxifeen.

4.c. Ervaring

Met het gebruik van bazedoxifen is de ervaring beperkt. In studieverband zijn ruim 5000 vrouwen behandeld. De ervaring met raloxifeen is ruim. Raloxifeen is sinds 1997 beschikbaar.

Conclusie:

Met bazedoxifen is de ervaring beperkt, met raloxifeen is de ervaring ruim.

4.d. Toepasbaarheid

Contra-indicaties

Voor zowel het gebruik van bazedoxifen als raloxifeen zijn gecontra-indiceerd: veneuze trombo-embolische incidenten of een geschiedenis van veneuze trombo-embolie (waaronder diep veneuze trombose, pulmonaire embolie en retinale veneuze trombose). Baarmoederlijke bloeding met onbekende oorzaak. Tekenen of symptomen van endometriumkanker.

Bij raloxifeen is nog specifiek genoemd: leverinsufficiënte inclusief cholestasis en ernstige nierinsufficiëntie, wat bij bazedoxifen ook onder de waarschuwingen wordt genoemd.

Waarschuwingen en voorzorgen die gelden voor het gebruik van bazedoxifen en raloxifeen:

Verhoogd risico op Veneus trombolische gebeurtenissen. (hogere leeftijd, obesitas, immobilisatie, chirurgische ingreep, ernstig trauma en maligniteit).

Bazedoxifen is niet bestudeerd bij vrouwen met triglyceridenwaarden > 300 mg/dl. (3,4 mmol/liter). Het kan de serumtriglyceridenwaarden verhogen. Bij raloxifeen zijn er aanwijzingen dat gebruik bij patiënten met een voorgeschiedenis van hypertriglyceridemie ($> 5,6$ mmol/l) geassocieerd kan zijn met een opvallende toename in serum triglyceriden.

Conclusie:

De toepasbaarheid van bazedoxifen is vergelijkbaar met de toepasbaarheid van raloxifeen.

4.e. Gebruiksgemak

Bazedoxifen kan eenmaal oraal per dag, onafhankelijk van de maaltijd, worden ingenomen evenals raloxifeen.

Conclusie:

Het gebruiksgemak van bazedoxifen en raloxifeen is gelijk.

5. Overige overwegingen

5.a. Kosten

De prijs van bazedoxifen is € 1,11 per tablet en van raloxifeen € 0,946 per tablet.

6. Door de fabrikant aangegeven waarde van bazedoxifen

6.a. Claim van de fabrikant

Bazedoxifen en raloxifeen zijn therapeutisch gelijkwaardig.

6.b. Oordeel CFH over de claim van de fabrikant

Aangezien de klinische effectparameters en bijwerkingen met elkaar overeenkomen is de CFH op basis van gepubliceerde gegevens van mening dat bazedoxifen therapeutisch gelijkwaardig is aan raloxifeen.

7. CFH-advies

Medicamenteuze preventie van osteoporotische fracturen dient alleen te worden overwogen bij osteoporose en een verhoogd fractuurrisico. Bisfosfonaten vormen de eerste keus: voor alendroninezuur, risedroninezuur en zoledroninezuur is de effectiviteit ten aanzien van de reductie van heupfracturen bij postmenopauzale vrouwen met osteoporose aangetoond. Op basis van indirecte vergelijkingen lijken raloxifeen en bazedoxifen even effectief in het voorkomen van osteoporotische wervelfracturen in de postmenopauze als bisfosfonaten. Zij hebben hierbij geen voordelen boven deze middelen. Wel bestaan er verschillen in bijwerkingen, toedieningsgemak en contra-indicaties, die bepalend kunnen zijn voor de keuze.

8. Literatuur

- 1. van Loenen AC. Farmacotherapeutisch Kompas. College voor zorgverzekeringen 2009. www.fk.cvz.nl.
- 2. NHG standaard Osteoporose, oktober 2005.
- 3. Tweede herziene richtlijn Osteoporose, CBO, 2002.
- 4. Farmacotherapeutisch rapport raloxifeen. http://www.cvz.nl/resources/cfh9906%20raloxifen-Evista%20FTR_tcm28-21231.pdf
- 5. EMEA/EPAR bazedoxifen.
- 6. Miller P, Chines A, Christiansen C et al: Effects of Bazedoxifen 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 2008; 23(4):525-535.
- 7. Silverman S, Christiansen C, Genant H et al: efficacy of Bazedoxifene in reducing New Vertebral fracture risk in Postmenopausal Women With Osteoporosis: Result From a 3-Year. Randomized, Placebo-, and Active-Controlled Clinical Trial. Journal of Bone and Mineral Research 2008; 23(12):1923-34.
- 8. Ronkin S, et al. Endometrial effects of bazedoxifene acetate, a novel selective estrogen receptor modulator, in postmenopausal women. Obstetrics & Gynecology 2005;105(6): 1397-1404.

Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 28 september 2009.

De gegevens uit dit farmacotherapeutisch rapport zullen worden verwerkt in hoofdstuk 14/F/30 van het Farmacotherapeutisch Kompas.

ⁱ CBO. Consensus osteoporose: tweede herziene richtlijn. CBO, Utrecht, 2002 (www.cbo.nl).

ⁱⁱ Elders PJM, Leusink GL, Graafmans WC et al. NHG-standaard osteoporose (eerste herziening). Huisarts W et 2005;48(11):559-70.