

## RESUMEN DE LA EVALUACIÓN GRADE DEL ENSAYO CLÍNICO:

### Estudio 300-WW<sup>1</sup>: Eficacia de bazedoxifeno en la reducción del riesgo de nuevas fracturas vertebrales en mujeres posmenopáusicas.

Silverman SL, Christiansen C, Genant HK. 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.

Abreviaturas: AAR: aumento absoluto del riesgo; ACV: accidente cerebrovascular; BAZE-20: bazedoxifeno 20 mg; CF: cuello femoral; CL: columna lumbar; CT: cadera total; CTX: telopéptido carboxiterminal del colágeno Tipo1; DE: desviación estándar; DMO: densidad mineral ósea; DXA: densitometría ósea (absorcimetría radiológica de doble energía); EMA: Agencia Europea de Medicamentos; HR: hazard ratio; IC: intervalo de confianza; MSRE: modulador selectivo del receptor estrogénico; NND: número necesario a tratar para dañar a 1 paciente; NNT: número necesario a tratar para evitar 1 evento; OS: osteocalcina sérica; RALO-60: raloxifeno 60 mg; RAR: reducción absoluta del riesgo; RR: riesgo relativo; TVP: trombosis venosa profunda.

**NOTA:** Hemos calculado los beneficios y daños añadidos por riesgos acumulados, con un intervalo de confianza del 95% (IC 95%) salvo que indiquemos expresamente otro porcentaje. Calculadora disponible en la web [evalmed.es](http://evalmed.es), pestaña HERRAMIENTAS.

## I. INTRODUCCIÓN.

Los resultados que más importan a las mujeres posmenopáusicas con un diagnóstico de osteoporosis son las fracturas del cuello del fémur (también llamadas de cadera), por la morbimortalidad asociada, y las fracturas vertebrales clínicas. Ambas suponen riesgos graves y nosotros les hemos dado 8 y 7 respectivamente en la puntuación ordinal GRADE de importancias. Por su parte, las fracturas vertebrales subclínicas, son percibidas por la mujer informada como riesgos moderados, a la que nosotros le hemos dado una puntuación ordinal GRADE de 6.

En mujeres posmenopáusicas, el estudio MORE<sup>2</sup> mostró una disminución de la incidencia de fracturas vertebrales totales (clínicas más subclínicas) con raloxifeno respecto al placebo, pero no encontró diferencia estadísticamente significativa en las fracturas de cadera, ni aún en las no vertebrales totales, mientras que sí mostró un aumento en el riesgo de tromboembolismo venoso (TEV). Bazedoxifeno es un fármaco, segundo de la serie de moduladores selectivos del receptor estrogénico, que se postula para mejorar a raloxifeno en eficacia y seguridad, para lo cual se llevó a cabo el estudio 300-WW, único pivotal con resultados en salud.

## II. LO PROYECTADO.

**A) OBJETIVO.** Evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento con bazedoxifeno en la prevención de fracturas en mujeres posmenopáusicas con un diagnóstico de osteoporosis, en comparación con raloxifeno y con placebo.

**Duración programada:** 3 años.

**B) TIPO DE ESTUDIO.** Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y control activo, multicéntrico internacional (206 centros de países de Asia-Pacífico, Canadá, Europa, Latinoamérica, Sudáfrica, y EEUU). Nivel de significación 5% (2 colas) y potencia 90% para detectar una reducción del 40% en la variable principal [Incidencia de nuevas fracturas vertebrales], esperando un 7% de incidencia de nuevas fracturas vertebrales en el grupo placebo en 3 años (2,33%/año). Con estos requisitos se necesitan 1418 pacientes por grupo.

Los investigadores calcularon la incidencia acumulada de nuevas fracturas vertebrales con el análisis de Kaplan-Meier, calculando la  $p$  de la diferencia entre las curvas de

<sup>1</sup> Se trata Study 301-W, considerado el principal ensayo pivotal, y además el único de eficacia con resultados en salud.

<sup>2</sup> Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, Knickerbocker RK for the Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE). Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. *JAMA*. 1999 Aug 18;282(7):637-45 [Erratum in *JAMA* 1999 Dec 8;282(22):2124].

supervivencia mediante test de log-rank. Los HR y sus intervalos de confianza (IC) 95% los calcularon mediante el modelo de regresión de Cox. Utilizaron el test exacto de Fischer para analizar las diferencias entre grupos en la incidencia de eventos adversos, eventos adversos graves, abandonos por eventos adversos y muertes.

#### D) POBLACIÓN ESTUDIADA Y CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.

**1º Criterios de inclusión:** Mujeres sanas posmenopáusicas ( $\geq 2$  años) de 55-85 años con osteoporosis, definida como una baja DMO o fracturas vertebrales confirmadas por radiografía. Las mujeres sin fractura vertebral prevalente debían tener una DMO de la columna lumbar o cuello femoral con T-Score entre -2,5 y -4,0. Las mujeres con fractura vertebral prevalente (al menos una fractura vertebral leve) debían tener una DMO de la columna lumbar o cuello femoral con T-Score no peor que -4,0.

**2º Criterios de exclusión:** Mujeres con enfermedades que puedan afectar al metabolismo óseo, situaciones que puedan interferir con la DMO, fracturas vertebrales patológicas, síntomas vasomotores que requieren tratamiento, hiperplasia endometrial o carcinoma, sangrado vaginal anormal, neoplasia en los 10 años anteriores al estudio, trastornos endocrinos que requieren tratamiento, trastornos de malabsorción sin tratar, trombosis venosa profunda (TVP) pasada o activa, embolia pulmonar, trombosis venosa retiniana, niveles elevados de colesterol o de triglicéridos ( $\geq 310$  y  $300$  mg/dl respectivamente).

Estaba prohibido en los 6 meses anteriores al reclutamiento el uso de andrógenos, estrógenos sistémicos (excepto estriol  $\leq 2,0$  mg/dl), estrógenos tópicos  $> 3$  veces/semana, progestágenos, MSREs, bifosfonatos, calcitonina, parathormona, y colecalciferol  $> 50.000$  UI/semana).

#### E) VARIABLES DE MEDIDA (ENDPOINT).

**1º Variable primaria:** Incidencia de nuevas fracturas vertebrales<sup>3</sup> (T4-L4) confirmadas mediante radiografía.

**2º Variables secundarias:** 1) Incidencia de fracturas vertebrales clínicas; 2) Incidencia de fracturas NO vertebrales<sup>4</sup>; 3) Cambios en la DMO de la columna lumbar, cadera total y cuello femoral; 4) Cambios en los niveles de marcadores bioquímicos del resorción ósea [(telopéptido carboxiterminal del colágeno Tipo 1 (CTX)] y de formación ósea [osteocalcina sérica (OS)].

### III. LO CONSEGUIDO.

#### A) ASIGNACIÓN DE LOS SUJETOS A LOS GRUPOS.

**1º ¿Se efectuó la aleatorización?:** Sí. Las participantes fueron asignadas a cada uno de los grupos mediante un sistema informatizado. La aleatorización se estratificó según el estado de fractura vertebral prevalente (con o sin) para asegurar una distribución similar de las participantes entre los grupos.

**2º ¿Se mantuvo oculta la asignación de los grupos para los médicos reclutadores?:** Sí.

**3º Pacientes que fueron a los grupos de intervención y de control.**

- a) Grupo de intervención A: Bazedoxifeno 20 mg (BAZE-20), 1886 pacientes.
- b) Grupo de intervención B: Bazedoxifeno 40 mg (BAZE-40), 1872 pacientes.
- c) Grupo de intervención C: Raloxifeno 60 mg (RALO-60), 1849 pacientes.
- d) Grupo de control: Placebo, 1885 pacientes.

---

<sup>3</sup> Más de 2/3 de las fracturas vertebrales son asintomáticas y sólo pueden ser diagnosticadas radiológicamente. El diagnóstico presenta gran variabilidad según el criterio utilizado para establecerlo, lo que limita la uniformidad de los resultados. En el estudio EVOS (European Osteoporosis Vertebral Study) la prevalencia de fracturas vertebrales en  $> 50$  años fue del 20,2% utilizando el criterio de Eastell y del 12,2% utilizando el de McCloskey.

<sup>4</sup> Incluye las fracturas más graves desde el punto de vista clínico, especialmente la de cuello de fémur (también llamada de cadera), tibia/peroné, húmero, muñeca y tarso/metatarso.

**3º ¿Resultaron similares los grupos de intervención y control con respecto a los factores pronósticos conocidos?:** Sí. La edad media fue de 66,4 años (DE 6,7); Raza blanca 87%; IMC 26,5 kg/m<sup>2</sup>; Tiempo transcurrido desde el último período menstrual 19,5 años; Menopausia natural 91,3%; DMO T-Score columna lumbar -2,4 (DE 1,2); DMO T-Score cuello femoral -1,7 (DE 1,9); Con fractura vertebral prevalente 56,2%.

**4º ¿Se mantuvo oculta la asignación de los grupos para los pacientes y para médicos que hacen el seguimiento?:** Sí, sí. **¿Y para los evaluadores que asignan los eventos?:** Sí.

## **B) SEGUIMIENTO, ABANDONOS Y PÉRDIDAS.**

### **1º Pauta de tratamientos y cuidados.**

Las participantes se asignaron aleatoriamente para recibir BAZE-20, BAZE-40, RALO-60 ó placebo, por vía oral una vez al día. Todas recibieron diariamente calcio oral (hasta 1200 mg) y suplementos de vitamina D (400-800 UI).

Visitas de seguimiento: trimestrales durante el primer año y semestrales durante el 2º y 3º año.

Las radiografías toracolumbares (T4-L4) se obtuvieron en el momento de la selección y a los 6, 12, 24 y 36 meses, o en el momento de la interrupción en las mujeres que abandonaron prematuramente el estudio si habían transcurrido más de 6 meses desde la última radiografía. Las fracturas vertebrales se identificaron mediante metodología semicuantitativa. Un examen morfométrico cuantitativo sirvió para confirmar la fractura (definida como una disminución en la altura vertebral del 20% ó más y 4 mm ó más). En caso de desacuerdo entre las dos metodologías, dirimía el resultado un radiólogo independiente.

Las fracturas vertebrales clínicas fueron verificadas por evaluación radiológica utilizando examen morfométrico tanto de forma semicuantitativa y cuantitativa. Las fracturas NO vertebrales se determinaron mediante cuestionario directo a las participantes en cada visita clínica.

Las fracturas NO vertebrales relacionadas con osteoporosis se definieron como las fracturas después de un traumatismo mínimo o de bajo impacto. Además de la evaluación del investigador, toda la información disponible se revisó de forma cegada por un comité independiente para confirmar el diagnóstico de fractura. Las fracturas de índole patológica o persistentes después de un traumatismo importante se excluyeron del análisis así como las fracturas de los dedos de los pies, dedos de las manos, cara, cráneo y codo, por no considerarse relacionadas con osteoporosis.

La DMO de la columna lumbar y otros lugares se midió usando densitometría ósea (DXA) al inicio del estudio y a los 6, 12, 18 y 24 meses.

**2º Tiempo de seguimiento conseguido:** 3 años.

**3º ¿Se detuvo el estudio antes de lo proyectado?:** No.

### **4º Abandonos del tratamiento (discontinuación) y pérdidas:**

**1) Abandonos de tratamiento:** Fueron similares en los cuatro grupos sin encontrarse diferencias significativas entre los mismos; BAZE-20: 33,5%, BAZE-40: 34,3%, RALO-60: 32,3% y Placebo: 33,4%.

La causa de **abandono** más frecuente fue la aparición de **eventos adversos**: BAZE-20: 14,3%, BAZE-40: 14,4%, RALO-60: 14,2% y Placebo: 240 12,7%, no encontrándose diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

**2) Pérdidas de seguimiento:** las pérdidas fueron escasas y homogéneamente distribuidas entre los grupos: BAZE-20: 39 (2,1%), BAZE-40: 25 (1,3%), RALO-60: 27 (1,5%), Placebo: 26 (1,4%).

**5º Se efectuó análisis por (intención de tratar, protocolo...):** Los análisis de la variable primaria se realizaron sobre la población por intención de tratar que incluía todas las participantes que fueron aleatorizadas, recibieron al menos una dosis de la medicación del estudio y se habían sometido a una radiografía al inicio del estudio y al menos una vez durante el tratamiento (n=6847).

Para los análisis de fracturas NO vertebrales y de datos de seguridad se incluyeron las mujeres que habían recibido al menos una dosis de la medicación en estudio (n=7492).

## **C) RESULTADOS.**

### 1º Magnitud y precisión de los resultados de las variables primaria y secundarias.

Mostramos la tabla de resultados al final para verlos con más nitidez.

### 2º Efectos adversos.

Mostramos la tabla de efectos adversos al final para verlos con más nitidez.

### 3º Variables intermedias y/o de laboratorio.

#### 1. Cambios en la DMO:

1) Columna lumbar: Las diferencias en el cambio porcentual medio desde el inicio hasta los 36 meses fueron: BAZE-20:  $2,21 \pm 0,16\%$  (DE), BAZE-40:  $2,38 \pm 0,16\%$  (DE), RALO-60:  $2,96 \pm 0,16\%$  (DE) y placebo  $0,88 \pm 0,16\%$  (DE);  $p < 0,001$ .

2) Cadera total: Las diferencias en el cambio porcentual medio desde el inicio hasta los 36 meses fueron: BAZE-20:  $+0,27\%$ , BAZE-40:  $+0,50\%$ , RALO-60:  $+0,90\%$  y placebo  $-0,83\%$ ;  $p < 0,001$ .

#### 2. Marcadores bioquímicos del recambio óseo:

1) Osteocalcina sérica: A los 12 meses, BAZE-20, BAZE-40 y RALO-60 redujeron el valor medio de los niveles de OS desde el inicio un 37%, 39%, y 41%, respectivamente, mientras que placebo mostró una reducción del 21% ( $p < 0,001$ ).

1) CTX: BAZE-20, BAZE-40 y RALO-60 redujeron significativamente el valor medio de los niveles séricos de CTX desde el inicio en un 46%, 49% y 55%, respectivamente, mientras que placebo mostró una reducción del 27% ( $p < 0,001$ ).

3º ¿Se hizo análisis de sensibilidad?: No se menciona en el artículo. El bajo nº de pérdidas hace suponer que los resultados serían similares.

## IV. CALIDAD DEL ESTUDIO Y CONFLICTO DE INTERESES.

### A) CALIDAD DEL ESTUDIO (VALIDEZ DE LA EVIDENCIA).

¿Pregunta clara y precisa?: **Sí.**

¿Se efectuó una aleatorización correcta?: **Sí.**

¿Se mantuvo oculta la asignación de los grupos para los médicos reclutadores?: **Sí.**

¿Estaban equilibrados los factores pronósticos en la baseline entre ambos grupos? **Sí.**

¿Se mantuvo oculta la secuencia de aleatorización para pacientes y los médicos que hacen el seguimiento y para los pacientes? **Sí, Sí.** ¿Y para los que asignan los eventos, y para los que obtienen los datos de laboratorio? **Sí.**

¿Fue completo el seguimiento, cumpliendo con no detenerlo antes de lo previsto? **Sí.**

¿Se contabilizaron los abandonos? **Sí.** ¿Y las pérdidas? **Sí.**

¿Se hicieron los cálculos por "intención de tratar"? **Sí.**

Sistema GRADE: Calidad de la evidencia ALTA.

B) **CONFLICTOS DE INTERESES.** El estudio fue financiado por Wyeth Research, Collegeville, EEUU. Todos los investigadores declararon conflictos de intereses y dos de ellos son trabajadores de Wyeth.

## V) COMENTARIOS (DISCUSIÓN Y OPINIÓN DEL EVALUADOR).

### A) NO SE ENCONTRARON DIFERENCIAS ESTADÍSTICAMENTE SIGNIFICATIVAS (RESULTADOS EN SALUD):

Entre BAZE-20 vs placebo, así como entre RALO-60 vs placebo, en:

1. Las siguientes variables de eficacia: 1) **Fracturas de cuello de fémur (llamadas de cadera)**; 2) **Fracturas NO vertebrales totales**; 3) **Fracturas vertebrales clínicas.**

2. Los siguientes eventos adversos: 1) **Muertes**; 2) **IAM**; 3) **ACV totales**; 4) **ACV isquémico**; 5) **ACV hemorrágico**; 6) **Tromboembolismo pulmonar**; 7) **Trombosis venosa retiniana**; 8) **Carcinoma de mama**; 9) **Carcinoma de endometrio**; 10) **Hiperplasia de endometrio**; 11) **Quiste de mama / enfermedad fibroquística de mama**<sup>5</sup>.

<sup>5</sup> En la variable "quiste de mama / enfermedad fibroquística de mama", hubo un beneficio estadísticamente significativo entre BAZE-20 vs RALO-60, con un **NNT 101 (60 a 421) en 3 años.**

## B) BENEFICIOS (RESULTADOS EN SALUD).

Fracturas vertebrales totales. Únicamente se encontró beneficio significativo en las fracturas vertebrales totales, si bien a expensas de las “subclínicas”, pues no se encontró en las “clínicas”; a saber:

1. BAZE-20 vs placebo: La incidencia fue 40/1724 (2,3%) frente a 71/1739 (4,1%); RR 0,56 (0,38-0,82); RAR 1,8% (0,6% a 2,97%); NNT 56 (34 a 167) en 3 años; y potencia 85,10%.

2. RALO-60 vs placebo: La incidencia fue 39/1694 (2,3%) frente a 71/1739 (4,1%); RR 0,56 (0,38-0,82); RAR 1,8% (0,59% a 2,98%); NNT 56 (34 a 168) en 3 años, y potencia 84,42%.

## C) RIESGOS AÑADIDOS (RESULTADOS EN SALUD).

1° Trombosis venosa profunda.

1. BAZE-20 vs placebo: Respectivamente hubo 8/1886 (0,42%) eventos frente a 1/1885 (0,05%), RR 8,00 (1,001-63,87), AAR 0,37% (0% a 3,34%); NND 269 (30 a 1819054) en 3 años; y potencia 64,64%.

2. RALO-60 vs placebo: Respectivamente hubo 8/1849 (0,43%) eventos frente a 1/1885 (0,05%); RR 8,16 (1,02-65,14). AAR 0,38% (0% a 3,4%); NND 263 (29 a 89430) en 3 años; y potencia 65,32%.

2° Sofocos (aunque mayoritariamente fueron leves o moderados).

1. BAZE-20 vs placebo: Respectivamente hubo 238/1886 (12,62%) eventos frente a 118/1885 (6,26%); RR 2,02 (1,63-2,49); AAR 6,36% (4,49 a 8,21); NND 16 (12 a 22) en 3 años; y potencia 100%.

2. RALO 60 vs placebo: Respectivamente hubo 222/1849 (12,01%) eventos frente a 118/1885 (6,26%); RR 1,92 (1,55-2,38); AAR 5,75% (3,89 a 7,58%); NND 17 (13 a 26) en 3 años; y potencia 100%.

3° Calambres en las piernas.

1. BAZE-20 vs placebo: Respectivamente hubo 205/1886 (10,87%) eventos frente a 155/1885 (8,22%); RR 1,32 (1,08-1,61); AAR 2,65% (0,76% a 4,52%); NND 38 (22 a 131) en 3 años; y potencia 78,99%.

2. RALO-60 vs placebo: Respectivamente hubo 216/1849 (11,68%) frente a 155/1885 (8,22%); RR 1,42 (1,17-1,73); AAR 3,46% (1,53% a 5,38%); NND 29 (19 a 65) en 3 años; y potencia 94,02%.

## D) VALORES EN VARIABLES INTERMEDIAS.

Los cambios en la DMO, osteocalcina sérica y CTX favorecieron a los medicamentos activos respecto a placebo.

## VI. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.

Para mujeres sanas de 66,4 años (DE 6,7) posmenopáusicas con diagnóstico de osteoporosis (T-Score columna lumbar -2,4 y cuello femoral -1,7), según la calidad de la evidencia y la magnitud y precisión de los resultados de este ensayo clínico, hacemos una recomendación débil<sup>6</sup> en contra de utilización de bazedoxifeno 20 mg o de raloxifeno 60 mg.

Justificación:

**A) BENEFICIOS Y RIESGOS AÑADIDOS:** Frente a placebo, tanto bazedoxifeno como raloxifeno no muestran beneficios en fracturas de cuello de fémur (llamadas de cadera), fracturas NO vertebrales totales, fracturas vertebrales clínicas, morbimortalidad cardiovascular, ni carcinoma de mama o endometrio. Únicamente muestran beneficio significativo en las fracturas vertebrales totales, si bien a expensas de las “subclínicas”.

En riesgos añadidos se asocian con más trombosis venosa profunda (aunque sus NND son de magnitud de efecto muy baja), sofocos (mayoritariamente leves o moderados) y

---

<sup>6</sup> Una recomendación débil en contra significa que el panel estima que los beneficios no justifican los riesgos añadidos, inconvenientes y costes. En esta situación una mayoría de pacientes informados no querrían que se les indicara o aplicara la intervención, pero el resto sí.

calambres en las piernas.

**B) INCONVENIENTES:** Tomar una pastilla diaria.

**C) COSTES:** Coste/día: RALO-60: 0,74 €/día (270 €/año) y BAZE-20: 1,23 €/día (449 €/año).

Acudiendo a los intervalos de confianza del NNT, el coste económico de la prevención de una fractura vertebral (a expensas de las subclínicas) con BAZE-20, en las condiciones de este ensayo clínico, estaría entre 46.048 y 254.363 euros en 3 años, y con RALO-60 entre 27.690 y 152.958 euros en 3 años. No incluimos los costes de la asistencia médica ni de las pruebas diagnósticas, porque excede del objetivo de esta evaluación.

## *VII. ¿PUEDO APLICAR LOS RESULTADOS EN LA ATENCIÓN A MIS PACIENTES?*

1ª ¿Fueron los pacientes del estudio similares a los que yo atiendo?: Sí.

2ª ¿Se consideraron todos los resultados importantes para los pacientes?: Sí.

3ª ¿Justifican los beneficios que se esperan del tratamiento los riesgos potenciales, los inconvenientes y los costes del mismo?: No.

**Mujer de 66,4 años (DE 6,7) posmenopáusica con diagnóstico de osteoporosis (T-Score columna lumbar -2,4 y cuello femoral -1,7).**

Estudio 300-WW; Media de seguimiento 3 años.	Bazedoxifeno 20 mg, N° eventos (%); n= 1724	Raloxifeno 60 mg, N° eventos (%); n= 1694	Placebo, N° eventos (%); n=1739	Cálculo por riesgos acumulados (en 3 años)			
				RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	Potencia
Fracturas vertebrales totales por radiografía (clínicas y subclínicas)	40/1724 (2,3%)		71/1739 (4,1%)	0,56 (0,38-0,82)	1,8% (0,6% a 2,97%)	56 (34 a 167)	85,10%
	40/1724 (2,3%)	39/1694 (2,3%)		1,01 (0,65-1,56)	-0,02% (-1,05% a 1,01%)	-5261 (99 a -95)	2,73%
		39/1694 (2,3%)	71/1739 (4,1%)	0,56 (0,38-0,82)	1,8% (0,59% a 2,98%)	56 (34 a 168)	84,42%
Fracturas vertebrales clínicas	11/1724 (0,64%)		14/1739 (0,8%)	0,79 (0,36-1,74)	0,17% (-0,44% a 0,76%)	600 (131 a -225)	8,35%
	11/1724 (0,64%)	13/1694 (0,77%)		0,83 (0,37-1,85)	0,13% (-0,48% a 0,72%)	775 (138 a -208)	6,60%
		13/1694 (0,77%)	14/1739 (0,8%)	0,95 (0,45-2,02)	0,04% (-0,59% a 0,67%)	2652 (150 a -169)	3,32%
Fracturas NO vertebrales	89/1886 (4,72%)		99/1885 (5,25%)	0,9 (0,68-1,19)	0,53% (-0,87% a 1,93%)	188 (52 a -115)	11,35%
	89/1886 (4,72%)	89/1849 (4,81%)		0,98 (0,74-1,31)	0,09% (-1,29% a 1,47%)	1059 (68 a -78)	3,41%
totales (*)		89/1849 (4,81%)	99/1885 (5,25%)	0,92 (0,69-1,21)	0,44% (-0,97% a 1,85%)	228 (54 a -103)	8,85%

(\*) Las fracturas NO vertebrales incluyen. cuello de fémur (también llamada de cadera), tibia/peroné, rótula, tobillo, húmero, muñeca y tarso/metatarso.

**Análisis en el subgrupo de "alto riesgo", considerado como T-Score Cuello Femoral  $\leq 3,0$  y/o  $\geq 1$  fractura vertebral moderada o grave o múltiples fracturas vertebrales leves.**

Estudio 300-WW; Media de seguimiento 3 años.	Bazedoxifeno 20 mg, N° eventos (%); n= 443	Bazedoxifeno 40 mg, N° eventos (%); n= 433	Raloxifeno 60 mg, N° eventos (%); n= 448	Placebo, N° eventos (%); n=448	Cálculo por riesgos acumulados (en 3 años)		
					RR (IC 95%)	RRA (IC 95%)	NNT (IC 95%)
Fracturas NO vertebrales totales en el SG de alto riesgo (**)	17/443 (3,84%)			32/448 (7,14%)	0,54 (0,30-0,95)	3,31% (0,19% a 6,32%)	30 (16 a 521)
		22/433 (5,08%)		32/448 (7,14%)	0,71 (0,42-1,2)	2,06% (-1,19% a 5,28%)	48 (19 a -84)
			30/448 (6,7%)	32/448 (7,14%)	0,94 (0,58-1,52)	0,45% (-2,95% a 3,83%)	224 (26 a -34)
Fracturas femorales (llamadas de cadera) en el SG de alto riesgo	3/433 (0,69%)			4/448 (0,89%)	0,78 (0,17-3,45)	0,2% (-1,25% a 1,63%)	500 (61 a -80)
		2/433 (0,46%)		4/448 (0,89%)	0,52 (0,1-2,81)	0,43% (-0,99% a 1,75%)	232 (57 a -101)
			2/448 (0,45%)	4/448 (0,89%)	0,50 (0,09-2,72)	0,45% (-0,97% a 1,73%)	224 (58 a -103)

(\*\*) Sin embargo, el Comité de Medicamentos de Uso Humano de la EMA no consideró que estos datos apoyen inequívocamente la protección de fracturas no vertebrales, ya que el resultado estaba presente sólo con la dosis de 20 mg de bazedoxifeno, pero no con la dosis de 40 mg de bazedoxifeno, y además se basaron en un análisis post-hoc no especificado de antemano.

Mujer de 66,4 años (DE 6,7) posmenopáusica con diagnóstico de osteoporosis (T-Score columna lumbar -2,4 y cuello femoral -1,7).							
EVENTOS ADVERSOS EN LOS QUE SE ENCUENTRA DIFERENCIA ESTADÍSTICAMENTE SIGNIFICATIVA							
Estudio 300-WW; Media de seguimiento 3 años.	Bazedoxifeno 20 mg, Nº eventos (%); n= 1886	Bazedoxifeno 40 mg, Nº eventos (%); n= 1872	Raloxifeno 60 mg, Nº eventos (%); n= 1849	Placebo, Nº eventos (%); n=1885	Cálculo por riesgos acumulados		
					RR (IC 95%)	RRA (IC 95%)	NNT (IC 95%)
Trombosis venosa profunda	8/1886 (0,42%)			1/1885 (0,05%)	8,00 (1,001-63,87)	-0,37% (-3,34% a 0%)	-269 (-1819054 a -30)
		10/1872 (0,53%)		1/1885 (0,05%)	10,07 (1,29-78,58)	-0,48% (-0,83% a -0,03%)	-208 (-3064 a -121)
			8/1849 (0,43%)	1/1885 (0,05%)	8,16 (1,02-65,14)	-0,38% (-3,4% a 0%)	-263 (-89430 a -29)
Sofocos	238/1886 (12,62%)			118/1885 (6,26%)	2,02 (1,63-2,49)	-6,36% (-8,21% a -4,49%)	-16 (-22 a -12)
		243/1872 (12,98%)		118/1885 (6,26%)	2,07 (1,68-2,56)	-6,72% (-8,59% a -4,83%)	-15 (-21 a -12)
			222/1849 (12,01%)	118/1885 (6,26%)	1,92 (1,55-2,38)	-5,75% (-7,58% a -3,89%)	-17 (-26 a -13)
Calambres en las piernas	205/1886 (10,87%)			155/1885 (8,22%)	1,32 (1,08-1,61)	-2,65% (-4,52% a -0,76%)	-38 (-131 a -22)
		204/1872 (10,9%)		155/1885 (8,22%)	1,33 (1,09-1,62)	-2,67% (-4,55% a -0,79%)	-37 (-127 a -22)
			216/1849 (11,68%)	155/1885 (8,22%)	1,42 (1,17-1,73)	-3,46% (-5,38% a -1,53%)	-29 (-65 a -19)
Quiste de mama / Enfermedad fibroquística de mama	13/1886 (0,69%)			18/1885 (0,95%)	0,72 (0,35-1,47)	0,27% (-0,35% a 0,86%)	376 (116 a -283)
		12/1872 (0,64%)		18/1885 (0,95%)	0,67 (0,32-1,39)	0,31% (-0,3% a 0,9%)	319 (111 a -333)
			31/1849 (1,68%)	18/1885 (0,95%)	1,76 (0,99-3,13)	-0,72% (-1,46% a 0,05%)	-139 (1818 a -68)
	13/1886 (0,69%)		31/1849 (1,68%)		0,41 (0,22-0,78)	0,99% (0,24% a 1,68%)	101 (60 a 421)

EVENTOS ADVERSOS EN LOS QUE NO SE ENCUENTRA DIFERENCIA ESTADÍSTICAMENTE SIGNIFICATIVA

Muertes	17 (0,90%)	13 (0,69%)	19 (1,03%)	11 (0,58%)
IAM	8 (0,42%)	8 (0,43%)	6 (0,32%)	8 (0,42%)
ACV totales	19 (1,01%)	19 (1,1%)	15 (0,81%)	20 (1,06%)
ACV isquémico	11 (0,58%)	15 (0,80%)	9 (0,49%)	11 (0,58%)
ACV hemorrágico	1 (0,05%)	1 (0,05%)	2 (0,11%)	5 (0,27%)
Tromboembolismo pulmonar	5 (0,27%)	3 (0,16%)	4 (0,22%)	4 (0,21%)
Trombosis venosa retiniana	2 (0,11%)	1 (0,05%)	0 (0,00%)	3 (0,16%)
Carcinoma de mama	5 (0,27%)	4 (0,21%)	7 (0,38%)	8 (0,42%)
Carcinoma de endometrio	0 (0,00%)	2 (0,11%)	2 (0,11%)	3 (0,16%)
Hiperplasia de endometrio	1 (0,05%)	1 (0,05%)	1 (0,05%)	1 (0,05%)