



INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Informe de Posicionamiento Terapéutico de estrógenos conjugados/bazedoxifeno (Duavive®) en el tratamiento de los síntomas de la deficiencia de estrógenos en mujeres postmenopáusicas con útero para las que no resulte apropiada una terapia con progestágenos

IPT, 40/2017. V1

Fecha de publicación: 16 de noviembre de 2017[†]

La menopausia natural se define como el final de la menstruación, haciéndose un diagnóstico retrospectivo cuando la mujer lleva 12 meses de amenorrea sin que haya una causa patológica que lo explique. Se produce con una edad media de 51 años, si bien puede variar según la raza y la región geográfica. Esto es un reflejo de la depleción completa o casi completa de la reserva folicular ovárica resultando en hipostrogenemia y elevación de los niveles de FSH. La transición hasta la menopausia, conocida como perimenopausia, en la que se produce una reducción de la fertilidad, ocurre unos cuatro años antes de la menopausia y se caracteriza por ciclos irregulares, cambios endocrinológicos y síntomas como por ejemplo sofocos. Tras los 12 meses de amenorrea comienza el período de postmenopausia con un período temprano con una duración de unos 4-6 años y uno tardío que sería el resto de la vida. (1,2).

Tanto en la perimenopausia como en el período temprano postmenopáusico el síntoma cardinal son los sofocos, apareciendo en un 75-80% de las mujeres. También aparecen otros como atrofia vaginal, si bien éste es más marcado en el período tardío, alteraciones del sueño y depresión. Otros como dolor articular, pérdida de memoria, disfunción sexual, dolor de mamas o migrañas no se han asociado de forma clara como consecuencia de la menopausia. (1,2). Las consecuencias a largo plazo del déficit de estrógenos abarcan: el descenso de la densidad mineral ósea con aumento del riesgo de fracturas osteoporóticas, aumento del riesgo cardiovascular debido a cambios en el perfil lipídico, cambios en la composición corporal con aumento de la masa grasa y descenso de la masa magra, alteraciones de la piel con disminución del colágeno y alteraciones en el mantenimiento del equilibrio que pueden favorecer las caídas.

El abordaje terapéutico de la menopausia se centra principalmente en los síntomas vasomotores y en la atrofia vaginal. Para el tratamiento de los síntomas vasomotores hay diferentes opciones terapéuticas dependiendo de la frecuencia e intensidad de los mismos. En el caso de que los síntomas sean leves el tratamiento puede comenzarse con medidas higiénico-dietéticas tales como optimizar la dieta, realizar ejercicio regularmente, evitar el consumo de alcohol y de comidas picantes y no fumar. Para las mujeres <60

años o con <10 años de evolución de menopausia en las que los síntomas vasomotores sean moderados-graves, el tratamiento con terapia hormonal (TH) ha mostrado un balance beneficio/riesgo positivo cuando el tratamiento es a corto plazo, siempre que no haya contraindicaciones para la misma. La TH puede basarse sólo en estrógenos en mujeres sin útero, o en la combinación de estrógenos/progestágenos o estrógenos/modulador selectivo de los receptores estrogénicos (SERM) en mujeres con útero, con el fin de evitar la hiperplasia endometrial inducida por los estrógenos.

ESTRÓGENOS CONJUGADOS/BAZEDOXIFENO (DUAVIVE®)

Duavive® (estrógenos conjugados (EC) /bazedoxifeno (BZA)) está autorizado para el tratamiento de los síntomas de la deficiencia de estrógenos en mujeres postmenopáusicas no histerectomizadas (con ausencia de menstruación durante al menos 12 meses) para las que no resulte apropiada una terapia con progestágenos (3).

La dosis recomendada de Duavive® es de 0,45 mg de EC y 20 mg de bazedoxifeno administrados en forma de un único comprimido por vía oral, una vez al día.

Aunque se ha utilizado en los ensayos pivotaes, no se ha autorizado la dosis más alta de la combinación 0,625 mg de EC / 20 mg de BZA ni la indicación de tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica.

Farmacología

EC/BZA es una combinación a dosis fijas de EC y bazedoxifeno, un SERM, lo cual se define como un complejo estrogénico con selectividad tisular (TSEC). Los principios activos de los EC son fundamentalmente ésteres sulfatos de estrona, sulfatos de equilina y 17 α/β - estradiol, que sustituyen la pérdida de la producción de estrógenos en las mujeres menopáusicas y alivian los síntomas menopáusicos. Los estrógenos favorecen el crecimiento del endometrio, por lo que su uso sin oposición, aumenta el riesgo de hiperplasia y cáncer endometriales. La incorporación de bazedoxifeno, que actúa como antagonista de los receptores estrogénicos en el útero, reduce el riesgo de hiperplasia endometrial que comporta el uso de estrógenos en las mujeres con útero intacto (3).

Eficacia

Se llevaron a cabo 4 estudios pivotaes (303, 305, 306 y 3307) de fase III para evaluar la eficacia y seguridad de EC/BZA conocidos con el acrónimo SMART. En el estudio 303 (SMART 1) (4-7) se evaluó la incidencia de hiperplasia endometrial en mujeres postmenopáusicas tras un año de tratamiento. Sin embargo, este estudio no cumplió con las normas de Buena Práctica Clínica, en particular en lo que concierne a la seguridad endometrial lo que será expuesto más adelante en la sección de seguridad. En el estudio 305 (SMART 2) (4,8), de 12 semanas de duración, se evaluó como objetivo primario la eficacia y seguridad de 2 dosis de EC/BZA comparado con placebo para el tratamiento de los síntomas vasomotores moderados-graves en mujeres menopáusicas. En el estudio 306 (SMART 3) (4,9), de 12 semanas de duración, se evaluó la eficacia en el tratamiento de la atrofia vulvo-vaginal. Por último el estudio 3307 (SMART 5) (4,10), de 12 meses de duración, se evaluó la incidencia de hiperplasia endometrial en mujeres postmenopáusicas tras un año de tratamiento. El estudio SMART 4 utilizó una formulación de comprimidos que no era bioequivalente con el producto finalmente comercializado, por lo que no se consideró un estudio pivotal (4, 11).

Se llevó a cabo un estudio fase II de búsqueda de dosis (estudio 203) evaluando como variable secundaria el cambio en el número y gravedad de los sofocos durante 4 semanas. Este estudio incluía un brazo de tratamiento con EC 0,625 mg/ 2,5 mg medroxiprogesterona

[†] Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 12 de septiembre de 2017

(MDP). No se observaron diferencias estadísticamente significativas con respecto a dichas variables al comparar los brazos que recibieron EC 0,625 mg/ BZD 10 mg o 20 mg (los resultados favorecieron, siendo incluso numéricamente superior los efectos en el al brazo que recibió EC/MDP, si bien este estudio no fue diseñado para hacer comparaciones estadísticas formales (4).

Diseño de los estudios pivotaes (4)

Todos los estudios pivotaes fase III fueron multicéntricos, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo. El estudio 305 (SMART 2), fue el único que tenía como variable principal la incidencia en el número e intensidad de los sofocos. En los otros tres estudios pivotaes se utilizó además un control activo, siendo raloxifeno (303-SMART 1), bazedoxifeno (306-SMART 3) o EC/MDP y bazedozifeno (3307-SMART 5).

No existen ensayos comparativos frente a TH en la evaluación de la reducción de sofocos.

Estudio 305 (SMART 2) (4.8)

Estudio aleatorizado controlado con placebo en el que participaron 332 mujeres postmenopáusicas de 40-65 años, con sofocos moderados y graves. Se aleatorizaron a 3 grupos de tratamiento en los que se administró EC 0,45 mg/BZA 20 mg, EC 0,625 mg/BZA 20 mg o placebo. La duración del tratamiento fue de 12 semanas. La variable primaria de eficacia fue el cambio en la semana 4 y 12 del número medio de episodios de sofocos moderados y graves (medido como la suma del número de sofocos moderados y graves de cada día / número de días con datos) y de la gravedad de los mismos (medido como la suma de la puntuación en la escala de gravedad / número de días con datos). La puntuación de la gravedad se calcula de la siguiente forma: número de sofocos leves x1 + número de sofocos moderados x2 + número de sofocos graves x3/número total de sofocos. El diseño del estudio fue de superioridad.

Las características basales de las pacientes fueron similares en todos los grupos de tratamiento. La edad media fue de aproximadamente 53 años, la mayor parte de las pacientes incluidas eran de raza blanca (>80%), el IMC fue de alrededor de 26 kg/m² con una media de años transcurridos desde la última regla alrededor de 4 años.

La asociación EC/BZA redujo de manera significativa el número medio de sofocos moderados y graves de 10,3 a 2,8 a la semana 12 y el placebo de 10,5 a 5,4 (p<0,001). La puntuación media de gravedad de los sofocos se redujo de 2,3 a 1,43 y el placebo 2,3 a 2,04 (p<0,001). En la semana 4 también hubo diferencias estadísticamente significativas entre el placebo y el tratamiento tanto en la disminución del número de sofocos como en la intensidad de los mismos.

Los resultados se muestran en la tabla 1.

Estudio 306 (SMART 3) (4.9)

Estudio aleatorizado, doble ciego, controlado frente a placebo y comparador activo (bazedoxifeno) en el que participaron 664 mujeres postmenopáusicas de 40-65 años, con atrofia vulvo-vaginal.

Se aleatorizaron a 4 grupos de tratamiento en los que se administró EC 0,45 mg/BZA 20 mg, EC 0,625 mg/BZA 20 mg, BZA 20 mg o placebo. La duración del tratamiento fue de 12 semanas. La variable primaria de eficacia fue una variable combinada para valorar la eficacia en la atrofia vulvo-vaginal. Dicha variable incluía incremento de células superficiales, descenso de células parabasales, descenso del pH vaginal y mejora en el síntoma más molesto.

Las características basales de las pacientes fueron similares en todos los grupos de tratamiento. Basalmente el síntoma más molesto fue el dolor durante el coito en los grupos de EC/BZA y sequedad vaginal en los otros dos grupos de tratamiento. La edad media fue de aproximadamente 56 años, la mayor parte de las pacientes incluidas

eran de raza blanca (>90%), el IMC fue de alrededor de 25 kg/m² con una media de años transcurridos desde la última regla alrededor de 7 años.

En los grupos de EC/BZA se observó un incremento estadísticamente significativo con el tratamiento frente al placebo en el porcentaje de células vaginales superficiales y una disminución estadísticamente significativa en las células parabasales en la semana 12. Sin embargo no hubo diferencias estadísticamente significativas en el descenso del pH vaginal ni en la mejora de los síntomas vulvovaginales más molestos.

Calidad de vida (4)

En el estudio 305 se observaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a calidad de vida, medida con la escala MENQOL, en dos de los cinco parámetros incluidos en dicha escala para la dosis EC 0,45/BZA 20 mg.

En el estudio 3307 se observaron ciertas mejoras en comparación con placebo que fueron más marcadas con la dosis alta de EC.

Tabla 1. Estudio 305 (SMART 2)

Semana 12 Variable primaria	Diferencia vs. basal media ajustada (DE)
Número medio de sofocos moderados y graves	
EC 0,45 mg/ BZA 20 mg (n=122)	-7,63 (0,36)*
EC 0,625 mg/ BZA 20 mg (n=125)	-8,05 (0,35)*
Placebo (n=63)	-4,92 (0,48)
Gravedad de los sofocos	
EC 0,45 mg/ BZA 20 mg (n=122)	-0,87 (0,08)*
EC 0,625 mg/ BZA 20 mg (n=125)	-1,21 (0,08)*
Placebo (n=63)	-0,26 (0,11)

*Valor p vs. placebo p<0,001.

Seguridad

Para evaluar la seguridad se incluyeron los datos agrupados de los cinco estudios fase III así como los resultados de los estudios fase I y II.

Se evaluó la seguridad de la combinación de EC/BZA en 4.868 mujeres postmenopáusicas que participaron en 5 ensayos fase 3. De ellas, 1.585 recibieron tratamiento con EC 0,45 mg/bazedoxifeno 20 mg y 1.241 recibieron placebo. Se evaluó la exposición prolongada a la combinación de EC/BZA durante un periodo de hasta 2 años; 3.322 mujeres estuvieron expuestas a dicha combinación durante al menos 1 año, y 1.999 mujeres estuvieron expuestas durante 2 años.

El efecto adverso que se notificó con mayor frecuencia fue el dolor abdominal, que afectó a más del 10% de las pacientes de los ensayos clínicos. Otros efectos adversos frecuentes fueron candidiasis vulvovaginal, estreñimiento, diarrea, náuseas, espasmos musculares y elevación de triglicéridos, cefalea, artralgia, mialgia, dolor de espalda y de extremidades, nasofaringitis y gripe.

Eventos adversos de especial interés

Riesgo de cáncer

Con respecto a los ensayos clínicos llevados a cabo con EC/BZA la duración de exposición fue muy corta y el número de mujeres expuestas fue demasiado pequeño como para extraer conclusiones al respecto. Sin embargo hay datos del uso de cada uno de los monocomponentes por separado.

En el desarrollo de EC/BZA no se observó un aumento de la densidad mamaria en las pruebas de imagen pero esto no se considera una variable subrogada válida para medir el riesgo de cáncer de mama. Actualmente el riesgo de cáncer de mama para la combinación EC/BZA es desconocido.

En relación al cáncer de ovario se observaron dos casos con EC/BZA de 4.868 pacientes. El volumen ovárico no se vio afectado en ninguno de los grupos de tratamiento. El riesgo de cáncer de ovario es desconocido y se ha incluido en el plan de gestión de riesgos.

Seguridad endometrial

En el estudio 303 (SMART 1) (4) no hubo casos de hiperplasia/malignidad en el primer año con la dosis EC/BZA comercializada (hubo un caso con EC 0,625mg/BZA 20 mg) y 2 casos en el segundo año con la dosis EC/BZA comercializada (otro caso con EC 0,625 mg/BZA 20 mg), lo que fue una señal de riesgo en relación con la seguridad a largo plazo. Debe tenerse en cuenta que estos datos proceden de un estudio que no cumplió las normas de Buena Práctica Clínica debido al manejo inadecuado de la información relativa a las biopsias endometriales cuyos resultados durante el estudio eran conocidos por el laboratorio titular.

Se llevó a cabo el estudio 3307 (SMART 5) (4,10), un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y comparadores activos (EC/MDP y BZA 20 mg), de un año de duración, en el que participaron 1.886 mujeres postmenopáusicas de 40-65 años. Se aleatorizaron a 5 brazos de tratamiento en los que se administró EC 0,45 mg/BZA 20 mg, EC 0,625 mg/BZA 20 mg, BZA 20 mg, EC 0,45 mg/MDP 1,5 mg o placebo. La variable primaria de eficacia fue la incidencia de hiperplasia endometrial tras un año de tratamiento. Estudio en el que se requería que el límite superior del IC 95% fuese $\leq 2\%$.

La tasa de amenorrea fue similar a placebo en los dos grupos de EC/BZA tras un año de tratamiento, siendo significativamente menor en el brazo de tratamiento de EC/MDP. El perfil de manchado y sangrado fue significativamente mejor en las mujeres que recibieron EC/BZA vs. EC/MDP.

Las características basales de las pacientes fueron similares en todos los grupos de tratamiento. La edad media fue de aproximadamente 54 años, la mayor parte de las pacientes incluidas eran de raza blanca (alrededor de un 90%), el IMC fue de alrededor de 26 kg/m² con una media de años transcurridos desde la última regla alrededor de 4,75 años.

Considerando la definición de hiperplasia endometrial confirmada por al menos dos patólogos, se observó un caso de hiperplasia endometrial en cada uno de los grupos de EC/BZA y en el de placebo a los 12 meses. No se observaron casos de hiperplasia endometrial en los grupos de BZA 20 mg ni en EC/MDP. En todos los grupos de tratamiento el límite superior del IC 95% fue $< 2\%$ excepto en el grupo de BZA 20 mg.

Los resultados del estudio 3307 se encuentran en la tabla 2.

No se observó ningún caso de carcinoma endometrial en este estudio.

Cabe resaltar que en el ensayo 3307 (SMART 5), en el mes 12 se produjo un incremento del grosor endometrial con respecto al basal estadísticamente significativo en todos los grupos con tratamiento activo siendo de 0,17 mm en el grupo de EC 0,45 mg/BZA 20 mg, 0,09 mm en el grupo placebo y 0,78 mm en el de EC 0,45 mg /MDP 1,5 mg.

En dicho estudio, de algunos casos clasificados como “otros” no se obtuvo más información. Además, en este mismo estudio hubo 4 pacientes con un engrosamiento ≥ 4 mm en los que no se hizo biopsia porque los pacientes rechazaron su realización y en otros 8 pacientes no se llevó a cabo ni biopsia ni ECO transvaginal, por lo que hubo 12 pacientes en los que el resultado en cuanto a la seguridad endometrial es dudoso.

Por lo tanto, la seguridad endometrial a largo plazo es desconocida y es por esto que fue incluida como riesgo potencial en el plan de gestión de riesgos.

Tabla 2. Estudio 3307

Grupos de tratamiento	n	Número de pacientes con hiperplasia	Incidencia de hiperplasia mes 12 (%)	LS IC95%
EC 0,45 mg/ BZA 20 mg	335	1	0,30	1,65
EC 0,625 mg/ BZA 20 mg	368	1	0,27	1,50
BZA 20 mg	169	0	0,00	2,16
EC 0,45 mg/ MDP 1,5 mg	149	0	0,00	1,33
Placebo	354	1	0,28	1,56

Eventos tromboembólicos venosos

Se incluyeron cualquier trombosis venosa profunda periférica, tromboembolismo pulmonar o cualquier otra trombosis venosa grave.

Se produjeron 6 eventos en 4.868 pacientes que recibieron EC/BZA. Esto resultó en una incidencia de 0,69 por 1.000 mujeres / año (IC 95% 0,00; 1,49), con un RR con respecto a placebo de 0,48 (IC 95% 0,13; 1,77). También está descrito un aumento del riesgo con estrógenos y con BZA como monoterapia así como con la combinación de estrógenos/progestágenos.

En los ensayos no se ha mostrado un aumento de riesgo tromboembólico respecto a placebo, pero la duración de la terapia es de 2 años y únicamente 850 mujeres recibieron la dosis autorizada.

En el ensayo de tratamiento de la osteoporosis con bazedoxifeno (promedio de edad = 66,5 años), el índice de TEV por 1.000 mujeres-años durante el periodo de estudio de 3 años fue de 2,86 en el grupo con BZA (20 mg) y de 1,76 en el grupo con placebo, y durante el periodo de estudio de 5 años fue de 2,34 en el grupo con BZA (20 mg) y de 1,56 en el grupo con placebo. Tras 7 años, el índice de TEV por 1.000 mujeres-años fue de 2,06 en el grupo con bazedoxifeno 20 mg y de 1,36 en el grupo con placebo (3).

El tromboembolismo se ha identificado como riesgo importante en el plan de gestión de riesgos.

Eventos cardíacos y cardiovasculares

Basándose en el número de mujeres expuestas, la duración del tratamiento y la ausencia de datos en mujeres de edad avanzada no es posible llegar a una conclusión respecto al riesgo de eventos cardíacos, cardiovasculares ni cerebrovasculares en mujeres tratadas con EC 0,45 mg/BZA 20 mg con respecto a placebo o a la combinación de EC 0,45 mg/MDP 1,5 mg. Estas patologías se han incluido como riesgo potencial importante en el plan de gestión de riesgos.

Otros

En el estudio 303 no se observaron diferencias en la aparición de dolor mamario/tensión mamaria entre los brazos de tratamiento. En el estudio 3307 la incidencia de mujeres con dolor mamario/tensión mamaria fue similar en los grupos que recibieron EC 0,45 mg/BZA 20 mg o placebo, y fue significativamente superior en las que recibieron EC 0,45 mg/MDP 1,5 mg.

Efectos adversos graves

No hubo diferencias significativas en cuanto a la incidencia de efectos adversos graves en los grupos que recibieron EC/BZA 20 mg o placebo. En términos absolutos hubo un mayor número de algunos efectos adversos graves en el grupo de tratamiento activo con respecto a placebo. Éstos fueron enfermedad coronaria arterial, dolor

torácico, colecistitis y coledocitis, biopsia de endometrio alterada e hiperplasia endometrial, ictus y AIT, trombosis venosa profunda. No obstante, hay que tener en cuenta que la exposición puede haber sido insuficiente tanto en población estudiada como en tiempo de seguimiento para detectar este tipo de efectos.

Seguridad en poblaciones especiales

Los datos en mujeres mayores de 65 años son escasos. No se ha estudiado el uso de EC/BZA en pacientes mayores de 75 años, insuficiencia hepática o renal, ni en menopausia prematura.

DISCUSIÓN

La instauración de TH tiene como objetivo el alivio de los síntomas vasomotores y de otros asociados a la menopausia (12). El tratamiento de elección de la atrofia vulvovaginal es el tratamiento tópico con estrógenos a bajas dosis.

En el abordaje terapéutico de los síntomas asociados a la menopausia se ha de empezar con una evaluación individualizada. La decisión de iniciar TH se debe basar en la intensidad de los síntomas, la edad, tiempo desde el comienzo de la menopausia, el riesgo de osteoporosis, de enfermedad coronaria, de cáncer de mama y endometrio, y el de tromboembolismo. También se deberá tener en cuenta si la mujer tiene útero (se asociarán progestágenos) o por el contrario está hysterectomizada (se utilizarán estrógenos en monoterapia). En cuanto a la edad, subestudios del estudio WHI determinaron que el beneficio de la TH supera los riesgos en aquellas mujeres menores de 60 años y con un tiempo de evolución de la menopausia inferior a 10 años. Los sofocos han de ser moderados o graves y se tendrá en cuenta la influencia de éstos en la calidad de vida de la paciente para asumir los riesgos del tratamiento. A su vez se ha de hacer una evaluación del riesgo basal del resto de condiciones con el fin de decidir si el beneficio supera el riesgo. En cualquier caso siempre se ha de prescribir la menor dosis efectiva y durante el menor tiempo posible, haciendo evaluaciones periódicas de la mujer. (12,13).

Para poder posicionar EC 0,45 mg/BZA 20 mg en relación a otras TH disponibles, nos basamos en los resultados principalmente de un estudio (305-SMART 2) considerado como el pivotal para la indicación de tratamiento de los síntomas vasomotores. La eficacia de EC 0,45 mg/BZA 20 mg para el tratamiento de los síntomas vasomotores fue evaluada frente a placebo en dicho estudio mostrándose la superioridad frente a éste.

La atrofia vaginal fue evaluada en el estudio 306 demostrándose la superioridad vs. placebo en el aumento de células vaginales superficiales y disminución de células parabasales, si bien no se alcanzó la significación estadística en los cambios de pH y en el alivio del síntoma más molesto con la dosis de EC 0,45 mg/BZA 20 mg. Por otro lado, hay que tener en cuenta que el tratamiento de elección de la atrofia vaginal se hace con estrógenos tópicos, y no hay datos comparativos de EC 0,45 mg/BZA 20 mg frente a éstos.

En los estudios 303 y 3307 se constató un aumento significativo del grosor endometrial con respecto a placebo (0,17 mm vs. 0,09 mm en el estudio 3307), con todas las dudas expuestas en la sección de seguridad.

En España hay diversas combinaciones de estrógenos con progestágenos autorizados para el tratamiento de los síntomas asociados a la menopausia. Así las combinaciones autorizadas son de administración oral son: EC/MDP, estradiol hemihidrato/norestisterona, estradiol valerato/acetato de ciproterona, estradiol valerato/dienogest, estradiol valerato/norgestrel; o en parches como estradiol hemihidrato/noretisterona.

La eficacia de la terapia hormonal para los síntomas vasomotores ha quedado demostrada para cada una de las combinaciones, siendo muy similar entre ellas. En una revisión se constató una diferencia significativa en la reducción de la frecuencia de los sofocos semanales en comparación con placebo de un -17,92 (IC95% -22,86; -12,99) (14). Esto supuso una reducción de la frecuencia de los sofocos de un 75% (IC95% 64,3; 82,3) vs. placebo que consiguió un 57,7% (IC 95% 45,1; 67,7). La gravedad de los sofocos también se redujo con respecto a placebo con un OR 0,13 (IC95% 0,07; 0,23). En el caso de EC 0,45 mg/BZA 20 mg se demostró una reducción del número de los sofocos de un 74% (reducción de 7-8 sofocos/día) con respecto al basal, frente a una reducción de un 51% en el grupo placebo (reducción de 5 sofocos/día) tras 12 semanas de tratamiento. (8,15).

Considerando que la eficacia de los tratamientos de TH que incluyen estrógenos/progestágeno es similar para todas las combinaciones autorizadas hasta el momento, el posicionamiento se ha de realizar teniendo en cuenta la seguridad y las posibles diferencias entre las combinaciones disponibles hasta ahora y EC 0,45 mg/BZA 20 mg.

En el caso de EC 0,45 mg/BZA 20 mg la seguridad a largo plazo no está establecida dado que los estudios realizados hasta la fecha tienen una duración limitada que no permiten identificar riesgos asociados al uso prolongado de la combinación ni en mayores de 65 años.

Ambos principios activos por separado producen tromboembolismo venoso. En los ensayos no se ha mostrado un aumento de riesgo tromboembólico respecto a placebo, pero la duración de los mismos es solo de 2 años y únicamente 850 mujeres recibieron la dosis autorizada (16). En el caso de la combinación estrógenos/progestágenos el riesgo se ha constatado en diferentes estudios, así en el estudio WHI se estimó que el riesgo de TEV era el doble con respecto a placebo con un HR 2,06 (IC 95% 1,6-2,7) siendo similar para el TEV como para el TEP (17).

Con respecto a la enfermedad coronaria (infarto de miocardio no mortal o muerte por enfermedad coronaria), en el análisis inicial del estudio WHI se constató un HR para la combinación EC/MDP de 1,24 (IC 95% 1,0-1,5) (17).

En el caso del ictus el efecto de la TH es controvertido. En el estudio WHI se estableció un HR de 1,31 (IC 95% 1,02-1,68) con EC/MDP vs. placebo. El riesgo fue para el ictus isquémico no para el hemorrágico (17).

En cuanto al riesgo de cáncer de mama, el estudio WHI estableció un aumento del riesgo con TH combinada con un HR de 1,24 (IC 95% 1,01-1,54) tras un seguimiento de más de cinco años. A su vez se constató que el uso prolongado de TH, durante cinco años o más, se relacionaba con un aumento del riesgo (18).

Se ha constatado en diversos estudios (WHI, PEPI) (19,20) que la combinación de estrógenos con progestágenos reduce el riesgo de desarrollar cáncer de endometrio. En el caso que nos ocupa, debido a algunos casos de hiperplasia endometrial observados, la seguridad endometrial a largo plazo ha sido incluida como riesgo potencial en el plan de gestión de riesgos debido a que los datos disponibles son a corto plazo.

En el caso del cáncer de ovario el estudio WHI constató un aumento no significativo del riesgo con un HR de 1,6 (IC 95% 0,8-3,2) para la TH combinada. Entre las pacientes tratadas con la combinación EC/BZA, hubo 2 casos/4868. No se observó un aumento del volumen ovárico. Si bien es cierto que debido a la baja incidencia del riesgo de cáncer de ovario las guías de tratamiento con TH no consideran éste como una limitación a la hora de prescribir TH, salvo en casos con riesgo basal alto.

En resumen, los efectos de clase de los estrógenos conjugados y de los SERM incluyen tromboembolismo venoso, eventos cardiovasculares, eventos cerebrovasculares y cáncer. Considerando el número de mujeres expuestas a EC 0,45 mg/BZA 20 mg, la falta de datos en mujeres de edad avanzada y la duración de los ensayos, los datos de seguridad disponibles no permiten evaluar si la incidencia de estos efectos adversos aumentará o no con la combinación de EC 0,45 mg/BZA 20 mg respecto a placebo y respecto a los datos de EC/MDP.

Posibles beneficios de EC/BZA en comparación con los progestágenos podrían ser la amenorrea que se consigue con la combinación, si bien este beneficio no supera la incertidumbre en el riesgo del desarrollo de cáncer de endometrio a largo plazo. Se observó en el estudio 3307 una menor tensión mamaria en las mujeres que recibieron EC/BZA vs. EC/MDP, pero igualmente este beneficio parece escaso comparado con la incertidumbre en el perfil de seguridad de EC/BZA. Asimismo se observó un menor aumento de la densidad mamaria medida en las mamografías, pero dicho parámetro no se considera una variable surrogada válida para establecer el riesgo de cáncer de mama.

Los riesgos conocidos de EC y de BZA como monoterapia incluyen TEV, ictus, infarto de miocardio, cáncer de endometrio y cáncer de ovario en el caso de EC y TEV, eventos cardiovasculares e ictus en el de BZA (21,22). Es esperable que estos riesgos también se produzcan con la combinación, pero como ya se ha comentado previamente con los datos disponibles hasta el momento no se puede llegar a concluir el riesgo actual de desarrollar diferentes patologías con la combinación de EC/BZA.

Teniendo en cuenta la eficacia en el tratamiento de los síntomas vasomotores de la combinación de EC/BZA, las incertidumbres en cuanto a la seguridad junto con los potenciales riesgos descritos hacen que esta combinación quede relegada para aquellas mujeres no hysterectomizadas con indicación para TH para las que no resulte apropiado el tratamiento con progestágenos debido a intolerancia como consecuencia de posibles efectos adversos (tales como mastodinia o tensión mamaria, edema abdominal y/o retención de líquidos, fatiga o cefalea).

CONCLUSIÓN

EC 0,45/BZA 20 mg ha demostrado ser superior a placebo en el tratamiento de los síntomas vasomotores en mujeres <65 años, disminuyendo tanto el número medio de sofocos moderados-graves (-7,63 para EC/BZA vs. -4,92 para placebo; con unos valores basales de 10 sofocos/día) como la puntuación de la gravedad (-0,87 para EC/BZA vs. -0,26 para placebo, con un nivel basal de puntuación de gravedad de 2,3). En los estudios 303 y 3307, se mostró un aumento significativo del grosor endometrial con respecto a placebo tanto en los brazos que recibieron EC/BZA como en el grupo de EC/MDP, con las dudas expuestas en la sección de seguridad (4). También se observaron casos aislados de hiperplasia endometrial. La seguridad endometrial a largo plazo es desconocida y es por esto que ha sido incluida como riesgo potencial en el plan de gestión de riesgos.

Los riesgos ya conocidos de EC y de BZA se relacionan principalmente con tromboembolismo venoso, eventos cardiovasculares y cerebrovasculares y riesgo de neoplasias, sin que se haya podido establecer la seguridad a largo plazo de la combinación EC/BZA en estos efectos adversos de especial interés (4).

Respecto a la atrofia vulvo-vaginal, los estrógenos tópicos a bajas dosis son el tratamiento de elección y no se dispone de datos comparativos de EC/BZA frente a éstos.

Por todo ello, EC/BZA puede considerarse como una opción terapéutica para el tratamiento de los síntomas vasomotores en mujeres postmenopáusicas no hysterectomizadas para las que no resulte apropiada la terapia con EC/progestágenos debido a intolerancia por efectos adversos a los progestágenos. No obstante, antes de iniciar el tratamiento con EC/BZA habrá que sopesar las incertidumbres de seguridad frente a la necesidad de tratamiento de los síntomas asociados a la deficiencia de estrógenos.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

Tras realizar el análisis de costes de las diferentes alternativas para el tratamiento de los síntomas vasomotores en mujeres no hysterectomizadas, el coste de la combinación de EC/BZA es superior a la terapia EC/progestágenos (tratamiento de elección) por lo que no se modifican las conclusiones.

REFERENCIAS

1. Casper, R.F. Clinical manifestations and diagnosis of menopause. [Consulta: 21 Febrero 2017]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-menopause?source=search_result&search=Clinical%20manifestations%20and%20diagnosis%20of%20menopause&selectedTitle=1~150.
2. R. J. Baber, N. Panay & A. Fenton the IMS Writing Group (2016) 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy, *Climacteric*, 19:2, 109-150.
3. Ficha técnica Duavive®. [Consulta: Febrero 2017]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR-Product_Information/human/002314/WC500181566.pdf.
4. EPAR Duavive®. [Consulta: Febrero 2017]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR-Public_assessment_report/human/002314/WC500181564.pdf.
5. Pickar JH, Yeh IT, Bachmann G, et al. Endometrial effects of a tissue selective estrogen complex containing bazedoxifene/conjugated estrogens as a menopausal therapy. *Fertil Steril*. 2009 Sep;92(3):1018-24.
6. Archer DF, Lewis V, Carr BR, et al. Bazedoxifene/conjugated estrogens (BZA/CE): incidence of uterine bleeding in postmenopausal women. *Fertil Steril*. 2009 Sep;92(3):1039-44.
7. Lindsay R, Gallagher JC, Kagan R, et al. Efficacy of tissue-selective estrogen complex of bazedoxifene/conjugated estrogens for osteoporosis prevention in at-risk postmenopausal women. *Fertil Steril*. 2009 Sep;92(3):1045-52.
8. Pinkerton JV, Utian WH, Constantine GD Relief of vasomotor symptoms with the tissue-selective estrogen complex containing bazedoxifene/conjugated estrogens: a randomized, controlled trial. *Menopause*. 2009 Nov-Dec;16(6):1116-24.
9. Kagan R, Williams RS, Pan K, et al. A randomized, placebo- and active-controlled trial of bazedoxifene/conjugated estrogens for treatment of moderate to severe vulvar/vaginal atrophy in postmenopausal women. *Menopause*. 2010 Mar;17(2):281-9.
10. Pinkerton JV, Harvey JA, Lindsay R, et al. Effects of bazedoxifene/conjugated estrogens on the endometrium and bone: a randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 Feb;99(2):E189-98.
11. Bazedoxifene for HRT? *Drug Ther Bull*. 2017 Apr;55(4):42-44.



12. Cynthia A. Stuenkel, Susan R. Davis, et al. Treatment of symptoms of the menopause J Clin Endocrinol Metab 2015 Nov 100: 3975-4011.
13. Kalantaridou SN, Davis SR, Calis KA. Pharmacotherapy: A pathophysiologic approach. Chapter 85: Hormone Therapy in women. 7ª edición, 2008.
14. Marjoribanks J, Farquhar C, Roberts H, et al. Long-term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 1. Art. No.: CD004143.
15. Mirkin S, Komm B, Pickar JH. Conjugated estrogen/bazedoxifene tablets for the treatment of moderate-to-severe vasomotor symptoms associated with menopause. Womens Health (Lond). 2014 Mar;10(2):135-46.
16. Estrogènes équins + bazedoxifène (DUAVIVE®) et menopause. Des risques insuffisamment évalués. Rev Prescrire 2017;37(401):167-9.
17. Martin KA, Rosenson RS. Menopausal hormone therapy and cardiovascular risk. [Consulta: 21 Febrero 2017]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/menopausal-hormone-therapy-and-cardiovascular-risk?source=search_result&search=menopausal%20hormone%20therapy%20and%20cardiovascular%20risk&selectedTitle=1~150.
18. Chen WY. Menopausal hormone therapy and the risk of breast cancer. [Consulta: 21 Febrero 2017]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/menopausal-hormone-therapy-and-the-risk-of-breast-cancer?source=search_result&search=TH%20y%20cancer%20de%20mama&selectedTitle=1~150.
19. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, Stefanick ML, et al. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative Randomized Trial. JAMA. 2003 Jun 25;289(24):3243-53.
20. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. The Writing Group for the PEPI Trial. JAMA. 1995 Jan 18;273(3):199-208.
21. Ficha técnica Equín®. [Consulta: Febrero 2017]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/34239/FichaTecnica_34239.html.
22. Ficha técnica Conbriza®. [Consulta: Febrero 2017]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000913/WC500033577.pdf.

GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Comité de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Atención Primaria de Euskadi

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Farmacéuticos de Atención Primaria, la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria, la Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria y la Asociación Española para el Estudio de la Menopausia han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GCPT.