

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Informe de Posicionamiento Terapéutico de Ospemifeno (Senshio®) en el tratamiento de la atrofia vulvovaginal en mujeres postmenopáusicas con síntomas moderados a graves

IPT, 65/2019. V1

Fecha de publicación: 3 de diciembre de 2019[†]

La menopausia (natural o iatrogénica) se define como el final de la menstruación, reflejo de la depleción completa o casi completa de la reserva folicular ovárica, resultando en hipoestrogenemia y aumento de los niveles de FSH. Es un proceso fisiológico que se produce a la edad media de 51 años, pudiéndose confirmar cuando la mujer lleva 12 meses de amenorrea sin que haya una causa patológica o fisiológica que lo explique. Tras los 12 meses de amenorrea comienza el periodo de postmenopausia, que incluye un periodo temprano de 4-6 años de duración y uno tardío que se corresponde con el resto de la vida. La transición hasta la menopausia, conocida como perimenopausia, ocurre unos cuatro años antes de la menopausia y se caracteriza por cambios endocrinológicos, ciclos irregulares, y síntomas como por ejemplo sofocos (1,2,3).

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 pueden estar presentes otros como las alteraciones del sueño, ánimo depresivo y atrofia vaginal, si bien ésta es más marcada en el período tardío. Síntomas como dolor articular, pérdida de memoria, disfunción sexual, mastalgia o migrañas no se han asociado de forma clara con la menopausia (1,2,3).

La atrofia vulvovaginal (AVV) ocurre aproximadamente en el 40%-50% de las mujeres postmenopáusicas (4,5). Se manifiesta con sequedad, prurito, sensación de ardor o irritación, sangrado y dispareunia. Todo esto como consecuencia del adelgazamiento del epitelio y del aumento del pH vaginal. En la AVV y como consecuencia de la deficiencia estrogénica, aparecerá pH vaginal ≥ 5 , índice de maduración en examen citológico vaginal (% de células parabasales, intermedias y superficiales) con predominio de células parabasales y descenso de las superficiales (6). También pueden aparecer alteraciones del tracto urinario (frecuencia urinaria, disuria e infecciones urinarias). Su diagnóstico es básicamente clínico, basado en la anamnesis y en el examen físico. Las pruebas complementarias (laboratorio e imagen) no son generalmente necesarias y por lo tanto su utilidad será en caso de duda diagnóstica. (6).

El tratamiento de la AVV depende de la gravedad de los síntomas y de las preferencias y expectativas de las mujeres. Éste se debe iniciar en mujeres en las que la AVV genere impacto negativo en la calidad de vida. Para los síntomas leves-moderados relacionados con la sequedad o dispareunia se emplea como primera línea de tratamiento la terapia vaginal no hormonal, es decir,

lubricantes e hidratantes. La terapia hormonal se debe reservar para situaciones en las que la sintomatología no se resuelve con éstos.

La terapia hormonal se basa en estrógenos. Éstos se pueden administrar de forma sistémica o de forma local, vía vaginal. El tratamiento local vaginal con estrógenos a dosis bajas (≤ 50 microgramos de estradiol, estriol, promestrieno) parece más efectivo en el tratamiento de la AVV que la terapia sistémica, además de limitar el riesgo que presenta esta última por la baja absorción. Se buscará un efecto sistémico (oral, transdérmico o vaginal a dosis altas, es decir >50 microgramos de estradiol o $>0,3$ mg de estrógenos conjugados), en los casos en los que además de los síntomas relacionados con la AVV, exista otra sintomatología (síntomas vasomotores) (7).

Además, para el tratamiento de la AVV moderada a grave en mujeres postmenopáusicas también se dispone de prasterona (dihidroepiandrosterona), de administración vaginal diaria. Se trata de un esteroide precursor inactivo por sí mismo y que se convierte en estrógenos y andrógenos (8).

Otras estrategias no farmacológicas consisten en el empleo de láser, aunque los datos de eficacia y seguridad se consideran insuficientes (7).

OSPEMIFENO (SENSHIO®) (9)

Senshio® (ospemifeno) está autorizado para el tratamiento de la AVV sintomática de moderada a grave en mujeres postmenopáusicas que no cumplan los requisitos para recibir un tratamiento vaginal con estrógenos locales.

La dosis recomendada es de un comprimido de 60 mg vía oral una vez al día, administrado con alimentos.

Se encuentra comercializado en forma de comprimidos orales de 60 mg.

Farmacología (9)

Senshio® contiene ospemifeno (OSP), modulador selectivo de receptores estrogénicos (SERM). Las acciones biológicas del ospemifeno están mediadas por la unión de éste y de su metabolito principal a los receptores estrogénicos. La contribución relativa del metabolito al efecto farmacológico se estima en aproximadamente un 40%.

A nivel de la mucosa vaginal produce un efecto similar al de los estrógenos, aumentando la maduración celular y la mucificación del epitelio vaginal.

Eficacia (9-15)

La eficacia se basó principalmente en 2 estudios pivotaes en fase III aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo de 12 semanas de duración, estudio 15-50310 y estudio 15-50821. Además, como soporte se llevó a cabo el estudio 15-50718 de 52 semanas de duración que aporta datos de seguridad y eficacia a largo plazo.

Los tres estudios incluyeron mujeres postmenopáusicas de entre 40-80 años, con AVV leve-moderada medida según escala de 4 puntos (0, ningún síntoma; 1, leve; 2, moderado; 3, grave). Además debían presentar un índice de maduración ≤ 5 de células superficiales y pH > 5 . Los criterios de exclusión contemplaron índice de masa corporal (IMC) ≥ 37 kg/m², presencia de alteraciones ginecológicas distintas de la AV, sangrado vaginal o uterino de origen desconocido, hipertensión no controlada y uso de fármacos con actividad estrogénica o antiestrogénica. Además se excluyeron a las mujeres con examen de mama o resultados anormales en mamografía, sospecha de cáncer de mama o antecedentes de cáncer de cualquier tipo en los 10 años previos. Tampoco se incluyeron mujeres con antecedentes de enfermedad tromboembólica o con anomalía endometrial.

[†] Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 2 de julio de 2019.

Estudios pivotales

El objetivo principal en ambos estudios pivotales fue evaluar la eficacia y seguridad de OSP en el tratamiento de la AVV, para lo cual se utilizó una co-variable primaria que se evaluó tras 12 semanas de tratamiento, en relación al dato basal y que incluyó:

- Cambio en el pH vaginal.
- Cambio en el porcentaje de células parabasales.
- Cambio en el porcentaje de células superficiales.

-Cambio en la sintomatología relacionada con la AVV considerada más molesta (sequedad vaginal o dispareunia), medida en una escala de 4 puntos (0-3, puntuación de menor a mayor gravedad).

Como variables secundarias se utilizaron esas mismas variables medidas tras 4 semanas de tratamiento, en relación al dato basal. Además se incluyó una variable de respondedoras medida tras 12 semanas de tratamiento y definida como un incremento ≥ 10 puntos en el valor de maduración, un descenso del pH vaginal $\geq 0,5$ y una mejora en relación a los síntomas más molestos ≥ 1 punto, en relación a los datos basales. En el análisis estadístico se consideró la población ITT como análisis primario.

En todos los ensayos se permitió el uso de lubricantes tópicos a demanda.

- Estudio 15-50310 (11)

El estudio incluyó 826 mujeres que fueron aleatorizadas a recibir placebo (n=268), OSP 30 mg (n=282) u OSP 60 mg (n=276). En los tres grupos de tratamiento la edad media de las mujeres incluidas fue de entre 58 y 59 años, siendo el 90% de ellas de raza blanca. Más de la mitad (54-55%) estaban hysterectomizadas. El 46% y el 39% de las participantes comunicó al inicio del estudio dispareunia y sequedad vaginal, respectivamente, como síntoma más molesto.

Con la dosis de 30 mg (dosis no comercializada) no se observaron diferencias significativas respecto a placebo en la dispareunia.

Los resultados de eficacia se muestran en la tabla 1.

- Estudio 15-50821 (12,13,14)

El estudio incluyó 919 mujeres que fueron aleatorizadas a recibir placebo (n=456) u OSP 60 mg (n=463). La media de edad de las mujeres incluidas fue 58,6 años \pm (6,47) siendo la mayoría de raza blanca. El 53,1% de las participantes presentaron útero intacto. Se estratificaron según su síntoma más molesto, dispareunia (n=605) sequedad vaginal (n=314).

Los resultados de eficacia se muestran en la tabla 2.

Tabla 1. Resultados de eficacia estudio 15-50310

Variables primarias	Placebo N=268	OSP 60 mg/día N=276
Cambio en pH vaginal* Media (\pm DE)	-0,096 (0,836)	-1,01 (1,05) p<0,001
Cambio en % células parabasales* Media (\pm DE)	3,98 (35,21)	-30,1 (37,9) p<0,001
Cambio en % células superficiales* Media (\pm DE)	2,18 (8,39)	10,8 (15,7) p<0,001
Cambio en sintomatología más molesta*		
Sequedad vaginal Media (\pm DE)	-0,84 (0,996)	-1,26 (1,025) p=0,021
Dispareunia Media (\pm DE)	-0,89 (1,115)	-1,19 (1,292) p=0,023
Variables secundarias		
Cambio en pH vaginal#	-0,18	-0,89 p<0,001
Cambio en % células parabasales#	2,75	-25,1 p<0,001
Cambio en % células superficiales#	1,29	9,66 p<0,001
Cambio en sintomatología más molesta*		
Sequedad vaginal	-0,80	-1,03 p=0,203
Dispareunia	-0,99	-1,09 p=0,394
% Respondedores*	3,4%	33,7% p<0,001

* Tras 12 semanas de tratamiento en relación al dato basal.

Tras 4 semanas de tratamiento en relación al dato basal.

Cambio en la sintomatología más molesta: escala de 4 puntos (0-3: 0, no hay síntomas; 1, leve; 2, moderado y 3 grave).

Estudio de soporte

- Estudio 15-50718 (15)

Estudio randomizado, doble ciego, controlado con placebo y de 52 semanas de duración. Incluyó 426 mujeres, de las cuales 363 recibieron OSP 60 mg/día y 63 recibieron placebo.

La edad media de las mujeres incluidas fue de entre 62 años, siendo más del 99% de ellas de raza blanca. Todas ellas presentaron útero intacto.

Los resultados de eficacia tras 12 semanas mostraron una reducción estadísticamente significativa en la diferencia del pH vaginal (-1,00 [IC95% -1,20;-0,81]), diferencia en el % de células parabasales (-40,00 [IC95% -55,0;-30,0]) y la diferencia en el % de células superficiales (5 [IC95% 5,0;7,0]) entre ambos grupos de tratamiento. La eficacia medida tras 52 semanas mantuvo diferencias estadísticas entre estas mismas variables y ambos grupos de tratamiento. No se incluyó como variable el cambio en la sintomatología más molesta relacionada con AVV.

Tabla 2. Resultados de eficacia estudio 15-50821

Variables primarias	Grupo sequedad vaginal		Grupo dispareunia	
	Placebo N=154	OSP 60 mg/día N=160	Placebo N=302	OSP 60 mg/día N=303
Cambio en pH vaginal* Media (±DE)	-0,25 (0,068)	-0,95 (0,067) p<0,0001	-0,07 (0,050)	-0,94 (0,050) p<0,0001
Cambio en % células parabasales* Media (±DE)	-3,9 (2,18)	-31,7 (2,11) p<0,0001	-0,4 (1,57)	-40,3 (1,56) p<0,0001
Cambio en % células superficiales* Media (min,max)	0,0 (-11;57)	7,0 (-4;65) p<0,0001	0,0 (-5;85)	7,0 (-6;79) p<0,0001
Cambio en sintomatología más molesta*				
-3	9,1%	14,4%	15,6%	22,1%
-2	25,3%	31,9%	23,2%	30,7%
-1	33,8%	24,4%	25,2%	27,1%
0	28,6%	27,5%	33,8%	18,2%
1	3,2%	1,9%	2,3%	2,0%
		p=0,0803		p=0,0001
Variables secundarias	Placebo N=154	OSP 60 mg/día N=160	Placebo N=302	OSP 60 mg/día N=303
Cambio en pH vaginal# Media (±DE)	-0,23 (0,064)	-0,86 (0,064) p<0,0001	-0,19 (0,049)	-0,84 (0,048) p<0,0001
Cambio en % células parabasales# Media (±DE)	-2,8 (2,18)	-31,2 (2,15) p<0,0001	-0,8 (1,59)	-37,8 (1,54) p<0,0001
Cambio en % células superficiales# Media (SD)	3,6 (1,07)	12,7 (1,05) p<0,0001	1,9 (0,69)	13,0 (0,67) p<0,0001
Cambio en sintomatología más molesta#				
-3	5,9%	7,1%	11,8%	13,2%
-2	16,4%	20,1%	22,3%	24,4%
-1	37,5%	43,5%	29,3%	32,9%
0	39,5%	26,0%	33,1%	26,4%
1	0,7%	3,2%	3,5%	3,1%
		p=0,1886		p=0,1698
% Respondedores*	Placebo 5,5% (25/456)		OSP 60 mg/día 39,7% (184/463)	

* Tras 12 semanas de tratamiento en relación al dato basal.

Tras 4 semanas de tratamiento en relación al dato basal.

NA: no aplica

Cambio en la sintomatología más molesta: escala de 4 puntos (0-3: 0, no hay síntomas; 1, leve; 2, moderado y 3 grave).

Seguridad (9,10)

Los estudios en fase 2 y 3 incluyeron 1.583 mujeres con síntomas de AVV así como 309 mujeres postmenopáusicas con o sin síntomas vasomotores. Considerando únicamente los estudios fase 2/3 doble ciego y controlados con placebo un total de 1.242 mujeres recibieron 60 mg/día de OSP con una media de duración de la exposición de 86 días (1-395 días). De éstas, 384 mujeres estuvieron expuestas al menos 24 semanas, 353 al menos 48 semanas y sólo 191 mujeres (más otras 69 pacientes correspondientes al estudio de extensión doble ciego 15-50310x, pero del cual no se dispone de datos de seguridad evaluados) estuvieron expuestas al menos 52 semanas.

En los estudios fase 2/3, doble ciego y controlados frente a placebo el 65,9% (1118/1696) de las mujeres que recibieron OSP y el 54,1% (518/958) de las mujeres incluidas en el grupo placebo experimentaron algún evento adverso. Los más frecuentes fueron sofocos (7,5% en grupo OSP y 2,6% en placebo), secreción vaginal (3,7% en grupo OSP y 0,3% en placebo) y cefalea (3,1% en grupo OSP y 2,4% en placebo). También fueron reacciones adversas frecuentes la candidiasis vulvovaginal y las infecciones micóticas.

Eventos adversos de especial interés

➤ Engrosamiento endometrial

El engrosamiento endometrial se evaluó mediante ecografía transvaginal de forma basal, durante y al final del estudio.

Tras 12 meses de tratamiento el aumento medio del engrosamiento endometrial en relación al dato basal en el grupo OSP fue de 0,800±1,689 mm mientras que este cambio fue mínimo en el grupo placebo (0,069±1,229 mm). Ya se observaron diferencias en el engrosamiento endometrial tras 12 semanas de tratamiento (0,474±1,429 mm en OSP vs 0,040±1,150 mm en placebo), tras 6 meses de tratamiento (0,568±1,643 mm en OSP vs 0,045±1,263 mm en placebo).

➤ Histología endometrial

Las biopsias endometriales se llevaron a cabo de forma basal, a las 12 semanas y a los 12 meses cuando se encontraron hallazgos de engrosamiento ≥4 mm o síntomas de sangrado vaginal, con el fin de evaluar la incidencia de hiperplasia y carcinoma endometrial.

Se llevaron a cabo 317 biopsias, de las cuales sólo 1 presentó hiperplasia simple sin atipia, tras 12 meses y en el grupo OSP 60 mg/día (aproximadamente 3 meses después de la última dosis de fármaco recibida). Representa una incidencia de 0,3% con un límite superior <2% tras un año de tratamiento. Por lo tanto pone de manifiesto que no existe un riesgo aumentado de hiperplasia endometrial. No hubo casos de carcinoma endometrial.

➤ Manchado y sangrado vaginal

La incidencia en los estudios en fase 2/3 se consideró baja similar entre los grupos OSP y placebo, comunicándose 22 casos de sangrado vaginal en mujeres con útero intacto: 1,5% (17 mujeres) en OSP y 0,9% (5 mujeres) en grupo placebo.

➤ Pólipos uterinos

El 0,4% de las mujeres que recibieron OSP en los estudios en fase 2/3 (5/1.140) y el 0,2% de las que recibieron placebo (1/570) desarrollaron pólipos uterinos.

➤ Seguridad mamaria

Se comunicaron dos casos de carcinoma de mama en el grupo placebo con datos de exposición de aproximadamente 300 mujeres-año. No hubo ningún caso de carcinoma de mama en el grupo que recibió OSP 60 mg/día en 805 mujeres-año. Es importante destacar que en los estudios en fase 2/3, la duración de la exposición a OSP fue demasiado corta y el número de pacientes tratadas demasiado limitado, en relación al tiempo necesario para la aparición del carcinoma de mama.

➤ Eventos adversos vasomotores

El 11,2% (178) y el 5,0% (43) de las mujeres que recibieron OSP y placebo respectivamente, comunicaron eventos adversos vasomotores. El 1,3% (19) de las que recibieron OSP discontinuaron el tratamiento por estos eventos vasomotores, frente al 0,3% (3) en el grupo placebo.

Entre las mujeres que recibieron OSP 60 mg/día, los sofocos fueron los eventos de este tipo más frecuentes (8,5%) y de mayor gravedad en relación al placebo (3,3%). La incidencia de hiperhidrosis fue baja y solo ligeramente superior en los grupos OSP que en placebo.

➤ Seguridad cervical

La mayoría de las mujeres incluidas en los estudios fase 2/3, tanto en los grupos que recibieron OSP como en los que recibieron placebo (96,8% y 95,5%, respectivamente) continuaron teniendo resultado negativo de lesión intraepitelial o de malignidad en la prueba de Papanicolau. El 2,2% (9/401) de las pacientes en los grupos OSP y el 2,3% (2/88) de las incluidas en grupo placebo presentaron celularidad atípica escamosa de significado incierto. Ninguna de las incluidas en el grupo OSP tuvo diagnóstico negativo para lesión intraepitelial o malignidad al inicio del estudio. En el grupo OSP el 0,2% (1/401) presentaron celularidad atípica sin poder

excluir lesión intraepitelial escamosa y el 0,2% (1/401) presentaron lesión escamosa intraepitelial de bajo grado.

- Seguridad cardiovascular (tromboembolismo venoso (TEV) y arterial (TEA))

En los estudios en fase 2/3 se comunicaron 5 eventos cardiovasculares en las 1.696 mujeres incluidas en los grupos OSP (0,3%) frente a 1 evento en las 958 mujeres en los grupos placebo (0,1%). De las 5 pacientes tratadas con OSP con evento cardiovascular (2 accidente cerebrovascular, 2 trombosis venosa profunda y 1 hemorragia cerebral), 4 discontinuaron el tratamiento con OSP.

La incidencia de trombosis venosa profunda en el grupo OSP 60 mg/día y placebo fue 3,65/1.000 mujeres-año IC95%(0,44-13,19) y 3,66/1.000 mujeres-año IC95%(0,09-20,41), respectivamente. La incidencia de TEA en el grupo OSP 60 mg/día y placebo fue 1,83/1.000 mujeres-año IC95%(0,05-10,17) y 3,66/1.000 mujeres-año IC95%(0,09-20,41), respectivamente.

Además, ocurrieron 2 eventos cardio-cerebrovasculares con OSP en 2 pacientes en el estudio de extensión abierto no controlado (15-503 12) (1 infarto agudo de miocardio en una mujer con antecedentes de enfermedad cardiovascular e infarto previo y 1 ictus hemorrágico). Adicionalmente 1 episodio isquémico cerebral transitorio ocurrió en una paciente en un estudio en fase 1 de dosis única con OSP 60 mg.

- Prolapso pélvico

En los estudios en fase 2/3 un total de 3 mujeres (2 en OSP 60 mg/día, 0,2%, y 1 en el grupo placebo, 0,1%) comunicaron prolapso pélvico. Ninguno llevó a discontinuar el tratamiento.

- Función sexual

Hubo un 0,2% de eventos adversos relacionados con la función sexual en las pacientes que recibieron OSP 60 mg/día frente al 0,4% en las mujeres que recibieron placebo.

- Fracturas vertebrales y otras fracturas

La proporción de pacientes que experimentaron fracturas vertebrales y otros tipos de fracturas en los estudios en fase 2/3 fue similar entre los grupos OSP (1,1%) y placebo (1,5%). Ningún evento llevó a discontinuación del tratamiento.

Eventos adversos graves

Un 2,3% de las mujeres incluidas en los estudios fase 2/3 (39) comunicaron eventos adversos graves frente al 1,8% (17) en el grupo placebo. Treinta y dos mujeres (2,6%) que recibieron OSP 60 mg/día y experimentaron 41 eventos adversos graves, de los cuales 7 se consideraron relacionados con el fármaco. En el grupo placebo, 17 mujeres (1,8%) presentaron 33 eventos adversos graves, de los cuales 1 se relacionó con el fármaco. Los eventos adversos graves en los grupos OSP fueron accidente cerebrovascular, hiperplasia endometrial, quiste ovárico, trombosis venosa profunda, amnesia y náuseas.

Interacciones

Debido a que ospemifeno y su metabolito activo se metabolizan por las enzimas UGT1A3, UGT2B7, UGT1A1 Y UGT1A8 y CYP2C9, CYP3A4 y CYP2C19, podría interactuar con medicamentos inductores e inhibidores de dichas enzimas como fluconazol, rifampicina, carbamazepina, fenitoína, hierba de San Juan y rifabutina.

DISCUSIÓN

Senshio® contiene ospemifeno, un modulador selectivo de receptores estrogénicos (SERM). Ejerce a nivel de la mucosa vaginal un efecto similar al de los estrógenos, aumentando la maduración celular y la mucificación del epitelio vaginal. Recibió autorización

de comercialización para el tratamiento de la AVV sintomática moderada a grave en mujeres postmenopáusicas que no cumplan requisitos para recibir un tratamiento vaginal con estrógenos locales.

La instauración de THS sistémica tiene como objetivo el alivio de los síntomas vasomotores y de otros asociados a la menopausia (16). En el caso del tratamiento de la AVV el abordaje terapéutico local vaginal presenta una mayor eficacia que el abordaje sistémico (17). A pesar de que los estrógenos vía vaginal alcanzan circulación sistémica, se consigue una menor exposición en relación a la administración oral o transdérmica, lo que evitaría o minimizaría los efectos adversos asociados a éstos (7).

En el caso de la sintomatología relacionada con la AVV, el tratamiento inicial lo constituyen los lubricantes e hidratantes. El tratamiento tópico local con estrógenos a bajas dosis, se emplea cuando la sintomatología de la AVV, principalmente sequedad y dispareunia, no se resuelve con lubricantes e hidratantes. El objetivo del tratamiento es favorecer la restauración del epitelio vaginal, y por lo tanto mejorar los síntomas asociados a la atrofia, incluyendo la dispareunia (7).

Para poder posicionar OSP en relación a otros fármacos disponibles para el tratamiento de la AVV, nos basamos principalmente en los resultados de los dos estudios pivotaes. En éstos, OSP se estudió frente a placebo, en aproximadamente unas 1.750 mujeres, tras 12 semanas de tratamiento. Ambos estudios mostraron diferencias estadísticamente significativas en relación a placebo, en cuanto al aumento de las células superficiales, descenso de las parabasales y del pH vaginal. En relación a la sintomatología más molesta relacionada con la AVV se evaluó en ambos estudios la dispareunia y la sequedad vaginal. En cuanto a la dispareunia, OSP fue superior estadísticamente a placebo en ambos estudios, para la dosis de 60 mg/día, que es finalmente la dosis comercializada. En relación a la sequedad vaginal, el estudio 15-50310 mostró diferencias estadísticas para ambas dosis estudiadas (30 mg/día y 60 mg/día de OSP). Sin embargo estas diferencias no fueron alcanzadas en el estudio 15-50821 para este síntoma.

La relevancia clínica de la mejora en la sintomatología más molesta recogida en los estudios pivotaes, es decir dispareunia y sequedad vaginal, no está clara. Los resultados de dichos estudios se intentaron traducir a resultados de beneficio clínico. En este sentido y utilizando los datos de las variables co-primarias relacionadas con estos síntomas, se clasificaron los resultados obtenidos bajo los conceptos de mejora (reducción en una o más unidades en la escala de 4 puntos), mejora sustancial (reducción de entre dos o tres unidades en dicha escala) o alivio (alcanzar una puntuación en esta escala equivalente a a leve o sin síntomas) (18). Tras 12 semanas de tratamiento una mayor proporción de mujeres alivió la severidad de la dispareunia y de la sequedad vaginal con OSP 60 mg/día en relación al placebo (58% vs 42% en el estudio 15-50310 y 63% vs 47% en el estudio 15-50821, para dispareunia; 66% vs 49% en el estudio 15-50310 y 62% vs 53%, no significativo (p=0,14) en el estudio 15-50821, para sequedad vaginal). Cabe destacar que una proporción no despreciable de mujeres que recibieron placebo, más del 40%, llegaron a aliviar ambos síntomas. Esto puede deberse a que se permitió el uso de lubricantes a demanda en los ensayos clínicos.

No hay disponible ningún estudio de OSP frente a comparador activo, lo cual es una dificultad para establecer su posicionamiento terapéutico. Debido a esto, y aunque es importante tener en cuenta las limitaciones de este tipo de comparaciones, durante el procedimiento de autorización de comercialización, se presentaron los resultados de una comparación indirecta frente a estrógenos vaginales (estradiol 10 microgramos comprimidos vaginales, estril 0,03 mg óvulos y 50 microgramos/g gel vaginal y promestrieno 10 mg cápsulas vaginales). Los datos mostraron una eficacia

comparable entre OSP 60 mg/día y los preparados vaginales de estrógenos (10).

Desde el punto de vista de la seguridad la mayoría de los eventos adversos más frecuentes fueron considerados leves (sofocos, secreción vaginal y cefalea, principalmente), habiendo una mayor incidencia de éstos con OSP que con placebo. De manera global, el perfil de seguridad a largo plazo de OSP es desconocido, considerando la indicación autorizada para la que se espera un uso prolongado y teniendo en cuenta el número limitado de mujeres expuestas durante 52 semanas (191 mujeres, además de otras 69 mujeres del estudio de extensión 15-50310x).

OSP ha recibido autorización de comercialización en situaciones en las que no se puedan recibir estrógenos de acción local. La indicación inicialmente solicitada fue para el tratamiento de la AVV en mujeres postmenopáusicas, independientemente de si éstas eran candidatas a estrógenos o no. Sin embargo, considerando que el tratamiento de elección para la AVV moderada a grave son los estrógenos locales, y debido a las incertidumbres en seguridad de OSP respecto a estos, se restringió la indicación, aprobándose para pacientes que no pudieran recibir estrógenos locales. Esta restricción se realizó en base a criterios clínicos, y no en base a la población estudiada. Debe tenerse en cuenta que OPS y los estrógenos locales comparten gran parte de las contraindicaciones de uso (9,19). En este sentido y en base a la indicación finalmente autorizada, las pacientes con contraindicación a estrógenos locales, como sería por ejemplo el caso de las mujeres que han tenido cáncer de mama, estuvieron poco representadas en los estudios ya que solo se incluyeron 11 mujeres diagnosticadas de cáncer de mama tras más de 10 años antes de la inclusión en los estudios (20). En relación a pacientes no candidatas a estrógenos locales que no se refieran estrictamente a las contraindicaciones establecidas en ficha técnica, se debe considerar que hay factores como la obesidad grave (IMC>30 kg/m²) que son factores de riesgo de TEV.

La seguridad endometrial de OSP a largo plazo es desconocida. No obstante y en base a los resultados de los estudios el riesgo sobre hiperplasia y carcinoma endometrial no parecen suponer un problema de seguridad. El efecto de OSP en ovarios no ha sido estudiado de forma sistemática. Los resultados de los estudios preclínicos muestran que puede existir un efecto estrogénico de OSP sobre el ovario. Dado que los estrógenos parecen estar asociados con el carcinoma de ovario, no se puede descartar que los hallazgos de los estudios en animales pudieran ser relevantes en las pacientes.

En la actualidad, la mayor incertidumbre de seguridad de OSP lo constituye el riesgo de TEV y la posibilidad de TEA. El primero de ellos es un efecto de clase descrito en otros SERMs (bazedoxifeno) (21, 22), cuya incidencia exacta en el caso de OSP no ha podido ser estimada debido al amplio intervalo de confianza descrito a partir de los datos de los estudios y de un meta-análisis recientemente publicado (23). La posibilidad de que además los SERMs aumenten el riesgo de TEA (incluyendo eventos cerebrovasculares) es menos clara. Hasta la fecha no hay evidencia sobre un riesgo aumentado de TEA para otros SERMs comercializados.

Además, se excluyeron de los estudios a mujeres con hipertensión no controlada. Por lo tanto, los datos para establecer la seguridad de la administración de OSP son limitados, teniendo en cuenta la población a la que va destinada el fármaco.

A causa de esta incertidumbre en cuanto a la seguridad, la EMA ha propuesto la realización de un estudio postautorización para analizar el TEV, eventos cerebrovasculares, cáncer de endometrio, aumento de los procedimientos diagnósticos uterinos y seguridad a largo plazo. Los resultados de este estudio estarán disponibles en febrero 2021.

CONCLUSIÓN

OSP ha sido estudiado en pacientes con AVV moderada a grave en dos ensayos clínicos pivotaes frente a placebo, observándose una mejora de los parámetros analíticos de AVV tales como pH vaginal o maduración del epitelio vaginal. Los resultados en relación a síntomas, dispareunia y sequedad vaginal, considerados en dichos estudios como la sintomatología más molesta y que son además el principal motivo de tratamiento de la AVV en mujeres postmenopáusicas, no han resultado estadísticamente significativos en uno de los dos estudios pivotaes.

Desde el punto de vista de la seguridad la mayoría de los eventos adversos más frecuentes fueron considerados leves. OSP puede aumentar la incidencia de sofocos. Las incidencias de eventos cardiovasculares, TEV (efecto de clase descrito para otros fármacos del mismo grupo) e hiperplasia endometrial no fueron superiores a la incidencia esperada, no obstante, la duración de los estudios no permite estimar el riesgo a largo plazo. Debido a esta incertidumbre se han establecido medidas de control relacionadas con la necesidad de reevaluaciones del beneficio riesgo al menos una vez al año, teniendo en cuenta otros síntomas de la menopausia, los efectos sobre los tejidos uterinos y mamarios, los riesgos tromboembólicos y cerebrovasculares.

Considerando que el tratamiento de elección de las pacientes con AVV moderada a grave son los estrógenos locales y las incertidumbres de seguridad de OSP respecto a estos, la indicación autorizada se restringió a pacientes que no cumplieran los requisitos para recibir un tratamiento vaginal con estrógenos locales.

No se dispone de datos comparados de OSP con estrógenos tópicos, si bien en base a las comparaciones indirectas frente a preparados vaginales de estrógenos se espera que tenga una eficacia similar a éstos.

Tampoco se dispone de datos en mujeres con hipertensión no controlada, siendo ésta una población candidata a recibir el fármaco. El número de mujeres con antecedentes de carcinoma de mama fue muy limitado, y además éstas se incluyeron en el estudio tras más de 10 años desde el diagnóstico.

OSP presenta una eficacia modesta y la indicación se ha restringido a pacientes no candidatas a estrógenos locales, si bien no ha sido la población específica estudiada en el ensayo pivotal. Existen incertidumbres de seguridad a largo plazo y se espera obtener más datos al respecto en 2021, una vez completado el estudio de seguridad a 5 años. Mientras tanto, resulta difícil establecer el lugar en terapéutica de OSP.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

La Dirección general de Cartera Básica de Servicios del SNS y Farmacia ha emitido la resolución de no financiación para Senshio® (ospemifeno).

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. Mendoza N, Sánchez-Borrego R, Cancelo MJ, Calvo A, Checa MA, Cortés J, et al; Spanish Menopause Society, AEEM. Position of the Spanish Menopause Society regarding the

- management of perimenopause. *Maturitas*. 2013 Mar; 74(3):283-90.
4. Gandhi J, Chen A, Dagur G et al. Genitourinary syndrome of menopause: an overview of clinical manifestations, pathophysiology, etiology, evaluation, and management. *Am J Obstet Gynecol*. 2016 Dec;215(6):704-711.
 5. Sánchez-Borrego R, Manubens M, Navarro MC, Cancelo MJ, Beltrán E, Duran M, Orte T, Baquedano L, Palacios S, Mendoza N; Spanish Menopause Society. Position of the Spanish Menopause Society regarding vaginal health care in postmenopausal women. *Maturitas*. 2014 Jun;78(2):146-50.
 6. Bachmann G, Santen RJ. Clinical manifestations and diagnosis of genitourinary syndrome of menopause. [Consulta: Febrero 2018]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-genitourinary-syndrome-of-menopause-vulvovaginal-atrophy?search=treatment%20of%20genitourinary%20syndrome%20of%20menopause&source=search_result&selectedTitle=2~109&usage_type=default&display_rank=2.
 7. Bachmann G, Santen RJ. Treatment of genitourinary syndrome of menopause (vulvovaginal atrophy). [Consulta: Febrero 2018]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-genitourinary-syndrome-of-menopause-vulvovaginal-atrophy?search=treatment%20of%20genitourinary%20syndrome%20of%20menopause&source=search_result&selectedTitle=1~109&usage_type=default&display_rank=1.
 8. Ficha técnica Intrarosa®. [Consulta: febrero 2019]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/114978002/FT_114978002.html.
 9. Ficha técnica Senshio®. [Consulta: febrero 2019]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPA_R_Product_Information/human/004138/WC500243734.pdf.
 10. EPAR Senshio®. [Consulta: febrero 2019]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPA_R_Public_assessment_report/human/004138/WC500243737.pdf
 11. Bachmann GA, Komi JO and the Ospemifene Study Group. Ospemifene effectively treats vulvovaginal atrophy in postmenopausal women: results from a pivotal phase 3 study. *Menopause* 2010;17(3):480-6.
 12. Portman DJ, Palacios S, Nappi RE et al. Ospemifene, a non-estrogen selective oestrogen receptor modulator for the treatment of vaginal dryness associated with postmenopausal vulvar and vaginal atrophy: a randomized, placebo-controlled, phase III trial. *Maturitas* 2014;78:91-8.
 13. Portman DJ, Bachmann GA, Simon JA et al. Ospemifene, a novel selective estrogen receptor modulator for the treatment of dyspareunia associated with postmenopausal vulvar and vaginal atrophy. *Menopause* 2013;20:623-30.
 14. Constantine G, Graham S, Portman DJ et al. Female sexual function improved with ospemifene in postmenopausal women with vulvar and vaginal atrophy: results of a randomized, placebo controlled trial. *Climateric* 2015;18:226-232.
 15. Goldstein SR, Bachmann GA, Koninckx PR et al. Ospemifene 12- month safety and efficacy in postmenopausal women with vulvar and vaginal atrophy. *Climateric* 2014;17:173-182.
 16. Cynthia A. Stuenkel, Susan R. Davis, et al. Treatment of symptoms of the menopause *J Clin Endocrinol Metab* 2015 Nov 100: 3975-4011.
 17. Palacios S, Castelo-Branco C, Currie H et al. Update on management of genitourinary syndrome of menopause: A practical guide. *Maturitas* 2015 Nov;82(3):308-13.
 18. Nappi RE, Panay N, Bruyniks N et al. The clinical relevance of the effect of ospemifene on symptoms of vulvar and vaginal atrophy. *Climateric* 2015; 18:233-240.
 19. Core SmPC for Hormone Replacement Therapy Products [Consultado: marzo 2019]. http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMDh/Product_Information/Core_SPC_PL/Core_SPCs/CMDh_131_2003_Rev06_2017_02_clean.pdf.
 20. Bruyniks N, Del Pup L, Biglia N. Safety and Efficacy of ospemifene in women with a history of breast cancer. *J Gynecol Women's Health* 13(5): 555871.
 21. IPT 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 [Consulta: marzo 2019]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-estrogenos-conjugados-bazedoxifeno-Duavive-menopausia.pdf>.
 22. Ficha técnica Duavive®. [Consulta: marzo 2019]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/114960001/FT_114960001.pdf.
 23. Di Donato V, Schiavi MC, Iacobelli V et al. Ospemifene for the treatment of vulvar and vaginal atrophy: a meta-analysis of randomized trials. Part II: evaluation of tolerability and safety. *Maturitas* 2019 Mar;121:93-100.



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 Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria, la Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria, la Sociedad Española de Farmacéuticos de Atención Primaria, la Asociación Española para el Estudio de la Menopausia, el Foro Español de Pacientes, la Plataforma de Organizaciones de Pacientes y la Alianza Global de Pacientes han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GCPT.