

Terapia para la menopausia libre de gestagenos



Dr. Santiago Palacios
Director del Instituto Palacios
Presidente de la Fundación Europea Mujer y Salud
Antonio Acuña, 9
28009 Madrid. Spain.
Tel: 34 91 578 05 1
www.institutopalacios.com

Santiago Palacios, Professor, MD

- Symposium speaker or advisory board member on: HRT and tibolone, Raloxifene, Biphosphonates for:
 - Bayer Schering, Novo Nordisk, Servier, Eli Lilly, Daiichi Sankyo, Sanofi, MSD, Procter & Gamble, and Teva
- Research grants and/or consulting fees from:
 - Pfizer, Servier, Eli Lilly, Daiichi Sankyo, Amgen, Arkochim, and Bayer Schering

Presentación

- Introducción
- Datos de eficacia:
 - Tratamiento de los síntomas vasomotores (SVM)
 - Prevención de osteoporosis
- Datos de seguridad
 - Endometrio
 - Mama y otros parámetros
- Conclusiones

Los síntomas de la menopausia no son triviales

- 60–85% de las mujeres en la transición menopáusica tienen síntomas vasomotores (SVM)²
- SVM pueden afectar a 60 millones de mujeres de más de 50 años en la EU²

Síntomas de la menopausia¹

- Sofocos
- Sudores nocturnos
- Cambios de humor e irritabilidad
- Trastornos del sueño
- Poca energía
- Dificultad en la concentración
- Molestias en músculos y articulaciones
- Pérdida de la libido
- Largo plazo : sequedad vaginal y pérdida de masa ósea



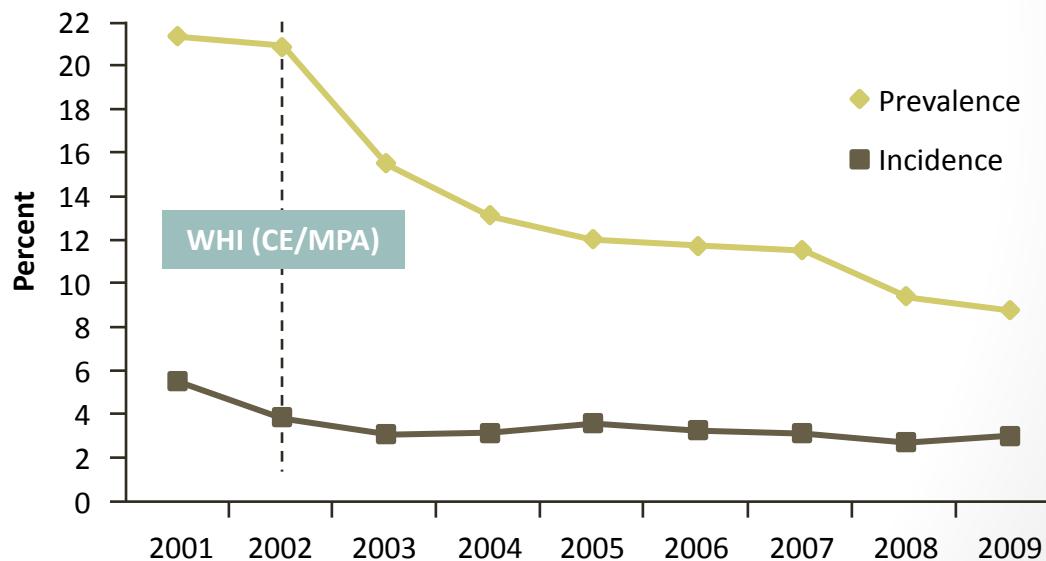
Disminuye la calidad de vida

1. M. DiBonaventura et al International Journal of Women's Health 2013:

2. S. Mirkin et al, Maturitas 2013 :

El estudio WHI alteró la percepción de la relación Beneficio/Riesgo

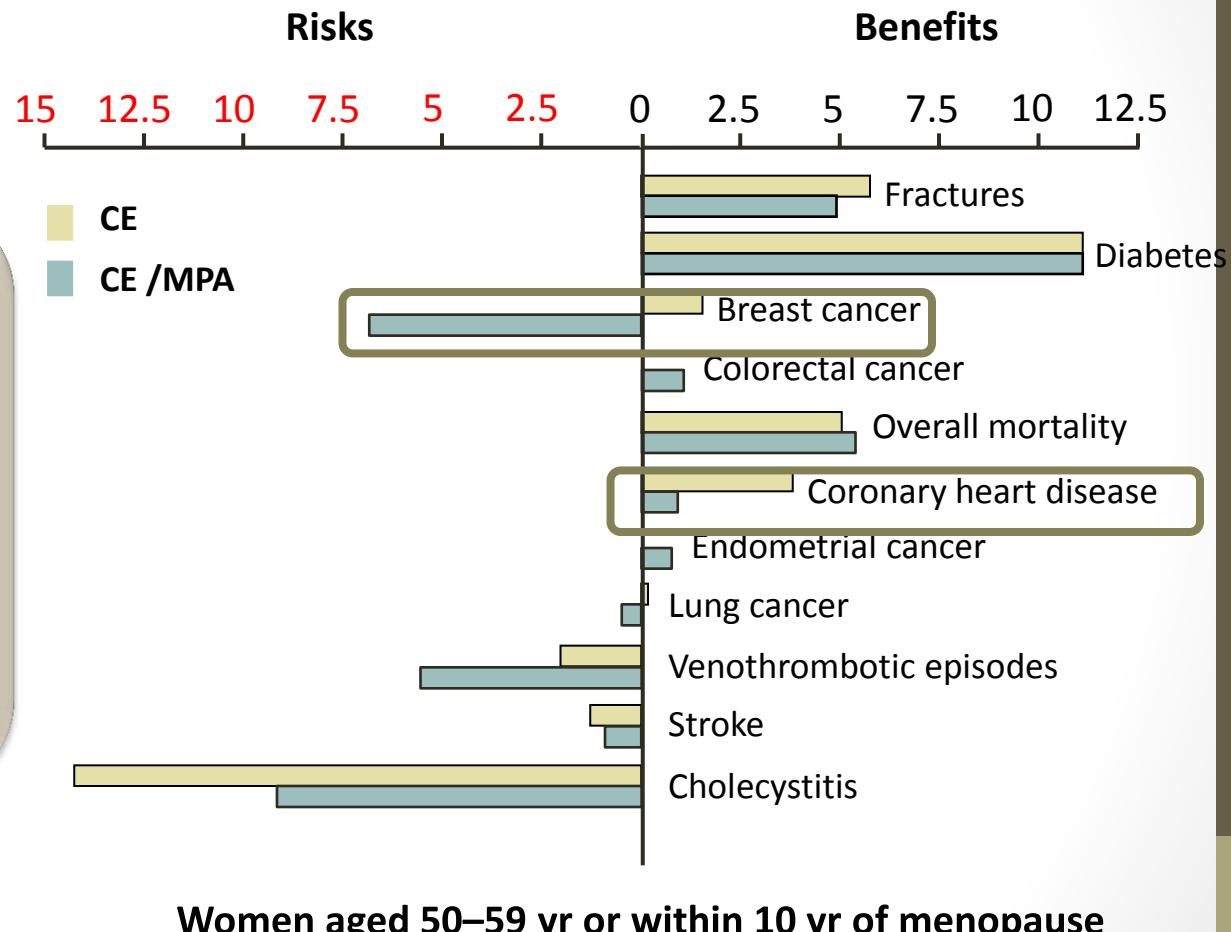
- La prescripción de TH ha continuado bajando durante la última década
 - Durante este tiempo se ha preferido tratamientos vaginales o TH de baja dosis



*In the United States
Steinkellner AR, et al. *Menopause*. 2012;

Reevaluacion del estudio WHI (estratificado por edad): Riesgos y beneficios de la THS Casos por 1000 mujeres y 5 años de uso

- Mujeres jóvenes(edad 50–59 años) tienen mejores resultados
- HAY IMPORTANTES DIFERENCIAS ENTRE ESTROGENOS SOLOS Y ESTROGENOS CON GESTAGENOS



The basis of the Endocrine Society scientific statement for postmenopausal hormone replacement therapy (HRT): excess risks and benefits of HRT for 5 years in women aged 50–59 years or within 10 years of the start of menopause

E=estrogen; P=progesterin.

NECESIDAD DE NUEVAS ALTERNATIVAS

Los efectos adversos mas comunes que hacen dejar el tratamiento estan relacionados con los gestagenos^{1,2}:

Sangrado irregular

- Incrementa el número de intervenciones sobre el utero (i.e. biopsias)

Mama dolor/tensión

- Incrementa el número de intervenciones en mama

Otros sintomas relacionados en los gestagenos⁴

- Nausea
- Humor depresivo
- Baja concentración
- Hirsutismo
- Cefalea
- Soñoliencia
- Retención de líquido
- Ganancia de peso

1. Steel SA et al., Climacteric 2003 ; 2. Ettinger B and Pressman A, Am J Manag Care 1999; 3. Komm BS, Mirkin S. Pharmaceuticals. 2012;

4. Panay N & Studd JWW. Human Reprod Update 1997;

Para una terapia en la menopausia optima

Hay que demostrar¹

- Un buen perfil de seguridad
- Quitar los sintomas de la menopausia
- Prevención de la osteoporosis
- No estimular endometrio ni mama

Duavive (CE/BZA) EU indicación

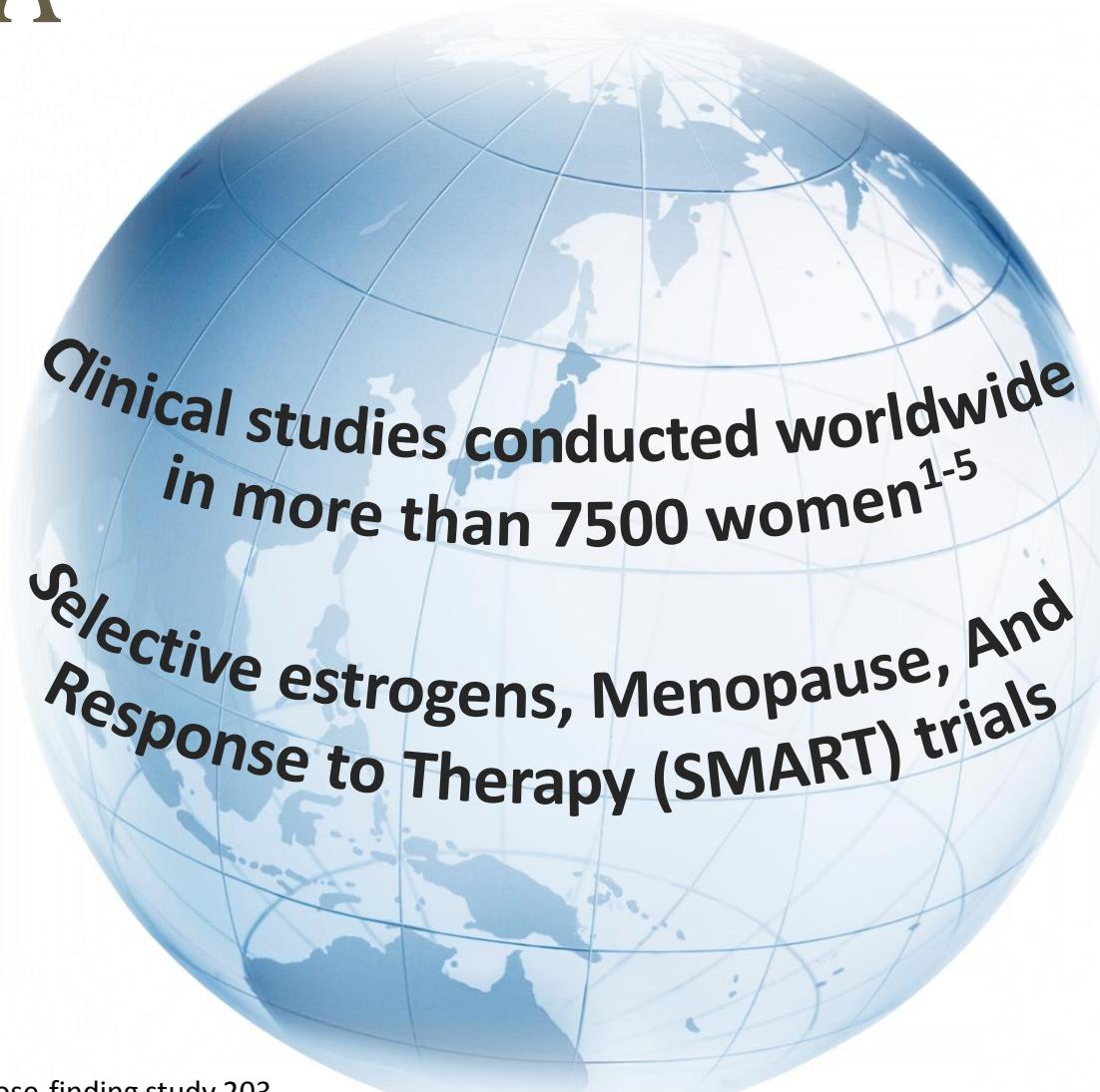
DUAVIVE esta indicado para:

- Tratamiento de los sintomas de deficit estrogénico en mujeres postmenopausicas con utero (con por lo menos 12 meses de amenorrea) para las que el tratamiento con terapia conteniendo progestagenos no es apropiado.
- La experiencia en mujeres de más de 65 años es limitada
- Dosis: EC (0.45mg)/Bazedoxifeno (20mg)

Presentación

- Introducción
- Datos de eficacia:
 - Tratamiento de los síntomas vasomotores (SVM)
 - Prevención de osteoporosis
- Datos de seguridad
 - Endometrio
 - Mama y otros parámetros
- Conclusiones

Esrudios clinicos globales con CE/BZA



^aIncludes additional pilot dose-finding study 203.

1. Lobo RA, et al. Fertil Steril. 2009; 2. Pinkerton JV, et al. Menopause. 2009; 3. Kagan R, et al. Menopause. 2010;
4. Mirkin S, et al. Climacteric. 2013; 5. Pinkerton JV, et al. Obstet Gynecol. 2013;

Selective Estrogens Menopause And Response to Therapy (SMART) Trials

Estudios	Duración del tratamiento	Objetivos	Tratamientos	No. de Personas
3068A1-203-EU	12 weeks	Pilot dose finding Endometrial safety Estrogen deficiency symptoms Bone markers	BZA 5, 10, 20 mg / CE 0.3 mg BZA 5, 10, 20 mg / CE 0.625 mg CE 0.3, 0.625 mg CE 0.625 mg / MPA1.5 mg BZA 5 mg Placebo	408
SMART1 3115A1-303-US/EU/BR	24 months	Dose ranging Endometrial hyperplasia at 12m Bone mineral density at 24m Vasomotor symptoms Vaginal maturation	BZA 10, 20, 40 mg / CE 0.45 mg BZA10, 20, 40 mg / CE 0.625 mg Raloxifene 60 mg Placebo	3397
SMART2 3115A1-305-US	3 months	Vasomotor symptoms	BZA 20 mg / CE 0.45 mg BZA 20 mg / CE 0.625 mg Placebo	318
SMART3 3115A1-306-US	3 months	Vulvar/vaginal atrophy	BZA 20 mg / CE 0.45 mg BZA 20 mg / CE 0.625 mg BZA 20 mg Placebo	652
SMART5 3115A1-3307-WW	12 months	Endometrial hyperplasia Bone mineral density Breast density	BZA 20 mg / CE 0.45 mg BZA 20 mg / CE 0.625 mg CE 0.45 mg / MPA 1.5 mg BZA 20 mg Placebo	1843
SMART4 3115A1-304-WW	12 months Ext 1 year	Endometrial hyperplasia Bone mineral density <i>Supportive Safety Study</i>	BZA 20 mg / CE 0.45 mg BZA 20 mg / CE 0.625 mg CE 0.45 mg / MPA 1.5 mg Placebo	1061

BZA/CE estudios clínicos FASE III

Treatment of
the symptoms
of moderate or
severe
vasomotor
symptoms

Treatment of
the symptoms of
moderate or
severe
vulvo-
vaginal
atrophy

Prevention
of osteoporosis

Protection
of the
endometrium

Study
303
(SMART
1)



Study
305
(SMART
2)



Study
306
(SMART
3)



Study
3307
(SMART



Tratamiento de los sintomas vasomotores

BZA/CE sobre los síntomas vasomotores

Tratamiento de los síntomas vasomotores moderados-severos	Treatment of moderate to severe symptoms of vulvar-vaginal atrophy	Prevention of osteoporosis	Endometrial Protection
Study 303	✓	✓	✓
Study 305	✓		
Study 306		✓	
Study 3307		✓	✓

Dos estudios que valoraron los síntomas vasomotores

Study 305

Duration and Design:

12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial

Study 303

Duration and Design:

2-year, double-blind, randomized, placebo- and active-controlled, dose-ranging study

Treatment arms:

Placebo

BZA 20/CE 0.45

BZA 20/CE 0.625

Treatment arms:

Placebo

BZA 10, 20, or 40 / CE 0.45

BZA 10, 20, or 40 / CE 0.625

Raloxifene 60

Population:

Included a symptomatic population per FDA guidelines

Healthy postmenopausal women aged 40-75ys with more than 7 moderate to severe hot flushes per day or 50 per week during baseline

Pre-specified endpoints:

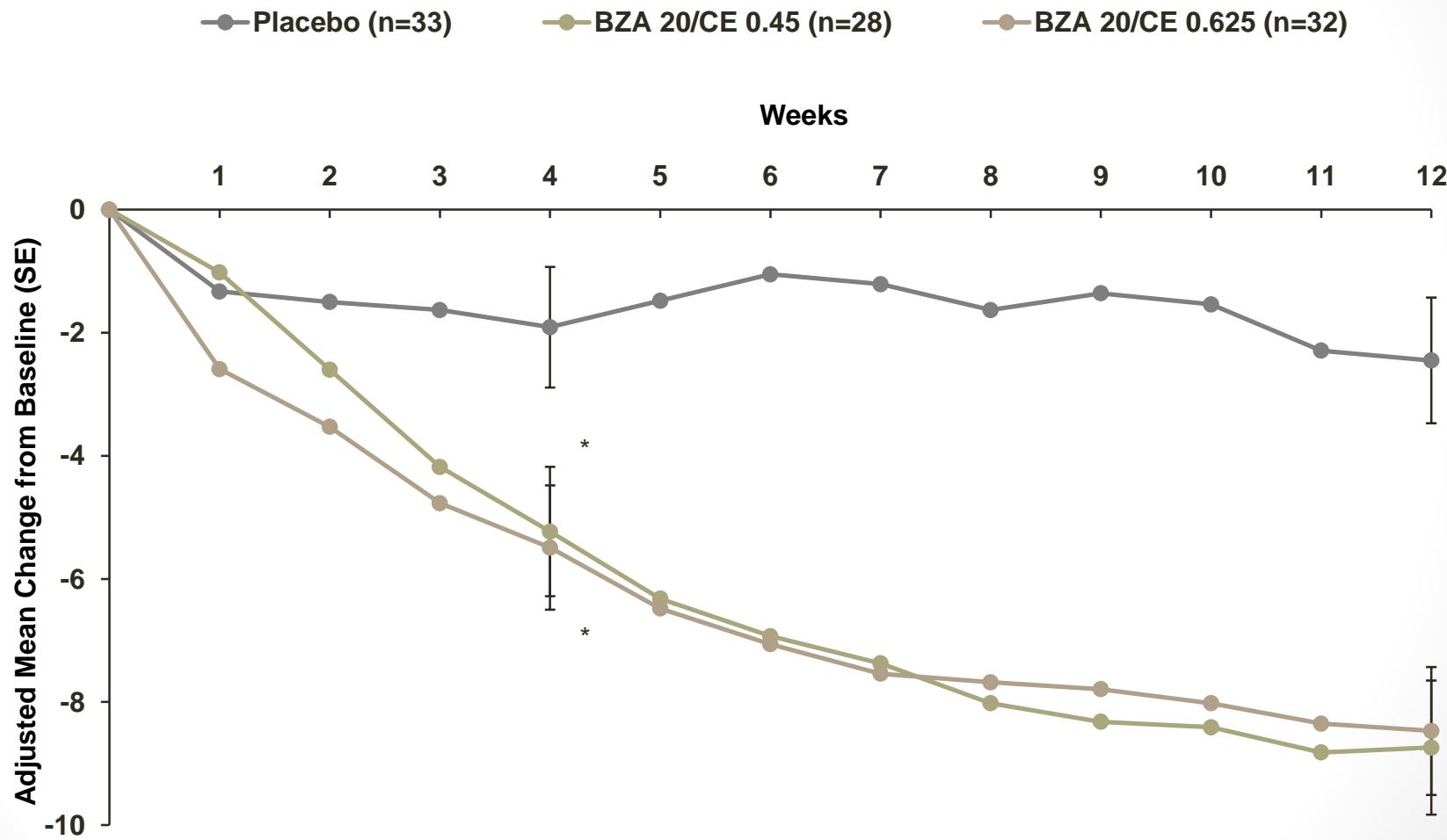
Change from baseline in the number of moderate to severe hot flushes at week 4

Change from baseline in the number of moderate to severe hot flushes at week 12

Change from baseline in the daily severity score at week 4

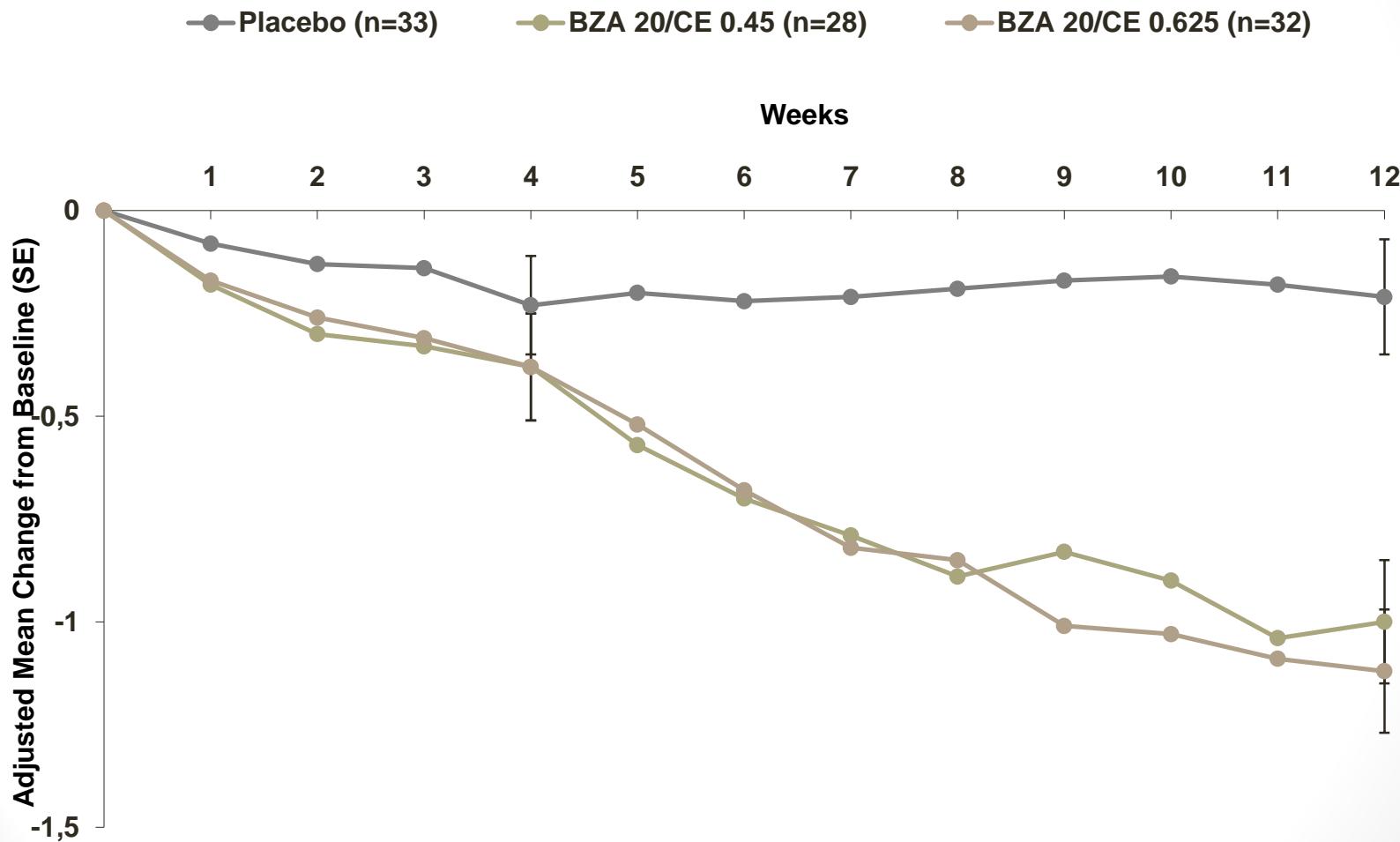
Change from baseline in the daily severity score at week 12

Cambios desde la basal en número de sofocos moderados-severos- Study 303



*p-value vs. Placebo <0.05; ***p-value vs. Placebo <0.001

Cambios desde la basal en el grado de severidad de los sofocos - Study 303



***p-value vs. Placebo <0.001

Sintomas vasomotores - Resumen

- Dos estudios basan la indicación (305 and 303)
- BZA 20/CE 0.45 y BZA 20/CE 0.625 mostraron:
 - Clara significación estadistica y clinica en la reduccion en el número de sofocos moderados-severos a la semana 4 y 12
 - Clara significación estadistica en la reducción de la intensidad diaria de los sofocos moderados-severos a la semana 4 y 12
- BZA 20/CE 0.625 responde un poco más que BZA 20/CE 0.45

Dos estudios randomizados controlados con placebo analizan la prevencion de osteoporosis

	Treatment of moderate to severe hot flushes	Treatment of moderate to severe symptoms of vulvar-vaginal atrophy	Prevencion de osteoporosis	Endometrial Protection
Study 303	✓	✓	✓	✓
Study 305	✓			
Study 306		✓		
Study 3307			✓	✓

Prevencion de Osteoporosis

Estudios sobre la prevención de osteoporosis

Study 303

Duration:

2-year, double-blind, randomized, placebo- and active-controlled, dose-ranging study

Treatment arms:

Placebo

BZA 10, 20, or 40 / CE 0.45

BZA 10, 20, or 40 / CE 0.625

Raloxifene 60

Population:

Healthy postmenopausal women aged 40-75ys

OSS I: - More than 5 years post LMP

- Osteopenic

- 1 other risk factor for osteoporosis

OSS II: - Less than 5 years post LMP

- At least 1 risk factor for osteoporosis

Pre specify endpoints:

Change from baseline in Lumbar Spine

Change from baseline in Total Hip

Change from baseline in Bone Turnover Markers

Study 3307

Duration:

1-year, double-blind, randomized, placebo- and active-controlled study

Treatment arms:

Placebo

BZA 20/CE 0.45

BZA 20/CE 0.625

CE 0.45/MPA 1.5

BZA 20

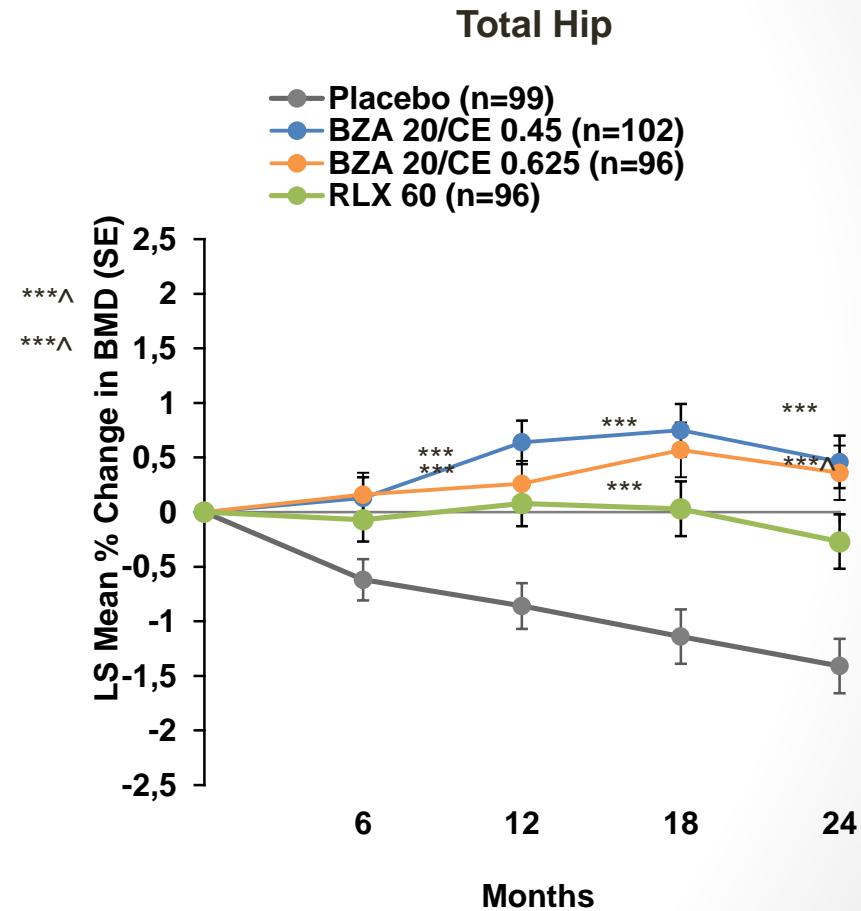
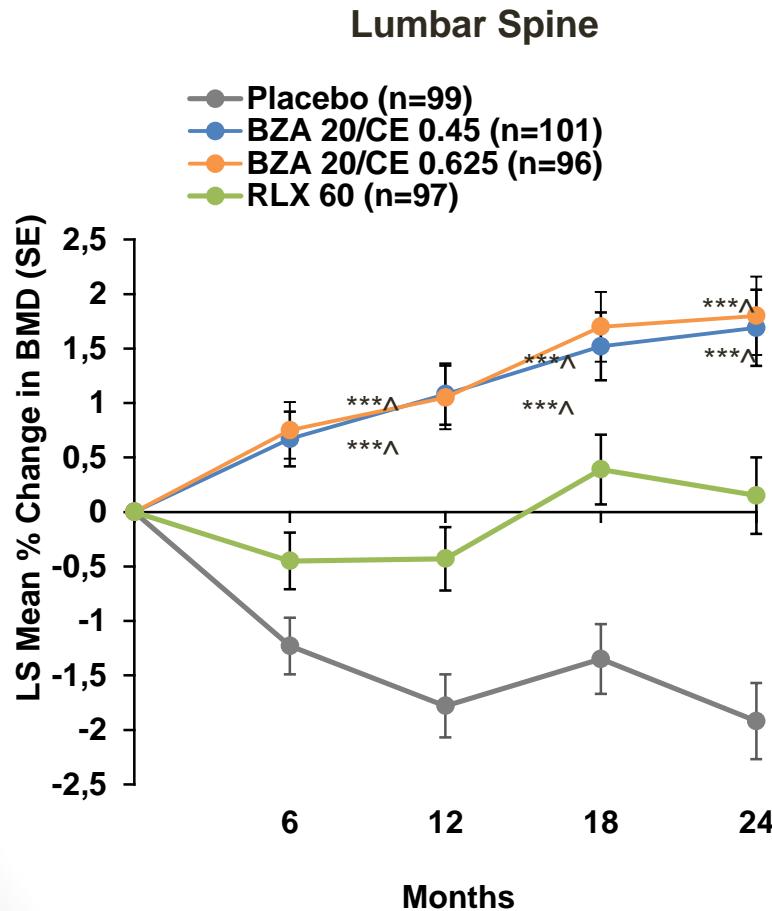
Population:

Healthy postmenopausal women aged 40-65ys

- Less than 5 years post LMP

- At least 1 risk factor for osteoporosis

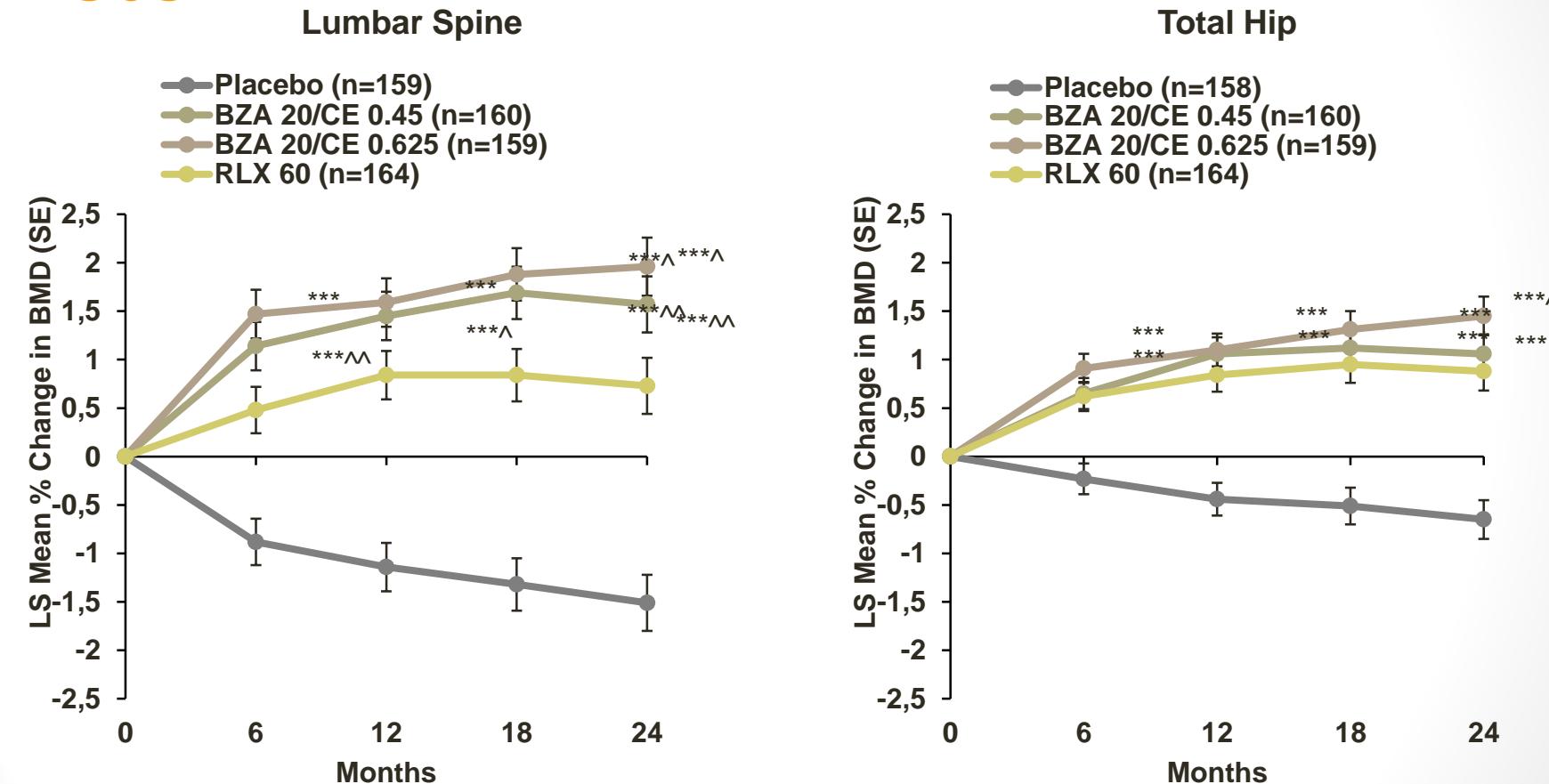
DMO en columna y cadera < 5 años desde la FUM - Study 303



***^

***^

DMO de columna lumbar y cadera en mujeres >5 años desde la FUM - Study 303



***p-value vs. Placebo <0.001

^ap-value vs. RLX; <0.05; [^]p-value vs RLX <0.01

Lumber Spine: n at Month 6 for Placebo=157, BZA 20/CE 0.45 and BZA 20/CE 0.625=156, RLX=161

Total Hip: n at Month 6 for Placebo=156, BZA 20/CE 0.45=154, BZA 20/CE 0.625=158, RLX=159

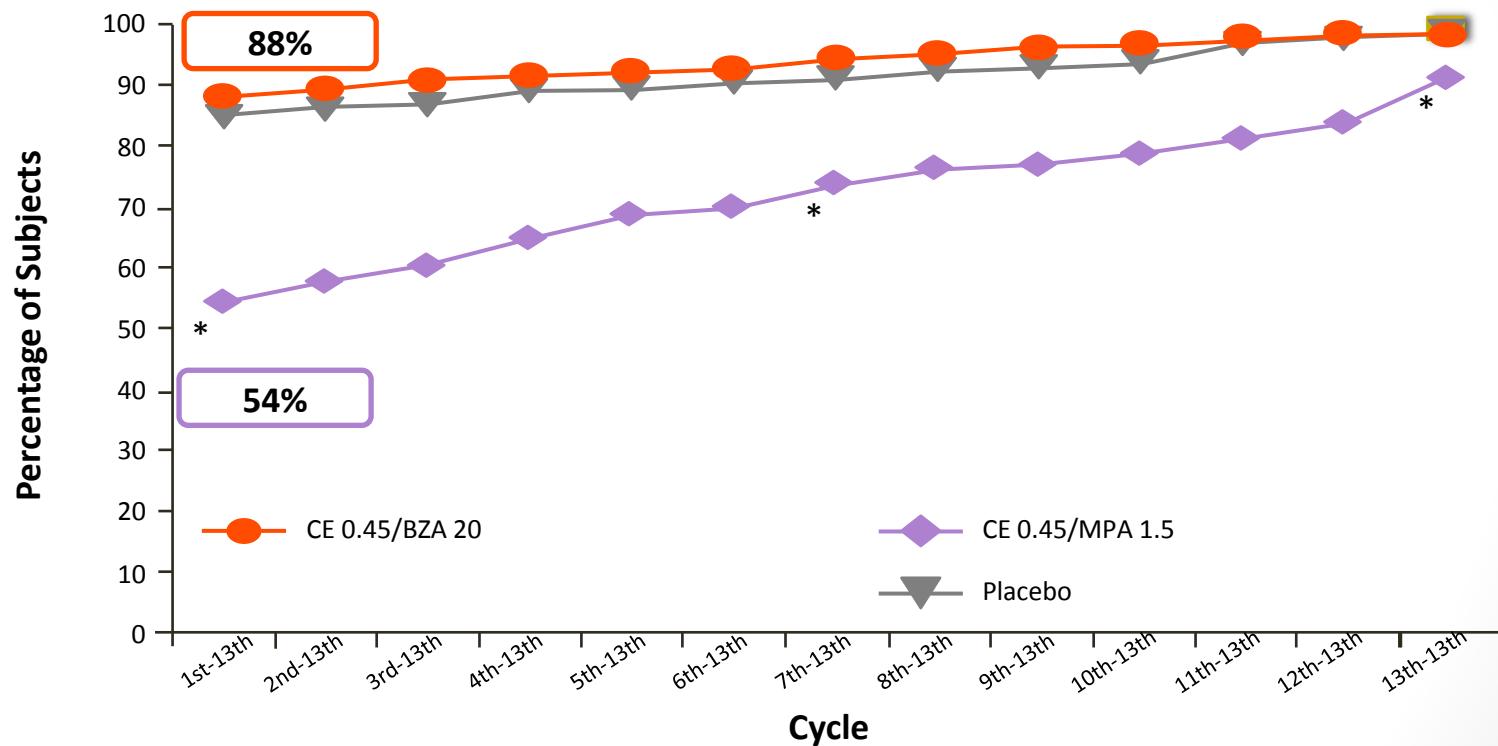
Lindsay R, et al. *Fertil Steril*.
2009;92(3):1045-1052.

Presentación

- Introducción
- Datos de eficacia:
 - Tratamiento de los síntomas vasomotores (SVM)
 - Prevención de osteoporosis
- **Datos de seguridad**
 - Endometrio
 - Mama y otros parámetros
- Conclusiones

% de sangrado/manchado

- Porcentaje de persona con amenorrea acumulativa en el SMART-5



MPA, medroxyprogesterone acetate. * $P<0.001$ vs all other treatment groups.

1. Pinkerton JV, et al. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;

2. Data on file. CSR-81040. Protocol 3115A1-3307. Pfizer Inc; New York, NY.

Reacciones adversas en los estudios clínicos

Safety analyses have been conducted in 6210 postmenopausal women aged 40 to 75 years (mean age 55 years) following up to 2 years of treatment in SMART-1, -2, -3, and -5

Adverse reactions (incidence ≥5%) that were more common with DUAVIDE

	CE 0.45/ BZA 20 (N=1224) n (%)	Placebo (N=1069) n (%)
Gastrointestinal disorders		
Nausea	100 (8)	58 (5)
Diarrhea	96 (8)	57 (5)
Dyspepsia	84 (7)	59 (6)
Abdominal pain upper	81 (7)	58 (5)
Musculoskeletal and connective tissue disorders		
Muscle spasms	110 (9)	63 (6)
Neck pain	62 (5)	46 (4)
Nervous system disorders		
Dizziness	65 (5)	37 (3)
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders		
Oropharyngeal pain	80 (7)	61 (6)

Incidencia de reacciones adversas serias

3.5% con DUAVIDE
4.8% con placebo

Tromboembolismo venoso (TVE) en estudios clínicos con DUOVIVE

- La TH y los SERM aumentan el riesgo tromboembolismo venosos
- En los estudios clínicos con DUOVIVE la tasa de TEV fué muy pequeño
- Efectos adversos de TVE referidos por los pacientes fué de:
 - 0.0% for DUAVIDE (n=1224)
 - 0.1% for placebo (n=1069)

- Si se sospecha un TVE , DUOVIVE debe ser retirado inmediatamente
- Debido a la baja tasa de eventos tanto en el grupo de duovive como en placebo , no se puede decir si tienen diferente tasa que con respecto a la TH

Efectos sobre el endometrio

La incidencia de hiperplasia endometrial o adenocarcinoma fué <1% de las mujeres following up to 1 year of treatment with CE/BZA^{1,2}

Study	Incidencia acumulada a los 12 meses(n/N)	
	CE 0.45/BZA 20	Placebo
SMART-1 ¹	0.00% (0/336)	0.00% (0/313)
SMART-5 ²	0.30% (1/335)	0.28% (1/354)

1. Pickar JH et al. Fertil Steril, 2009.

2. Pinkerton at al. J Clin Endocrinol Metab, 2014

Efectos sobre la mama

Perfil de seguridad mamaria hasta 2 años CE/BZA^{1,2}

Pool de analisis de los estudios SMART	CE 0.45/BZA 20 (n=1585)	Placebo (n=1241)
Incidencia de cancer de mama a 2 años (por 1000 mujeres-año)	1.00 (CI 0.00-3.21)	1.40 (CI 0.00-4.17)
Incidencia reportado de tensión/dolor mamario hasta las 12 semanas	9.8-11.5%	8.1-11.2%
Incidencia de mamografias anormales a los 12 m	2.58%	3.16%
Cambios en la Densidad mamaria a los 12 m (SMART-5)	-0.38% (n=186)	-0.32% (n=182)

1. Pickar JH, et al. Menopause 2013;

2. Pinkerton JV, et al. Obstet Gynecol. 2013;

Presentación

- Introducción
- Datos de eficacia:
 - Tratamiento de los síntomas vasomotores (SVM)
 - Prevención de osteoporosis
- Datos de seguridad
 - Endometrio
 - Mama y otros parámetros
- Conclusiones

“Nuevo protagonista”

- Especialmente para pacientes en los que el gestageno no es apropiado tales como enfermedades tales como diabetes , resistencia a la insulina , o depresión
- Pacientes que han tenido problemas con los contraceptivos orales que podrian haber estado causados por los gestagenos
- Mujeres con sintomas vasomotores moderados o severos que no desean TH debido a los resultados del WHI

CE/BZO Resumen de los estudios clínicos

- En los estudios clínicos, CE/BZO ha demostrado y eficacia en mujeres postmenopausicas con útero ,incluyendo:
 - Una significativa reducción en el número y severidad de los síntomas vasomotores¹
 - Una incidencia acumulativa de amenorrea similar a placebo y mejor que CE/MPA²
 - Una incidencia de hiperplasia endometrial y de tensión y densidad mamaria similar a placebo^{3,4,5}
 - Incidencia de efectos adversos y retirada de la medicación similar al placebo⁶

1. Pinkerton JV, et al. Menopause. 2009; 2. Pinkerton JV, et al. J Clin Endocrinol Metab.2014. 3. Pickar JH et al. Fertil Steril, 2009. 4. Pinkerton at al. J Clin Endocrinol Metab, 2014, 5. Pickar JH et al. Menopause 2013; 6. DUAVEE [package insert]. New York, NY: Pfizer Inc; 2013.

CE/BZO Resumen de los estudios

Ahora una mujer con utero que busca una terapia hormonal para los síntomas vasomotores tiene dos posibilidades:

- La terapia convencional con estrogenos y gestagenos ; o
- La nueva combinación ...de estrogenos conjugados junto con un SERM ,
Bazedoxifeno

¡Gracias!