

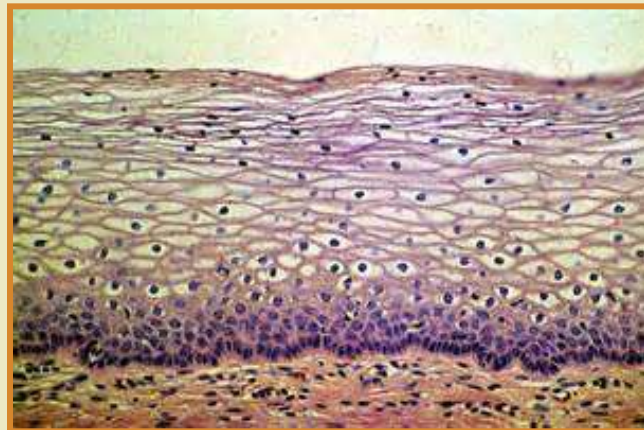
# OSPEMIFENO

## Primer tratamiento oral no hormonal de la AVV

# Atrofia Vulvar y Vaginal

## ➤ Definición

- Adelgazamiento de la mucosa vaginal
- Pérdida de pliegues rugosos y elasticidad
- Disminución del colágeno del epitelio vaginal
- Como consecuencia de la pérdida de estrógenos



Menoguia Salud Vaginal, Aeem 2014

# Atrofia Vulvar y Vaginal

## ➤ Conjunto de signos y síntomas

---

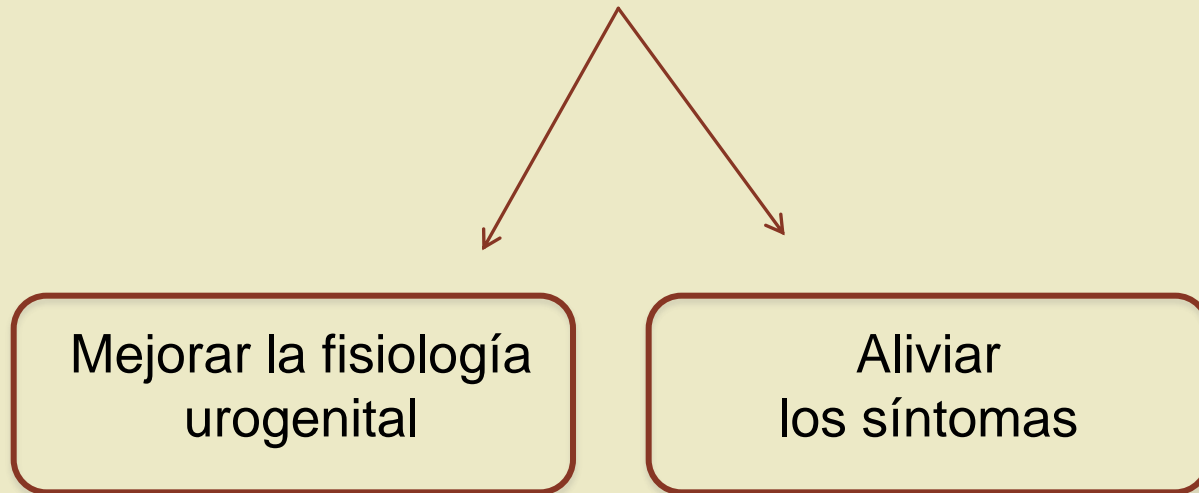
- Sequedad
- Ardor
- Dispareunia
- Disminución de lubricación
- Prurito
- Leucorrea
- Síntomas Urinarios: disuria, aumento en la frecuencia y urgencia
- Infecciones del Tracto Urinario

# Atrofia Vulvar y Vaginal

- Incidencia: > 50% postmenopausia
- Influenciado por la edad , tiempo de menopausia y tipo
- POCAS hablan con sus médicos
  - ESTIMACIONES SÓLO 1 DE CADA 4-5 PACIENTES POSTMENOPAUSICAS BUSCAN ATENCION MEDICA (AEEM 2014)

# Atrofia Vulvar y Vaginal

## Objetivo Del Tratamiento



# Atrofia Vulvar y Vaginal

## Tratamiento

---

- Lubricantes
- Hidratantes Vaginales
- Estrógenos Sistémicos (10-25% Aun No Mejoran )
- Estrógenos Locales ( Todos Eficacia Similar)\*
- Láser
- **SERM Oral**

\*Cochrane 2011

# Ospemifeno

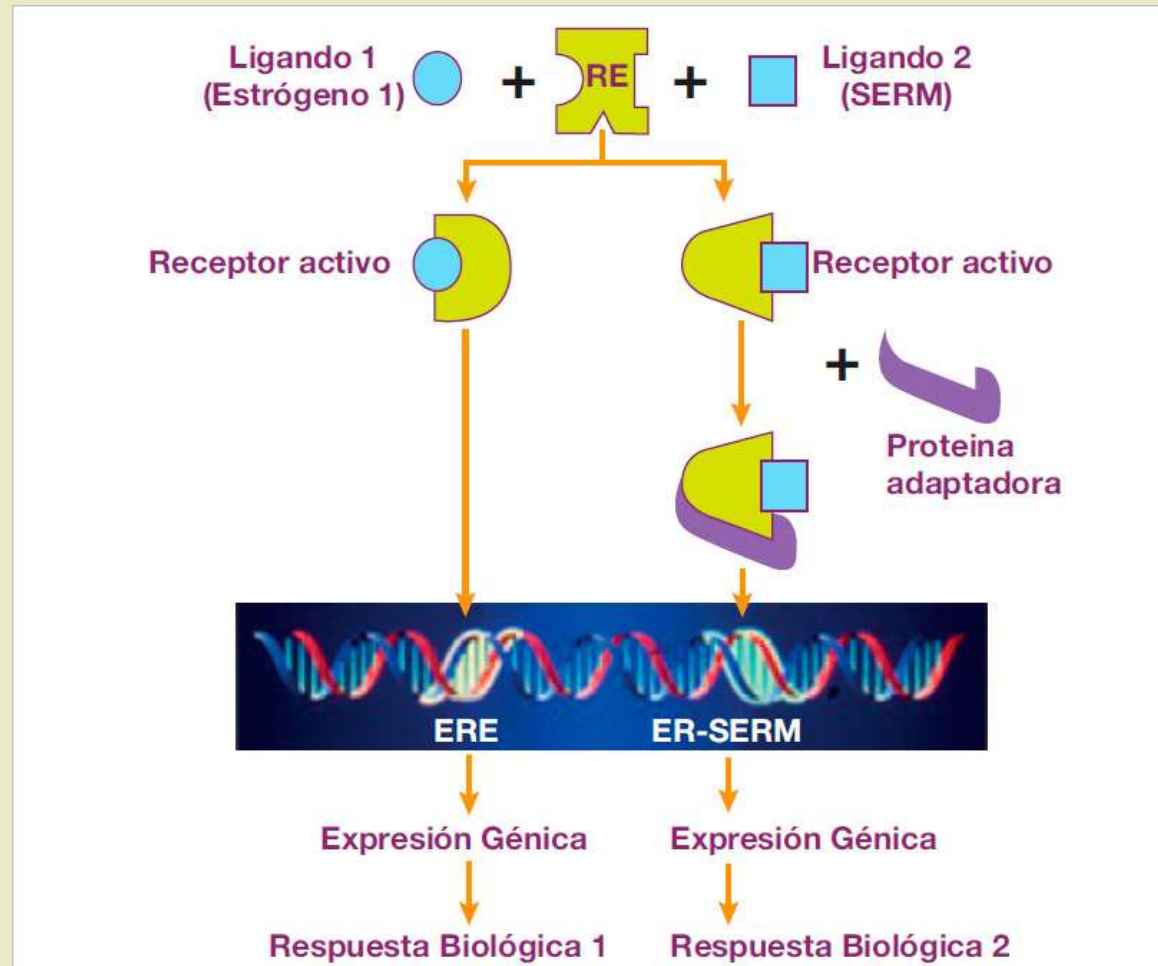
- QUÉ ES EL OSPEMIFENO?
- ESTUDIOS DE EFICACIA
- DATOS DE SEGURIDAD
- INDICACIONES
- CONTRAINDICACIONES E INTERACCIONES

# Ospemifeno: Qué es?

- ▶ Modulador selectivo de los receptores estrogénicos SERMS
- ▶ Agonista en hueso y vagina
- ▶ Agonista parcial débil en endometrio
- ▶ Antagonista en mama

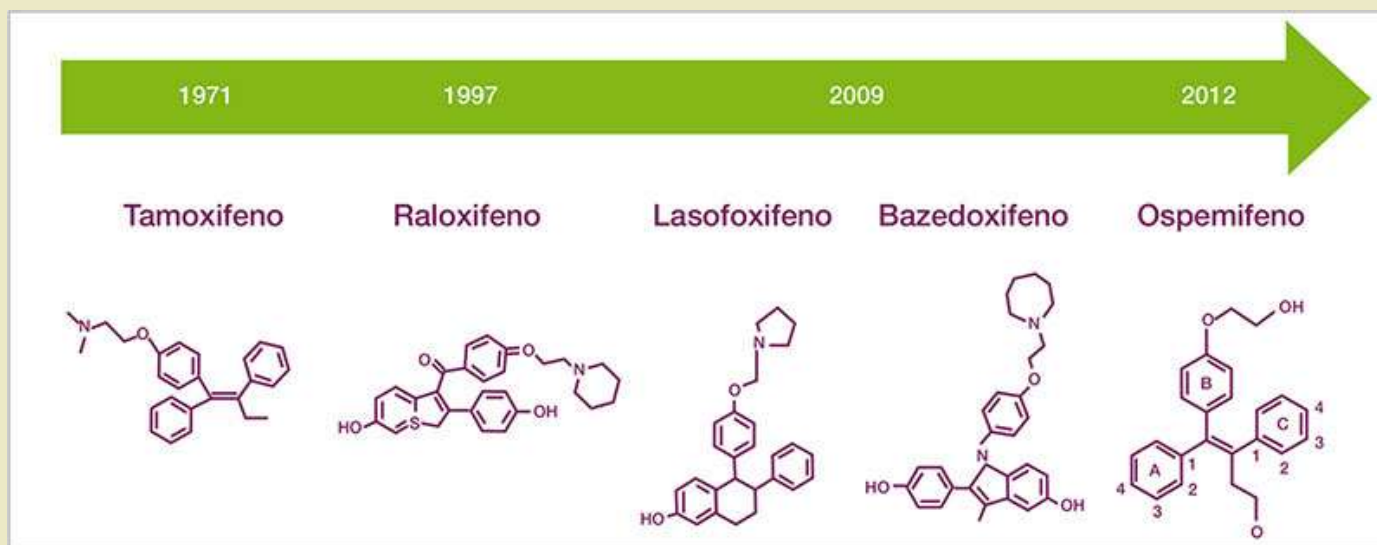


# Ospemifeno: Mecanismo de acción de los SERMS



- Brzozowski AM, Pike AC, Dauter Z, Hubbard RE, Bonn T, Engstrom O, Ohman L, Greene GL, Gustafsson JA, Carlquist M. Molecular basis of agonism and antagonism in the oestrogen receptor. *Nature*. 1997 Oct 16;389(6652):753-8.
- Tzukerman MT, Esty A, Santiso-Mere D, Danielian P, Parker MG, Stein RB, Pike JW, McDonnell DP. Human estrogen receptor transactivational capacity is determined by both cellular and promoter context and mediated by two functionally distinct intramolecular regions. *Mol Endocrinol*. 1994 Jan;8(1):21-30.

# Ospemifeno



EMAS clinical guide: selective estrogen receptor modulators for postmenopausal osteoporosis. Palacios S, Brincat M, Erel CT, Gambacciani M, Lambrinoudaki I, Moen MH, Schenck-Gustafsson K, Tremollieres F, Vujovic S, Rees M, Rozenberg S. Maturitas. 2012 Feb;71(2):194-8

# Ospemifeno

## Clasificación de los SERMS

GENERACION	PRODUCTO	CLASE
1°	Clomifeno Tamoxifeno	Trifeniletileno Trifeniletileno
2°	Raloxifeno	Benziotifeno
3°	Bazedoxifeno Lasofoxifeno Ospemifeno	Indole Naftaleno Trifeniletileno
TSEC	Bazedoxifeno + Estrógenos Conjugados	Indole + estrógeno

# Ospemifeno

- Inicialmente desarrollado para el tratamiento de la Osteoporosis
- Estudios iniciales: mejoría en el epitelio vaginal > Cambio de Indicación
- No ha demostrado efectos en la libido , duración de la RS o calidad del orgasmo en ensayos clínicos controlados

# Ospemifeno

➤ **FDA : 2013**

➤ ***Tratamiento oral para la dispareunia moderada a severa en mujeres post-menopáusicas***

➤ Aprobó con 3 objetivos

- Mejoría del índice de maduración : células parabasales y de las superficiales
- Disminuir pH vaginal
- Mejoría de la severidad de los síntomas

# Ospemifeno

***Tratamiento de la atrofia vulvar y vaginal moderada o severa en mujeres postmenopáusicas que no son candidatas para terapia estrogénica local .***

# Ospemifeno: Eficacia

- 826 pacientes , Aleatorización 1:1:1 con Ospemifeno 30mgrs, Ospemifeno 60mgrs, placebo
- Fueron evaluadas a la semana 4, semana 12 y 4 semanas después de terminado el estudio

***Las pacientes del grupo Ospemifeno 60mgr mejoraron en todos los aspectos a la semana 12***

Gloria A. Bachmann, Janne O. Komi and The Ospemifene Study Group Ospemifene (30 vs 60 mg/day) effectively treats vulvovaginal atrophy in postmenopausal women: results from a pivotal phase 3 study. *Menopause* 2010 ; 17(3): 480 – 486

# Ospemifeno: Eficacia

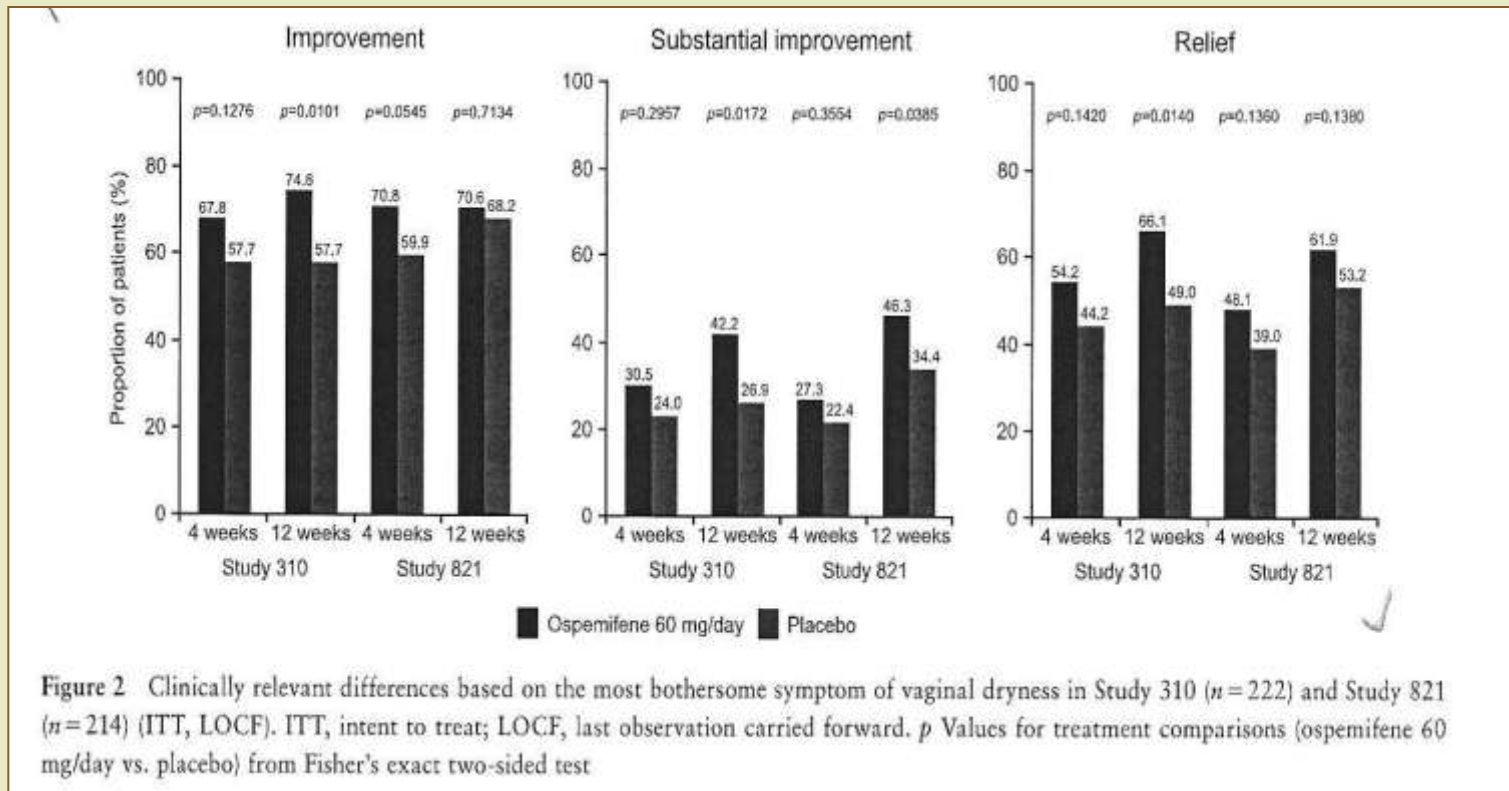
- 919 mujeres Aleatorización 1:1 con Ospemifeno 60mgr o placebo
- Evaluadas para resequedad vaginal y dispareunia
- El grupo de tratamiento mostró mejoría significativa

David J. Portman, Gloria A. Bachmann, James A. Simon and the Ospemifene Study Group Ospemifene (60 mg/day) effectively treats vulvovaginal atrophy in postmenopausal women: results from a pivotal phase 3 study *Menopause* 2013;20(6):623-630

D. Portman, S. Palacios, R.E. Nappi, A.O. Mueck Ospemifene (60 mg/day) , a non-oestrogen selective oestrogen receptor modulator for the treatment of vaginal dryness associated with postmenopausal vulvar and vaginal atrophy: A randomised, placebo-controlled, phase III trial *Maturitas* 2014;78:91-98

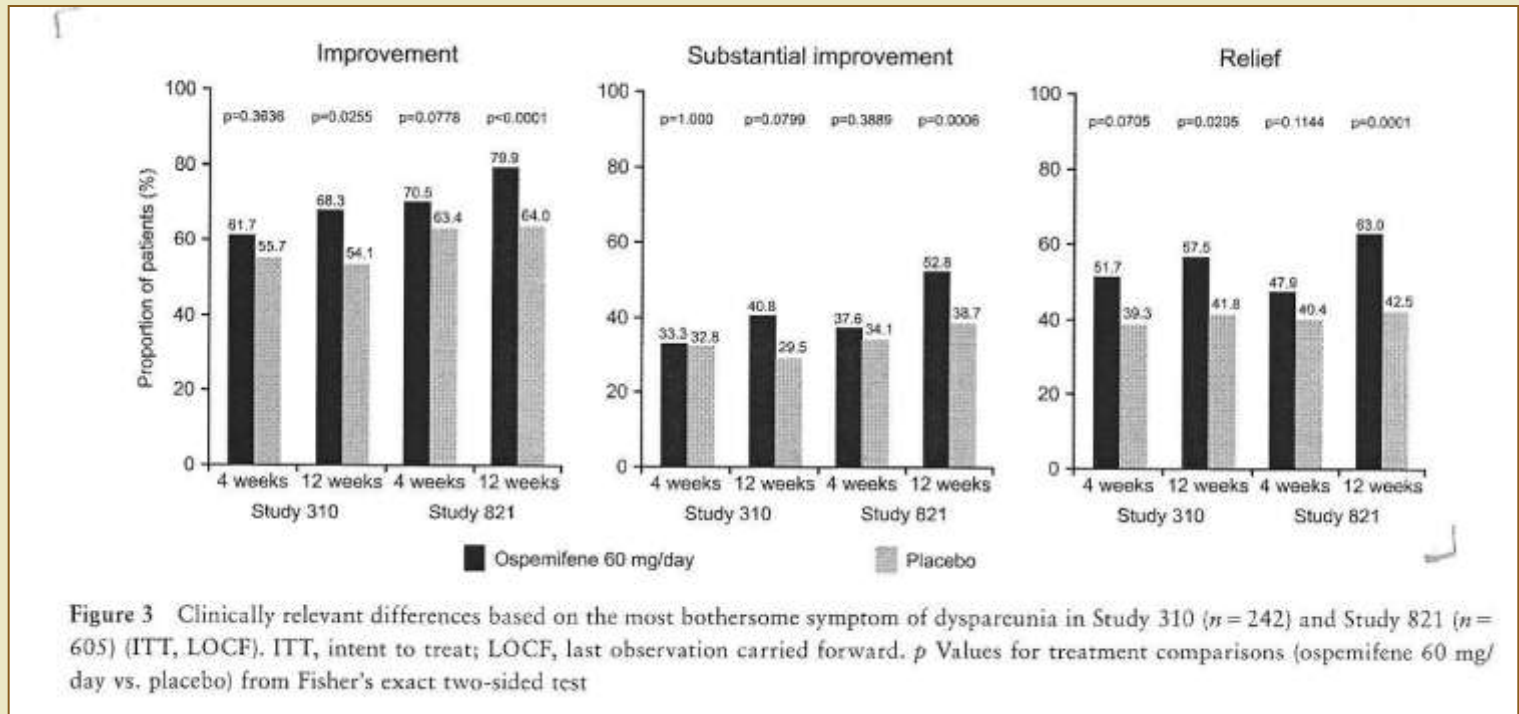


# Ospemifeno: Eficacia



Nappi, RE, Pannay N, Bruynicks N, Castelo-Branco C, Viliers T.J, Simon JA. The clinical relevance of the effect of ospemifene on symptoms of vulvar and vaginal atrophy. *Climateric* 2015;18:233-240

# Ospemifeno: Eficacia



**Nappi, RE, Pannay N, Bruynicks N, Castelo-Branco C, Viliers T.J, Simon JA. The clinical relevance of the effect of ospemifene on symptoms of vulvar and vaginal atrophy. Climateric 2015;18:233-240**

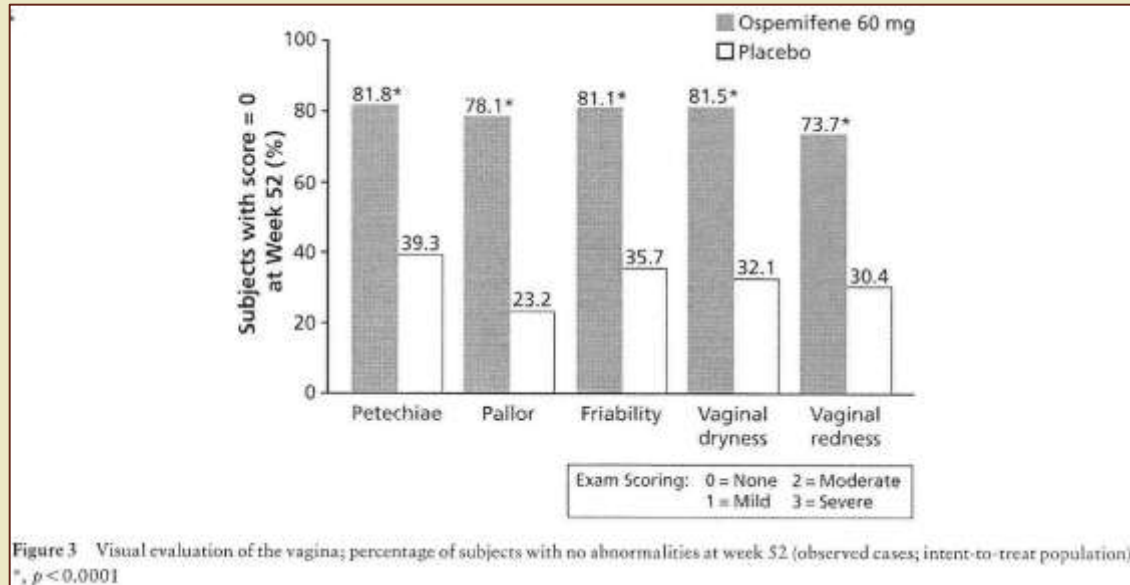
# Ospemifeno: Eficacia

**Table 5** Maturation index (percentage of superficial and parabasal cells) and vaginal pH: change from baseline to week 12 (last observation carried forward)

	<i>Ospemifene 60 mg/day (n = 363)</i>			<i>Placebo (n = 63)</i>			<i>p Value</i>
	<i>Baseline</i>	<i>Week 12</i>	<i>Change from baseline to week 12</i>	<i>Baseline</i>	<i>Week 12</i>	<i>Change from baseline to week 12</i>	
<i>% Superficial cells</i>							<0.0001
Median (range)	0 (0, 5)	5 (0, 60)	5 (-5, 60.0)	0 (0, 5)	0 (0, 30)	0 (-5, 28)	
95% confidence interval			5.0 to 7.0			0.0 to 0.0	
<i>% Parabasal cells</i>							<0.0001
Median (range)	50 (0, 100)	0 (0, 100)	-40 (-100, 75)	48 (0, 100)	70 (0, 100)	0 (-90, 98)	
95% confidence interval			-55.0 to -30.0			0.0 to 5.0	
<i>Vaginal pH</i>							<0.0001
Mean $\pm$ standard deviation	6.23 $\pm$ 0.728	5.03 $\pm$ 0.715	-1.21 $\pm$ 0.912	6.20 $\pm$ 0.749	6.04 $\pm$ 0.887	-0.16 $\pm$ 0.945	

Goldstein S.R, Bachman G.A, Koninckx P.R, Lin V.H, Portman J and the Ospemifene Study Group. Ospemifene 12-month safety and efficacy in postmenopausal women with vulvar and vaginal atrophy. *Climateric* 2014;17: 173-182

# Ospemifeno: Eficacia



Goldstein S.R, Bachman G.A, Koninckx P.R, Lin V.H, Portman J and the Ospemifene Study Group. Ospemifene 12-month safety and efficacy in postmenopausal women with vulvar and vaginal atrophy. *Climateric* 2014;17: 173-182



# Ospemifeno: Datos de Seguridad

- DATOS ENDOMETRIALES
- SEGURIDAD A NIVEL MAMARIO
- ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA Y EVENTOS CEREBROVASCULARES
- EVENTOS ADVERSOS
- CONTRAINDICACIONES

# Ospemifeno: Datos de Seguridad

## Endometrial

- Grosor endometrial por ecografia transvaginal en la semana 12, 6 y 12 meses
- No diferencia en grosor endometrial entre tratadas y placebo
- No carcinoma endometrial, Hiperplasia compleja o simple con atíпия en las mujeres tratadas con Ospemifeno. ( < 1% Hiperplasia )

Constantine, Menopause 2015

# Ospemifeno: Seguridad

Table 4 Endometrial thickness changes during the 52-week treatment period\*. Data are given as mean  $\pm$  standard deviation. Change from baseline in endometrial thickness defined as thickness at week 26 or week 52 minus thickness at baseline

<i>Observed value time point</i>	<i>Ospemifene 60 mg/day</i>	<i>Placebo</i>
<i>Baseline (screening)*</i>		
<i>n</i>	364	62
Endometrial thickness (mm)	2.1 $\pm$ 0.8	2.0 $\pm$ 0.9
<i>Week 12</i>		
<i>n</i>	315	58
Endometrial thickness (mm)	2.5 $\pm$ 1.5	2.3 $\pm$ 1.7
Change from baseline (mm)	0.44 $\pm$ 1.7	0.31 $\pm$ 1.5
<i>Week 26</i>		
<i>n</i>	311	57
Endometrial thickness (mm)	2.6 $\pm$ 1.5	2.2 $\pm$ 1.0
Change from baseline (mm)	0.51 $\pm$ 1.6	0.22 $\pm$ 1.3
<i>Week 52</i>		
<i>n</i>	294	55
Endometrial thickness (mm)	2.8 $\pm$ 1.4	2.1 $\pm$ 1.0
Change from baseline (mm)	0.75 $\pm$ 1.5	0.17 $\pm$ 1.3

\* , Observed cases

# Ospemifeno: Datos de Seguridad

## Endometrial

- No hubo diferencias en sangrado genital entre placebo y los sujetos tratados con Ospemifeno
- No se demuestra asociación entre engrosamiento endometrial y sangrado vaginal
- **Ha demostrado un perfil de seguridad favorable con respecto al útero y endometrio por lo menos a 12 meses de tratamiento**
- Se necesitan mas estudios par evaluar a largo plazo la hiperplasia endometrial y malignidad



# Ospemifeno: Datos de Seguridad

## Mamario

---

- *Tiene perfil favorable y seguro respecto a la mama , al menos a 15 meses de tratamiento*
- *No conclusiones de seguridad a largo plazo*
- *Pueden utilizarse en paciente que hayan cumplido tratamiento de cáncer de mama*

Goldstein S.R . Ospemifene 12-month safety and efficacy in postmenopausal women with vulvar and vaginal atrophy. Climateric 2014

# Ospemifeno: Datos de Seguridad

## Enfermedad Tromboembólica Venosa ( ETV) y Eventos Cardiovasculares (ECV )

---

- ▶ Los datos no registran aumento del riesgo de ETV ni ECV con Ospemifeno
- ▶ El Riesgo de TVP disminuye con el tiempo de uso de todos los SERMs

European Public Assessment Report, CHMP 2014

*Goldstein S.R, Bachman G.A, Koninckx P.R, Lin V.H, Portman J and the Ospemifene Study Group. Ospemifene 12-month safety and efficacy in postmenopausal women with vulvar and vaginal atrophy. Climateric 2014;17: 173-182*

# Ospemifeno: A quién indicarlo?

## Quienes son candidatas a Ospemifeno?

- Contraindicación de Estrógenos locales
- Dificultad de inserción de tratamientos vía vaginal
- Mujeres que no deseen utilizar terapia vaginal local
- Preocupación acerca de seguridad y efectos secundarios de los estrógenos locales
- Mal cumplimiento del tratamiento local

# Ospemifeno: A quién indicarlo?

## Quienes son candidatas a Ospemifeno?

---

- **Contraindicación de Estrógenos locales**
  - (Antecedente de Cáncer de mama ya completado el tratamiento)
  - Enfermedad hepática leve o moderada
  - Porfiria
  - Historia reciente de endometriosis



# Ospemifeno: A quién indicarlo?

- Dificultad de inserción de tratamientos vía vaginal
  - Enfermedad Parkinson
  - Esclerosis Múltiple
  - Hipertiroidismo
  - Uso de ciertos medicamentos

# Ospemifeno: A quién indicarlo?

**MAL CUMPLIMIENTO**

**ESTUDIO VIVA**

DISCONFORT VAGINAL

LUBRICANTES -----49%

HORMONAS SISTÉMICAS -----22%

HORMONAS VÍA VAGINAL -----26%

CUALQUIER TRATAMIENTO-----22%

# Ospemifeno:

## Efectos Adversos e Interacciones

### Eventos Adversos

---

- Infecciones
- Sofocos (8%)
- Espasmos musculares
- Leucorrea
- Tromboembolismo
- Reacciones Alérgicas
- Fatiga
- Cefalea

1-European Public Assessment Report, CHMP 2014

2-Wurz Gregory. Safety and efficacy of ospemifene for the treatment of dyspareunia associated with vulvar and vaginal atrophy due to menopause . Clin Interv Aging 2014

# Ospemifeno: Efectos Adversos

**Table 2** Summary of treatment-emergent adverse events (TEAEs) occurring in  $\geq 5\%$  of subjects in the ospemifene 60 mg/day group. Data are given as *n* (%). Note: Counts include adverse events that were ongoing from the 12-week pivotal safety study

	<i>Ospemifene</i> 60 mg/day ( <i>n</i> = 364)*	<i>Placebo</i> ( <i>n</i> = 62)*
TEAE	308 (84.6)	47 (75.8)
Withdrawals due to adverse events	49 (13.5)	6 (9.7)
Serious TEAEs	18 (4.9)	4 (6.5)
<i>Most frequent TEAEs</i>		
Urinary tract infection	61 (16.8)	15 (24.2)
Hot flush	46 (12.6)	4 (6.5)
Nasopharyngitis	36 (9.9)	4 (6.5)
<i>Other TEAEs</i>		
Vaginal candidiasis and/or vulvovaginal mycotic infection	35 (9.6)	2 (3.2)
Headache	33 (9.1)	6 (9.7)
Muscle spasms	31 (8.5)	4 (6.5)
Back pain	24 (6.6)	2 (3.2)
Hyperhidrosis	22 (6.0)	5 (8.1)
Vaginal discharge	20 (5.5)	0 (0)
Insomnia	19 (5.2)	0 (0)
Cystitis	19 (5.2)	0 (0)





# Ospemifeno:

## Efectos Adversos e Interacciones

### **Interacciones con medicamentos**

---

- No tomar con Anticonceptivos Orales combinados
- Terapia Hormonal
- Fluconazol

# Ospemifeno:

## Contraindicaciones

### Contraindicaciones

---

- Sangrado genital sin diagnosticar
- Neoplasia estrógeno dependiente (ej. Cáncer endometrial)
- Pacientes con sospecha de cáncer de mama o que vayan a recibir tratamiento adyuvante
- Pacientes con signos y síntomas de hiperplasia endometrial
- Trombosis Venosa Profunda pasada o presente
- Embolismo Pulmonar
- Enfermedad tromboembólica arterial
- Embarazo
- Enfermedad Hepática
- Precaución en paciente con factores de riesgo para enfermedad arterial coronaria ( Diabetes, Tabáquicos, Sobrepeso, Hipertensión Arterial , Hipercolesterolemia )

# Ospemifeno:

## Conclusiones

- Único tratamiento oral no hormonal para el tratamiento de la atrofia vulvovaginal
- Único en su clase como fuerte agonista en receptores vaginales
- Altamente efectivo mejorando la salud vaginal y sus síntomas
- Efecto adverso : Sofoco: bien tolerado
- Efecto en endometrio no significativo
- Buen perfil de seguridad en mama
- Efecto tromboembólicos similar al placebo