

COMPUESTOS Y SUS USOS PARA ALIVIAIR SÍNTOMAS ASOCIADOS A LA MENOPAUSIA

Campo de la invención

La presente invención se refiere a la terapia de reemplazo hormonal, a los compuestos asociados y a las unidades de envasado asociadas, para aliviar los síntomas asociados a la menopausia que se basa en la administración a una hembra de mamífero de un componente de estetrol a una dosis diaria específica, opcionalmente en combinación con un componente progestágeno.

Como se detalla más en este documento, la terapia muestra una eficacia estadísticamente significativa combinada con un perfil favorable de efectos secundarios en comparación con los métodos actualmente disponibles para aliviar los síntomas asociados con la menopausia.

Antecedentes

La terapia de reemplazo hormonal (HRT) se usa para describir el uso de estrógenos sin oposición (para mujeres que se han sometido a una histerectomía) o la terapia combinada de estrógeno y progestina (para mujeres que aún tienen útero). El objetivo de la HRT es aliviar los síntomas de la menopausia, los más importantes, los síntomas vasomotores (VMS), como los sofocos. Otras enfermedades y síntomas asociados con la perimenopausia y la menopausia que responden a la terapia con estrógenos incluyen osteoporosis, atrofia vaginal y alteraciones del sueño (cuando se relacionan con sofocos).

Los VMS ocurren con mayor frecuencia en la transición menopáusica tardía y en la posmenopausia temprana. Los VMS son las quejas menopáusicas más importantes. Las estimaciones sugieren que alrededor del 75% de las mujeres mayores de 50 años sufrirán sofocos (Utian et al., 2005, *"Ensayo comparativo controlado de una nueva terapia de estrógeno oral, acetato de estradiol, para el alivio de los síntomas de la menopausia"* Menopausia 12(6): 708-715). La mayoría experimenta sofocos durante aproximadamente dos

años, aunque alrededor del 10% los padece durante más de 10 años (Rodstrom et al., 2002, *"Un estudio longitudinal del tratamiento de los sofocos: el estudio poblacional de mujeres en Gotemburgo durante un cuarto de siglo"* Menopause 9(3): 156-161). Los VMS pueden contribuir al deterioro físico y psicosocial, con la consecuente reducción de la calidad de vida, y son una de las principales razones por las que las mujeres pueden buscar atención médica para la menopausia (Santoro, 2008, *"Síntomas de la menopausia: sofocos"* Clin Obstet Gynecol 51 (3): 539-548).

Los revestimientos epiteliales de la vagina y la uretra son muy sensibles al estrógeno y la deficiencia de estrógeno provoca el adelgazamiento de ambos epitelios. Esto resulta en atrofia vulvovaginal (VVA) y molestias urinarias, lo que provoca síntomas de sequedad vaginal, picazón, dispareunia, disuria, frecuencia urinaria y un mayor riesgo de infecciones urinarias recurrentes. A principios de 2014, la Sociedad Internacional para el Estudio de la Salud Sexual de la Mujer (ISSWSH) y la Sociedad Norteamericana de Menopausia (NAMS) aprobaron la nueva terminología "síndrome genitourinario de la menopausia (GSM)" para reemplazar la terminología VVA. La razón para usar esta nueva terminología fue que el término VVA era demasiado restrictivo, mientras que GSM era un término más completo que incluye VVA sintomático, así como síntomas del tracto urinario inferior relacionados con niveles bajos de estrógeno (Portman et al., 2014, *"Síndrome genitourinario de la menopausia: nueva terminología para la atrofia vulvovaginal de la Sociedad Internacional para el Estudio de la Salud Sexual de la Mujer y la Sociedad Norteamericana de Menopausia"* Menopause 21 (10): 1063-1068). Tenga en cuenta que la terminología GSM aún no se ha adoptado como guía para la industria emitida por la FDA y la EMA, por lo tanto, la terminología VVA se utilizará aquí.

La terapia con estrógenos sigue siendo el estándar de oro para el alivio de los síntomas de la menopausia, en particular el VMS. Todas las vías de administración parecen ser igualmente eficaces para el alivio de los síntomas, pero sus efectos metabólicos difieren. Los estrógenos deben administrarse de forma

continua; los regímenes anteriores en los que se administraba estrógeno del día 1 al día 25 del mes calendario se consideran obsoletos. Las mujeres a menudo contraen VMS durante los días libres y no se conoce ninguna ventaja en dejar de tomarlo durante varios días al mes.

Con la HRT actual, todas las mujeres con un útero intacto necesitan una progestina además del estrógeno para prevenir la hiperplasia endometrial y el carcinoma subsiguiente, que ocurre después de tan solo 6 meses de terapia con estrógenos. La progestina se puede administrar de forma continua o secuencial (por ejemplo, de 10 a 14 días cada mes o durante 14 días cada 3 meses).

La terapia con estrógenos es el tratamiento más eficaz utilizado en los EE. UU. y Europa para el VMS menopáusico. Siguiendo los problemas de seguridad informados en las publicaciones primarias de Women's Health Initiative (Anderson et al., 2004, *"Efectos del estrógeno equino conjugado en mujeres posmenopáusicas con histerectomía: ensayo controlado aleatorio de Women's Health Initiative"* JAMA 291 (14): 1701-1712) y con las continuas solicitudes de tratamiento por parte de los sujetos, un desafío para los médicos ha sido identificar la dosis efectiva más baja de estrógeno para aliviar los síntomas de la menopausia (Simon et al., 2007, *"Terapia hormonal menopáusica para los síntomas vasomotores: equilibrar los riesgos y beneficios con dosis ultra bajas de estrógeno"* Expert Opin Investig Drugs 16(12): 2005-2020). Además, es un desafío desarrollar un estrógeno más seguro que los que se utilizan actualmente.

En una publicación de 2016, Coelingh Bennink et al; (*"Efectos clínicos del estrógeno estetrol fetal en un estudio de dosis múltiples en aumento en mujeres posmenopáusicas"*, Maturitas, septiembre de 2016; 91: 93-100) informan de un estudio parcialmente aleatorizado, abierto y de dosis múltiples en aumento en 49 mujeres posmenopáusicas que recibieron 2 mg de estetrol o 2 mg de estradiol-valerato por día durante 28 días (parte aleatorizada del

estudio) seguido de un aumento de la dosis a 10, 20 y 40 mg de estetrol por día (parte no aleatorizada del estudio). Los autores compararon la eficacia de estradiol-valerato (2 mg) y solo dos dosis de estetrol (2 y 10 mg) para el alivio de los sofocos en sujetos con > 35 sofocos por semana en la selección (nota a. a la Tabla 1). Los autores informan una disminución en el número medio de sofocos y sudoración ya con la dosis de 2 mg de estetrol por día, mientras que al mismo tiempo se encontró que el grosor endometrial era estable en el grupo de 2 mg de estetrol pero que aumentaba en el grupo de 10 mg de estetrol. (resumen).

A partir de este estudio, dado que los autores no midieron el VMS en los grupos de estetrol de 20 mg y 40 mg, es evidente para el experto que los autores consideraron que solo las dosis más bajas (2 mg y 10 mg) eran adecuadas para el tratamiento de VMS. Además, el experto en la materia aprenderá que una dosis diaria de 2 mg de estetrol es tan eficaz como una dosis diaria de 10 mg de estetrol para disminuir el número de sofocos por día (ver, por ejemplo, la Figura 3 en Coelingh Bennink et al., Maturitas, 2016). Además, la publicación le enseña al experto en la materia que la dosis diaria de 2 mg no altera el grosor del endometrio, mientras que la dosis diaria de 10 mg tiene un efecto importante sobre el grosor del endometrio (ver, por ejemplo, la Figura 2 en Coelingh Bennink et al., 2016). Por tanto, el experto en la materia concluiría que la dosis mínima eficaz de estetrol para el tratamiento de VMS es de 2 mg por día.

Sumario de la invención

En este contexto, los presentes inventores han descubierto ahora sorprendentemente que la dosis mínima efectiva de estetrol para el alivio de VMS en mujeres perimenopáusicas y posmenopáusicas es de aproximadamente 15 mg diarios.

De hecho, la determinación de la dosis mínima efectiva gira en torno a una serie de parámetros que tienen en cuenta no solo el número medio de VMS por día (como lo hicieron Coelingh Bennink et al en Maturitas, 2016), sino también la gravedad de VMS, y también

una puntuación ponderada semanal, como se define más detalladamente en este documento.

Por tanto, en términos de eficacia, se encontró sorprendentemente que se requería una dosis diaria de 15 mg para obtener un efecto definitivo sobre el VMS.

Además, los presentes inventores observaron que varios efectos secundarios del tratamiento, como se refleja, por ejemplo, en el número de eventos adversos emergentes del tratamiento (TEAEs), o en el número de pacientes que abandonan el estudio en cada grupo, o en el número de biopsias que tuvieron que realizarse en cada grupo, tienden a alcanzar una meseta en torno a 10 mg por día, y no empeoran cuando se aumenta la dosis. Sorprendentemente, algunos de estos parámetros de hecho retroceden de 10 mg a 15 mg diarios, lo que indica que los eventos adversos podrían ser más soportables cuando la dosis es superior a 10 mg diarios.

Con base en este hallazgo sorprendente, y en las mediciones realizadas cuando se administran dosis diarias de 20 mg y 30 mg, los presentes inventores han llegado a la inesperada conclusión de que una dosis diaria óptima de estetrol para el alivio de VMS en mujeres posmenopáusicas se encuentra en el rango de 15 mg a 25 mg. De hecho, este intervalo de dosis permite observar efectos estadísticamente significativos sobre VMS, como se muestra en los ejemplos, mientras se mantienen los efectos secundarios del tratamiento dentro de una ventana aceptable.

En los siguientes párrafos numerados del 1 al 14, se describen realizaciones de la invención.

1. Una composición para su uso en el alivio de los síntomas asociados a la menopausia, en la que dicha composición comprende un componente estetrol y en la que dicha composición se administra en una cantidad diaria equivalente a de aproximadamente 15 mg a aproximadamente 25 mg de estetrol.

2. Una composición para su uso en el alivio de síntomas vasomotores seleccionados entre sofocos, ataques de sudoración, sudores nocturnos, escalofríos, aumento de la transpiración, palpitaciones y combinaciones de los mismos, donde dicha composición comprende un componente estetrol y donde dicha composición se administra en una cantidad diaria equivalente a de aproximadamente 15 mg a aproximadamente 25 mg de estetrol.

3. Una composición para su uso en el alivio de los aspectos emocionales de la transición menopáusica seleccionada entre depresión, irritabilidad, cambios de humor, insomnio, trastornos del sueño, ansiedad, tensión nerviosa y combinaciones de los mismos, donde dicha composición comprende un componente estetrol y donde dicha composición se administra a una cantidad diaria equivalente a de aproximadamente 15 mg a aproximadamente 25 mg de estetrol.

4. Una composición para su uso en el alivio de los aspectos fisiológicos de la transición menopáusica seleccionada entre dolor articular, pérdida de densidad ósea, infecciones del tracto urinario, incontinencia urinaria, sequedad de la vagina, prolapso uterino, cambios en la textura de la piel, aumento de peso, dispareunia, enfermedades cardiovasculares, diabetes y combinaciones de las mismas, donde dicha composición comprende un componente estetrol y donde dicha composición se administra en una cantidad diaria equivalente de a aproximadamente 15 mg a aproximadamente 25 mg de estetrol.

5. Una composición para su uso en la reducción de la frecuencia de VMS, la gravedad de VMS, la puntuación ponderada semanal de sofocos, la sequedad de la vagina, la dispareunia y combinaciones de los mismos, o para su uso en la mejora de la calidad de vida de acuerdo con los cuestionarios MRS y/o MENQOL, donde dicha composición comprende un componente de estetrol y en la que dicha composición se administra en una cantidad diaria equivalente a de aproximadamente 15 mg a aproximadamente 25 mg de estetrol.

6. La composición para su uso según cualquiera de los párrafos 1-5 anteriores, en la que la composición se administra diariamente durante al menos 1, al menos 2, al menos 4, al menos 6, al menos 12 semanas.

7. La composición para uso de cualquiera de los párrafos 1-6 en la que se usa adicionalmente una segunda composición que comprende un componente progestágeno.

8. La composición para uso del párrafo 7 en la que dicho componente progestágeno se selecciona entre drospirenona, progesterona y didrogesterona.

9. La composición para uso del párrafo 7 en la que la progesterona se administra a una dosis diaria de 50 mg a 200 mg.

10. La composición para uso de cualquiera de los párrafos 1-6 en la que se usa adicionalmente una segunda composición que comprende bazedoxifeno.

11. Una composición para usar según cualquiera de los párrafos 7-10, en la que dicha segunda composición que comprende un componente progestágeno o bazedoxifeno es la misma que la composición que comprende el componente estetrol.

12. Una composición para su uso de acuerdo con cualquiera de los párrafos 1-11 en la que el componente estetrol es estetrol, preferiblemente estetrol monohidrato.

13. Una composición para usar de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, en la que la composición se formula como una unidad de dosificación oral.

14. La composición para uso según el párrafo 13, en la que la unidad de dosificación oral se formula para corresponder a una unidad de dosificación diaria.

En los siguientes párrafos numerados del 15 al 28, se describen realizaciones adicionales de la invención.

15. Un método para aliviar los síntomas asociados a la menopausia que comprende la administración de una composición que comprende un componente de estetrol en una cantidad diaria equivalente a de aproximadamente 15 mg a aproximadamente 25 mg de estetrol.

16. Un método para aliviar los síntomas vasomotores seleccionados entre sofocos, ataques de sudoración, sudores nocturnos, escalofríos, aumento de la transpiración, palpitaciones y combinaciones de los mismos, que comprende la administración de una composición que comprende un componente estetrol en una cantidad diaria equivalente a de aproximadamente 15 mg a aproximadamente 25 mg de estetrol.

17. Un método para aliviar los aspectos emocionales de la transición menopáusica seleccionados entre depresión, irritabilidad, cambios de humor, insomnio, trastornos del sueño, ansiedad, tensión nerviosa y combinaciones de los mismos, que comprende la administración de una composición que comprende un componente estetrol en una cantidad diaria equivalente a de aproximadamente 15 mg a aproximadamente 25 mg de estetrol.

18. Un método para aliviar los aspectos fisiológicos de la transición menopáusica seleccionado entre el dolor articular, la pérdida de densidad ósea, las infecciones del tracto urinario, la incontinencia urinaria, la sequedad de la vagina, el prolapso uterino, los cambios en la textura de la piel, el aumento de peso, la dispareunia, las enfermedades cardiovasculares, diabetes y combinaciones de las mismas, que comprende la administración de una composición que comprende un componente estetrol en una cantidad diaria equivalente a de aproximadamente 15 mg a aproximadamente 25 mg de estetrol.

19. Un método para reducir la frecuencia de VMS, severidad de VMS, puntaje ponderado semanal de sofocos, sequedad de la vagina, dispareunia y combinaciones de los mismos, o para mejorar la Calidad de Vida según los cuestionarios MRS y/o MENQOL, que comprende la administración de una composición que comprende un

componente de estetrol en una cantidad diaria equivalente a de aproximadamente 15 mg a aproximadamente 25 mg de estetrol.

20. El método de acuerdo con cualquiera de los párrafos 15 a 19 anteriores, en el que la composición se administra diariamente durante al menos 1, al menos 2, al menos 4, al menos 6, al menos 12 semanas.

21. El método según cualquiera de los párrafos 15 a 20, en el que se administra adicionalmente una segunda composición que comprende un componente progestágeno.

22. El método según el párrafo 21, en el que dicho componente progestágeno se selecciona de drospirenona, progesterona y didrogesterona.

23. El método de acuerdo con el párrafo 22 en el que la progesterona se administra a una dosis diaria de 50 mg a 200 mg.

24. El método de acuerdo con cualquiera de los párrafos 15 a 20, en el que se administra adicionalmente una segunda composición que comprende bazedoxifeno.

25. El método según cualquiera de los párrafos 21-24, en el que dicha segunda composición que comprende un componente progestágeno o bazedoxifeno es la misma que la composición que comprende el componente estetrol.

26. El método de acuerdo con cualquiera de los párrafos 15-25, en el que el componente estetrol es estetrol, preferiblemente estetrol monohidrato.

27. El método de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores en el que la composición se formula como una unidad de dosificación oral.

28. El método según el párrafo 27, en el que la unidad de dosificación oral se formula para corresponder a una unidad de dosificación diaria.

En los siguientes párrafos 29 a 42 numerados, se describen realizaciones adicionales de la invención.

29. Uso de una cantidad eficaz de un componente de estetrol en la fabricación de una composición para aliviar los síntomas asociados a la menopausia, en la que el componente de estetrol se utiliza en una cantidad diaria equivalente a de aproximadamente 15 mg a aproximadamente 25 mg de estetrol.

30. Uso de una cantidad eficaz de un componente estetrol en la fabricación de una composición para aliviar los síntomas vasomotores seleccionados entre sofocos, ataques de sudoración, sudores nocturnos, escalofríos, aumento de la transpiración, palpitaciones y combinaciones de los mismos, en donde el componente estetrol se usa en una cantidad diaria equivalente a de aproximadamente 15 mg a aproximadamente 25 mg de estetrol

31. Uso de una cantidad eficaz de un componente de estetrol en la fabricación de una composición para aliviar los aspectos emocionales de la transición menopáusica seleccionados entre depresión, irritabilidad, cambios de humor, insomnio, trastornos del sueño, ansiedad, tensión nerviosa y combinaciones de los mismos, en donde el componente estetrol se usa en una cantidad diaria equivalente a de aproximadamente 15 mg a aproximadamente 25 mg de estetrol.

32. Uso de una cantidad eficaz de un componente estetrol en la fabricación de una composición para aliviar los aspectos fisiológicos de la transición menopáusica seleccionados entre dolor articular, pérdida de densidad ósea, infecciones del tracto urinario, incontinencia urinaria, sequedad de la vagina, prolapso uterino, cambios en la textura de la piel, aumento de peso, dispareunia, enfermedades cardiovasculares, diabetes y combinaciones de los mismos, en los que el componente estetrol se usa en una cantidad diaria equivalente a de aproximadamente 15 mg a aproximadamente 25 mg estetrol.

33. Uso de una cantidad eficaz de un componente de estetrol en la fabricación de una composición para reducir la frecuencia de VMS, la gravedad de VMS, el puntaje ponderado semanal de los sofocos, la sequedad de la vagina, la dispareunia y combinaciones de los mismos, o para mejorar la calidad de vida según MRS y/o los cuestionarios MENQOL, en los que el componente estetrol se utiliza en una cantidad diaria equivalente a de aproximadamente 15 mg a aproximadamente 25 mg de estetrol.

34. El uso de acuerdo con uno cualquiera de los párrafos 29-33 anteriores, en el que la composición se administra diariamente durante al menos 1, al menos 2, al menos 4, al menos 6, al menos 12 semanas.

35. El uso según cualquiera de los párrafos 29 a 34, en el que se administra adicionalmente una segunda composición que comprende un componente progestágeno.

36. El uso según el párrafo 35, en el que dicho componente progestágeno se selecciona de drospirenona, progesterona y didrogesteron.

37. El uso de acuerdo con el párrafo 35 en el que la progesterona se administra a una dosis diaria de 50 mg a 200 mg.

38. El uso según cualquiera de los párrafos 29 a 34, en el que se administra adicionalmente una segunda composición que comprende bazedoxifeno.

39. El uso según cualquiera de los párrafos 35 a 38, en el que dicha segunda composición que comprende un componente progestágeno o bazedoxifeno es la misma que la composición que comprende el componente estetrol.

40. El uso según cualquiera de los párrafos 29 a 39, en el que el componente estetrol es estetrol, preferiblemente estetrol monohidrato.

41. El uso de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores en el que la composición se formula como una unidad de dosificación oral.

42. El uso según el párrafo 41, en el que la unidad de dosificación oral se formula para corresponder a una unidad de dosificación diaria.

En los siguientes párrafos numerados 43 a 50, se describen realizaciones adicionales de la invención.

43. Una unidad de envasado que comprende al menos 14, preferiblemente al menos 21, incluso más preferiblemente al menos 28, recipientes para contener formas farmacéuticas orales sólidas diarias empaquetadas por separado y extraíbles individualmente, en el que cada recipiente comprende al menos una forma farmacéutica oral sólida diaria que comprende de aproximadamente 15 mg a aproximadamente 25 mg de estetrol.

44. La unidad de envasado según el párrafo 43, en la que la unidad de envasado comprende adicionalmente al menos 10, preferiblemente 12, más preferiblemente 14, recipientes adicionales para contener formas de dosificación orales diarias, preferiblemente sólidas, envasadas por separado y extraíbles individualmente, en la que cada recipiente adicional comprende al menos una forma de dosificación oral diaria, preferiblemente sólida, que comprende un componente progestágeno.

45. La unidad de envasado según el párrafo 44, en la que cada uno de los recipientes adicionales para contener las formas de dosificación que comprenden el componente progestágeno están dispuestos visualmente individualmente junto a un recipiente que contiene una forma de dosificación sólida que comprende estetrol cuando estas dos formas de dosificación sólidas deben administrarse en el mismo día.

46. La unidad de envasado según los párrafos 44 o 45, en la que dicho componente progestágeno se selecciona entre drospirenona, progesterona y didrogesterona.

47. La unidad de envasado según el párrafo 46, en la que dicho componente progestágeno es progesterona y en la que cada uno de dichos envases adicionales comprende al menos una forma de dosificación oral diaria que comprende aproximadamente 200 mg de progesterona.

48. La unidad de envasado según el párrafo 43, en la que la unidad de envasado comprende adicionalmente el mismo número de envases adicionales para contener formas farmacéuticas orales diarias, preferiblemente sólidas, empaquetadas por separado y extraíbles individualmente, en la que cada envase adicional comprende al menos un envase diario, preferiblemente sólido, forma de dosificación oral que comprende un componente progestágeno, preferiblemente en la que dicho componente progestágeno se selecciona de drospirenona, progesterona y didrogesterona, incluso más preferiblemente en la que dicho componente progestágeno es progesterona y en el que dicho recipiente adicional comprende al menos una forma de dosificación oral diaria que comprende aproximadamente 100 mg de progesterona.

49. La unidad de envasado según el párrafo 43, en la que al menos 10, preferiblemente 12, más preferiblemente 14, de dichas formas de dosificación oral sólidas diarias comprenden adicionalmente un componente progestágeno.

50. La unidad de envasado según el párrafo 46, en la que cada una de dichas formas de dosificación oral sólida diaria comprende adicionalmente un componente progestágeno.

La persona experta comprenderá que las realizaciones descritas en los párrafos 44 a 50 numerados pueden presentarse de manera equivalente como un kit de piezas que contiene una primera unidad de embalaje, p. un blister, que contiene las unidades de dosificación oral diaria que comprenden el componente estetrol, y

una segunda unidad de envasado distinta, p. un segundo blister distinto, que contiene las unidades de dosificación oral diaria que comprenden el componente progestágeno.

La persona experta sabrá además que, dentro del alcance de la presente invención, cada unidad de envasado, p. blister, puede estar numerado o marcado de otro modo.

Dentro del alcance de la invención, cada unidad de envasado puede ser un blister sellado con un cartón, cartulina, soporte de lámina de plástico y encerrado en una cubierta adecuada.

En una realización particular de la invención, la unidad de envasado comprende 28 envases o un múltiplo de 28 envases, tal como 2 a 12 múltiplos de 28 envases.

Descripción detallada de la invención

Definiciones

El término "componente de estetrol", tal como se utiliza en este documento, abarca sustancias seleccionadas del grupo que consiste en estetrol, ésteres de estetrol en los que el átomo de hidrógeno de al menos uno de los grupos hidroxilo ha sido sustituido por un radical acilo de un hidrocarburo carboxílico, ácido sulfónico o ácido sulfámico de 1 a 25 átomos de carbono; y combinaciones de los mismos. Incluso más preferiblemente, el componente de estetrol es estetrol (incluidos los hidratos de estetrol). Lo más preferiblemente, el componente de estetrol contenido en la unidad de dosificación es estetrol monohidrato.

El término "estetrol", como se usa en este documento, se refiere a 1,3,5 (10)-estratrien-3,15alpha,16alpha,17beta-tetrol o 15alpha-hidroxiestriol así como a hidratos de estetrol, p. estetrol monohidrato.

El término "componente progestágeno" se define como una sustancia que es capaz de desencadenar una respuesta progestágena *in vivo* o un precursor que es capaz de liberar dicha sustancia *in*

vivo. Normalmente, los componentes progestágenos son capaces de unirse a un receptor de progestágenos.

En el contexto de la presente invención, se pueden usar otros compuestos junto con el componente estetrol para administrar a mujeres que tienen útero. Los moduladores selectivos del receptor de estrógeno (SERMs) definen una categoría de tales compuestos, que se contemplan como complementos útiles del componente estetrol en los métodos de la invención. Un SERM preferido para usar en el contexto de la presente invención es el bazedoxifeno.

En los métodos y composiciones descritos adicionalmente en el presente documento, debe entenderse que cuando se hace referencia a un "componente progestágeno", dicha referencia incluye SERM y en particular bazedoxifeno.

"Aproximadamente", como se usa en este documento, se refiere a un valor medible, como un parámetro, una cantidad, una duración temporal y similares, pretende abarcar variaciones de $\pm 10\%$ o menos, más preferiblemente $\pm 5\%$ o menos, incluso más preferiblemente $\pm 1\%$ o menos de y desde el valor especificado, en la medida en que tales variaciones son apropiadas para realizar en la invención descrita. Sin embargo, debe entenderse que el valor al que se refiere el modificador "aproximadamente" también se describe específicamente en sí mismo.

El término "una cantidad eficaz" se refiere a una cantidad necesaria para obtener un efecto fisiológico. El efecto fisiológico se puede lograr mediante una dosis o mediante dosis repetidas.

El término "perimenopausia" como se usa en este documento (también en el contexto de "mujeres perimenopáusicas" y "sujeto perimenopáusico" y similares) se refiere a un período de vida que comienza aproximadamente de tres a cuatro años antes de la menopausia y termina un año después del último período menstrual. La perimenopausia se caracteriza por ciclos menstruales irregulares persistentes, fluctuaciones extremas en los niveles

hormonales, anovulación frecuente y aparición de VMS (para referencia: Harlow et al., *Menopause*, Vol. 19, No. 4, 2012, *"Resumen ejecutivo de las etapas de Taller de Envejecimiento Reproductivo + 10: abordar la agenda inconclusa de la puesta en escena del envejecimiento reproductivo"* - ver en particular la Figura 2). Durante este período de transición, el énfasis de la atención clínica cambia. Aunque las mujeres todavía necesitan métodos anticonceptivos eficaces durante la perimenopausia, también deben abordarse cuestiones como la pérdida de densidad mineral ósea, los cambios en el ciclo menstrual y la inestabilidad vasomotora. Un número significativo de mujeres también experimenta síntomas depresivos, como cambios de humor, irritabilidad y falta de concentración (Bosworth et al., *Psychosom Med.*, 2001, julio-agosto; 63(4):603-8, *"Síntomas depresivos, menopausia estado y síntomas climatéricos en mujeres de mediana edad"*).

El término "posmenopausia" como se usa en este documento (también en el contexto de "mujeres posmenopáusicas" y "sujeto posmenopáusico" y similares) cubre en primer lugar a las mujeres posmenopáusicas espontáneas, es decir, mujeres que han encontrado la menopausia natural definida como el cese permanente de los períodos menstruales, determinada retrospectivamente después de que una mujer haya experimentado 12 meses de amenorrea sin ninguna otra causa patológica o fisiológica obvia. Ocurre a una edad promedio de 51.4 años en mujeres normales y es un reflejo de la depleción folicular ovárica completa o casi completa, con hipoestrogenemia resultante (con niveles de estradiol a menudo por debajo de 20 pg/ml) y concentraciones elevadas de hormona estimulante del folículo (FSH >40 UI/L). El término "posmenopausia" también incluye la menopausia como consecuencia de insuficiencia ovárica prematura, cirugía (ovariectomía, por ejemplo), quimioterapia o radioterapia para el cáncer y ciertas enfermedades (por ejemplo, infecciones o hipotiroidismo).

El término "VMS" como se usa en este documento (alternativamente en su forma no abreviada, "síntomas vasomotores") corresponde a alteraciones termorreguladoras

características de la menopausia. VMS incluye sofocos (a veces también deletreados "sofocos"), ataques de sudoración como sudores nocturnos, escalofríos y aumento de la transpiración y palpitaciones. Los VMS son episodios de calor profuso acompañados de sudoración y enrojecimiento, que se experimentan predominantemente alrededor de la cabeza, el cuello, el pecho y la parte superior de la espalda. Como se define más adelante, los VMS se clasifican en categorías leves, moderadas y graves.

Los términos "síntomas asociados a la menopausia", como se usan en este documento, se usan para describir VMS como se define anteriormente, pero también incluyen los aspectos emocionales de la transición menopáusica (que incluyen, entre otros, depresión, irritabilidad, cambios de humor, insomnio, sueño alteración, ansiedad y tensión nerviosa) y los aspectos fisiológicos de la transición menopáusica (incluidos, entre otros, dolor articular, pérdida de densidad ósea, infecciones del tracto urinario, incontinencia urinaria, sequedad de la vagina, prolapso uterino, cambios en la textura de la piel, aumento de peso y dispareunia, así como enfermedades cardiovasculares y diabetes).

Como se usa en este documento, los términos "Calidad de vida" (y la abreviatura "QoL") se refieren a un parámetro que puede evaluarse, por ejemplo, mediante el uso de cuestionarios, como, a modo de ejemplo y sin limitación, el cuestionario de la *"Calificación de la escala de menopausia"* (Heinemann et al., 2003, *"Versiones internacionales de la calificación de la escala de Menopausia (MRS)"* Health Qual Life Outcomes 1:28; Heinemann et al., 2004, *"La calificación de la escala de menopausia (MRS): Una revisión metodológica"*. Health Qual Life Outcomes 2:45; Heinemann et al., 2004, *"¿La escala de calificación de la menopausia (MRS) como medida de resultado para el tratamiento hormonal? Un estudio de validación"*. Health Qual Life Outcomes 2:67; como se detalla a continuación en el ejemplo 1, sección C.) o el cuestionario MENQOL (cuestionario de calidad de vida específica de la menopausia (MENQOL), Hilditch et al.; Maturitas 1996; *un cuestionario de*

calidad de vida específica de la menopausia: desarrollo y propiedades psicométricas; 24(3); p.161-175).

Como se usa en este documento, "BMI" (o "Índice de masa corporal" en su forma no abreviada) se refiere a un índice relacionado con el peso y la altura de un sujeto, que se calcula dividiendo el peso del sujeto en kilogramos por la altura del sujeto en metros al cuadrado. Un BMI de 27.3 o más clasifica al sujeto femenino como "con sobrepeso" mientras que un BMI de 30 o más clasifica al sujeto como "obeso".

Determinación de la dosis mínima efectiva

Para determinar la dosis mínima efectiva (MED), en primer lugar, los criterios de selección requerían que los pacientes presentaran al menos 7 VMS moderados a graves/día o al menos 50 VMS moderados a graves/semana en la semana anterior a la aleatorización. En segundo lugar, se incluyó un grupo de placebo de forma doble ciego. En tercer lugar, el número total de pacientes fue tal que se pudo obtener significación estadística entre los brazos separados del estudio. En cuarto lugar, se tuvo en cuenta el cambio absoluto desde el valor inicial en la frecuencia semanal de VMS moderado a grave. Se realizó un análisis de covarianza (ANCOVA) basado en el cambio no transformado en la frecuencia semanal de VMS moderado a grave desde el inicio. Finalmente, se evaluó el cambio en la gravedad desde el inicio. Para ello, los sujetos documentaron el Sistema de puntuación de gravedad de VMS de la siguiente manera:

- una puntuación de leve (1) para una sensación de calor sin sudoración;
- una puntuación de Moderado (2) para una sensación de calor con sudoración/el sujeto puede continuar la actividad; y
- una puntuación de Severo (3) para una sensación de calor con sudoración/que provoca el cese de la actividad.

Además, se atribuyó una puntuación de gravedad de cero a los pacientes que experimentaron un alivio de VMS del 100% durante una semana determinada.

A partir de estos registros de puntuación, la gravedad al inicio del estudio se calculó teniendo en cuenta solo VMS moderado y grave, de modo que el número total de VMS moderado durante los 7 días de la semana de referencia se multiplicó por 2 y se agregó al número total de VMS grave durante los 7 días de la semana de referencia multiplicado por 3. Este total se dividió luego por el número total de VMS moderados y graves durante la semana de referencia.

La gravedad en las semanas 4 y 12 se calculó utilizando la siguiente fórmula para cada una de estas semanas:

- el número de VMS leve durante 7 días multiplicado por 1;
- el número de VMS moderado durante 7 días multiplicado por 2;
- el número de VMS graves durante 7 días multiplicado por 3.

y sumando los 3 números resultantes antes de dividir este total por el número total de VMS leve, moderado y severo durante los 7 días de la semana.

Este método se utilizó para generar los datos incluidos en el Ejemplo 1 más adelante, en la sección A. b) "Severidad del VMS".

En una realización alternativa, la severidad de VMS se evalúa de la siguiente manera: la severidad en la línea de base también se calcula teniendo en cuenta solo VMS moderado y severo, de modo que el número total de VMS moderado durante los 7 días de la semana de línea de base se multiplica por 2 y se suma al número total de VMS grave durante los 7 días de la semana de referencia multiplicado por 3. Este total se divide luego por el número total de VMS moderado y grave durante la semana de referencia.

Sin embargo, la gravedad en las semanas 4 y 12 se calcula utilizando la siguiente fórmula para cada una de estas semanas:

- el número de VMS moderado durante 7 días multiplicado por 2;

- el número de VMS graves durante 7 días multiplicado por 3.

y sumar los 2 números resultantes antes de dividir este total por el número total de VMS moderados y graves durante los 7 días de la semana.

En otra realización, la puntuación de gravedad se puede calcular de acuerdo con el método descrito en Archer et al, 2014 (*Un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de la dosis efectiva más baja de drospirenona con 17A-estradiol para síntomas vasomotores moderados a severos en mujeres posmenopáusicas*; Menopausia, 2014; 21(3); p.227-235). De acuerdo con este método, se calcula una puntuación de gravedad diaria utilizando la siguiente fórmula para cada día durante 7 días

- el número de VMS moderado durante 1 día se multiplica por 2;

- el número de VMS graves durante 1 día se multiplica por 3;

- los 2 números resultantes se suman;

- el resultado de la suma se divide a su vez por el número total de VMS durante el mismo día (moderado y grave).

Se aplica la misma fórmula durante 7 días consecutivos, los 7 números resultantes se suman y se dividen por 7 para calcular la puntuación de "gravedad diaria media semanal" de VMS moderado a severo.

Además, los términos "Puntaje ponderado semanal de sofocos", como se usan en este documento, corresponden a un puntaje que tiene en cuenta la frecuencia y la gravedad que se calcula utilizando el puntaje de gravedad (como se calculó anteriormente): $[(1 \times \text{No. de VMS leve}) + (2 \times \text{No. de VMS moderado}) + (3 \times \text{No. de VMS grave})]$ durante un período de 7 días.

Esta puntuación ponderada fue utilizada, por ejemplo, por Notelovitz et al. (*"Dosis inicial de 17 β -estradiol para el tratamiento de síntomas vasomotores"*; Obstetrics and Gynaecology, Vol. 95 (5), mayo de 2000, p. 726-731). Esta puntuación se utilizó para generar los datos incluidos en el Ejemplo 1 más adelante, en la sección A. c) "Puntuación ponderada semanal de sofocos".

En realizaciones alternativas, se puede emplear cualquier combinación de los métodos descritos anteriormente para evaluar la severidad y/o frecuencia semanal de VMS.

Terapia de reemplazamiento de hormonas

La presente terapia normalmente emplea la administración continua del componente estetrol durante un período de al menos 10 días, preferiblemente de al menos 20 días.

El componente de estetrol se administra a una dosis diaria de aproximadamente 15 mg a aproximadamente 25 mg.

En una realización específica, el componente de estetrol se administra a una dosis diaria de aproximadamente 15 mg a menos de 20 mg.

En otra realización específica, el componente de estetrol se administra a una dosis diaria de más de 20 mg a aproximadamente 25 mg.

En una realización, la presente terapia se administra a pacientes no histerectomizadas. En una realización particular, la presente terapia implica la administración diaria de aproximadamente 20 mg del componente estetrol, preferiblemente a pacientes no histerectomizadas.

Cuando la presente terapia se administra a un paciente que se ha sometido a una histerectomía, el componente de estetrol se administra preferiblemente como único ingrediente activo.

Cuando la presente terapia se administra a una paciente no histerectomizada, el componente estetrol puede administrarse como único ingrediente activo o puede administrarse junto con un

componente progestágeno opcional. Dicho componente progestágeno opcional puede administrarse de forma continua (es decir, todos los días además del componente de estetrol) o secuencialmente (donde secuencialmente significa una administración del componente progestágeno durante, por ejemplo, 10 a 14 días cada mes o durante 14 días cada 3 meses).

Los términos "continuo" / "continuamente" como se usan en este documento, significan que los componentes se administran a intervalos relativamente regulares, sin interrupciones (terapéuticamente) significativas. Naturalmente, pueden producirse pequeñas interrupciones que no afecten a la eficacia global del presente método y, de hecho, tales aberraciones están incluidas en la presente invención. En una realización preferida, y de manera más aritmética, se considera que el régimen de administración es continuo si el intervalo más largo entre 2 administraciones posteriores no es más de 3.5 veces mayor que el intervalo medio. Incluso más preferiblemente, dicho intervalo más largo no es más de 2.5 veces, lo más preferiblemente no más de 1.5 veces el intervalo medio.

En una realización, el componente progestágeno opcional se administra a través de una ruta no oral, por ejemplo, usando un dispositivo intrauterino (IUD). En una realización, dicho IUD administra el componente progestágeno levonorgestrel. En una de esas formas de realización, el IUD es el IUD Mirena® o el IUD Levosert®.

En una realización, la presente terapia emplea la administración oral, sublingual, bucal o sublabial del componente estetrol. Estos últimos 3 modos de administración ofrecen las ventajas de que el componente estetrol no tiene que pasar por el sistema digestivo y evita la exposición hepática de primer paso. Además, estos modos de administración proporcionan un rápido inicio de acción.

El término "sublingual", como se usa en el presente documento, se refiere a la vía de administración farmacológica por la cual el

componente estetrol se difunde en la sangre a través de los tejidos debajo de la lengua.

El término "bucal" como se usa en este documento se refiere a la vía farmacológica de administración por la cual el componente estetrol se difunde en la sangre a través de los tejidos del vestíbulo bucal, el área dentro de la boca entre el revestimiento de la mejilla (la mucosa bucal) y los dientes / encías.

El término "sublabial", como se usa en este documento, se refiere a la vía farmacológica de administración mediante la cual el componente estetrol se coloca entre el labio y la encía.

En el presente método, el estetrol y los componentes progestágenos pueden administrarse en unidades de dosificación separadas. Sin embargo, también es posible y de hecho muy conveniente combinar estos dos componentes en una única unidad de dosificación.

En el método según la presente invención, la combinación del componente progestágeno y estetrol se administra de forma adecuada de forma continua durante un período de al menos 10 días.

La invención se puede reducir adecuadamente a la práctica en forma de una variedad de métodos de administración que son conocidos por el experto en la técnica. Entre estos métodos están los métodos que utilizan preparaciones monofásicas, que contienen unidades de dosificación con una cantidad constante del componente estetrol y del componente progestágeno opcional.

En la realización de la invención en la que se elige la administración secuencial del componente progestágeno, también es posible y conveniente combinar los componentes en una única unidad de dosificación para los días en que se administran los dos componentes.

En una realización de la invención, la terapia de reemplazo hormonal se administra a un sujeto perimenopáusico. En esta realización, el sujeto se beneficiará del alivio del VMS mediante la administración de la composición de la invención, mientras que

simultáneamente se beneficiará de un efecto anticonceptivo. En la población perimenopáusica específica, de hecho a menudo se requiere anticoncepción, y dado que los VMS aparecen durante este período de la vida, el tratamiento de la invención abordará únicamente estas dos necesidades en un tratamiento único y simple.

En otra realización de la invención, la terapia de reemplazo hormonal se administra a un sujeto posmenopáusico.

En una realización particular de la invención, la terapia de reemplazo hormonal se administra de manera beneficiosa para aprovechar la ausencia de efecto del estado de tabaquismo del sujeto sobre la terapia de la invención. De hecho, se sabe desde hace mucho tiempo que fumar reduce significativamente las concentraciones séricas de estrógenos, como se informó, por ejemplo, en el análisis del estudio clínico de Bjarnason et al. (Bjarnason et al .; *Climacteric* 2012; *Cinética de estradiol aguda y a largo plazo en mujeres posmenopáusicas fumadoras*; 15: 5; p.449-454) quienes encontraron que en el grupo de estrógenos, fumar conduce a niveles significativamente más bajos de estrona sérica y estradiol sérico en todos los momentos posteriores a la aleatorización, mientras que no se observaron diferencias entre fumadores y no fumadores con placebo. Bjarnason y col. concluyen que fumar reduce los estrógenos séricos tanto en el mínimo como después de 2 h en mujeres posmenopáusicas en tratamiento con estrógenos, que el efecto del tabaquismo sobre las concentraciones de estrógenos se expresa plenamente en las mujeres que fuman diez o menos cigarrillos al día y que la influencia del tabaquismo sobre el metabolismo de la terapia con estrógenos es constante y sin respuesta a la dosis para las intensidades estándar de tabaquismo.

En esta realización particular, basándose en el sorprendente hallazgo de que la terapia de la invención no se ve afectada por el estado de tabaquismo del sujeto, la terapia de reemplazo hormonal se administra preferiblemente a una población de pacientes que fuma 5 o más cigarrillos al día, a una población de

pacientes que fuma 10 o más cigarrillos al día, o a una población de pacientes que fuma 15 o más cigarrillos al día.

En otra realización particular más de la invención, la terapia de reemplazo hormonal se administra de manera beneficiosa para aprovechar la ausencia de efecto del BMI del sujeto sobre la terapia de la invención. De hecho, se ha descubierto sorprendentemente que, contrariamente a las terapias de sustitución hormonal de la técnica anterior, la eficacia de la terapia de la invención no se ve afectada por el valor del BMI del sujeto. En esta realización particular, la terapia hormonal de la invención se administra preferiblemente a un sujeto cuyo BMI es 25 o más, 28 o más, 30 o más, 33 o más, 35 o más, 37 o más, o 40 o más. En esta realización particular, la terapia hormonal de la invención se administra preferiblemente a un sujeto con sobrepeso, o a un sujeto obeso.

Se encontró que la terapia de reemplazo hormonal de la invención es particularmente beneficiosa para aliviar los síntomas asociados con la menopausia mientras que tiene un impacto extremadamente limitado en un gran número de parámetros hepáticos, hemostáticos, endocrinos y metabólicos. De hecho, es cierto que los tratamientos de HRT de la técnica anterior tienen un impacto negativo sobre estos parámetros. De manera sorprendente y muy beneficiosa, se encontró, por contraste, que el tratamiento de la presente invención no modificaba, o solo modificaba mínimamente, la mayoría de los parámetros.

Composiciones

El componente estetrol de la presente invención incluye sustancias seleccionadas del grupo que consiste en estetrol, ésteres de estetrol en los que el átomo de hidrógeno de al menos uno de los grupos hidroxilo ha sido sustituido por un radical acilo de un hidrocarburo carboxílico, ácido sulfónico o ácido sulfámico de 1-25 átomos de carbono; y combinaciones de los mismos. Más preferiblemente, el componente de estetrol es estetrol (incluidos los hidratos de estetrol). Lo más preferiblemente, el componente

de estetrol contenido en la unidad de dosificación es estetrol monohidrato.

El componente de estetrol de la invención se usa en una dosis diaria equivalente a de aproximadamente 15 mg a aproximadamente 25 mg de estetrol monohidrato. En otras palabras, cuando el componente de estetrol no es el propio monohidrato de estetrol, la dosis diaria del componente de estetrol se ajusta para producir un efecto terapéutico equivalente al de una dosis diaria de aproximadamente 15 mg a aproximadamente 25 mg de estetrol monohidrato.

En una realización particularmente preferida de la invención, la composición farmacéutica según la invención está diseñada para la administración diaria, es decir, representa una unidad de dosificación diaria.

En el caso de la administración oral, la unidad de dosificación oral de acuerdo con la invención es preferiblemente una forma de dosificación sólida o semisólida tal como comprimidos, cápsulas, sellos, bolitas, píldoras, polvos y gránulos. El término "forma de dosificación sólida o semisólida" también incluye cápsulas que contienen un líquido, p. un aceite en el que el presente componente de estetrol y/o el componente progestágeno opcional se disuelve o dispersa. Los comprimidos y las formas de dosificación sólidas y semisólidas equivalentes pueden contener adecuadamente materiales como aglutinantes (por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa, polivinilpirrolidona, otros materiales celulósicos y almidón), diluyentes (por ejemplo, lactosa y otros azúcares, almidón, fosfato dicálcico y materiales celulósicos), desintegrando agentes (por ejemplo, polímeros de almidón y materiales celulósicos) y agentes lubricantes (por ejemplo, estearatos y talco). Estos comprimidos y formas de dosificación sólidas equivalentes pueden prepararse mediante granulación húmeda, p. utilizando una solución acuosa o una solución orgánica, así como por compresión directa.

En el caso de la administración sublingual, bucal o sublabial, la composición farmacéutica según la invención es preferiblemente una unidad de dosificación bucodispersable.

El término "unidad de dosificación bucodispersable" como se usa en este documento se refiere a una unidad de dosificación que está diseñada para desintegrarse rápidamente en la cavidad oral cuando entra en contacto con la saliva y para dispersar el componente de estetrol en la saliva para que pueda ser absorbido a través del revestimiento de la mucosa de la cavidad bucal.

Cuando la unidad de dosificación es una unidad de dosificación bucodispersable, la velocidad de liberación del componente de estetrol de la unidad de dosificación se puede determinar de manera adecuada usando la prueba de desintegración según Ph. Eur. 2.9.1 ("Desintegración de tabletas y cápsulas") y USP <701> ("Desintegración"), por ejemplo, utilizando agua como medio de desintegración. Una unidad de dosificación sólida bucodispersable de la presente invención, cuando se somete a la prueba de desintegración antes mencionada, típicamente se desintegra en menos de 5 minutos, más preferiblemente en menos de 2 minutos, aún más preferiblemente en menos de 1.5 minutos, aún más preferiblemente en menos de 1 minuto, aún más preferiblemente en menos de 45 segundos, y lo más preferiblemente en menos de 30 segundos.

Cuando la paciente todavía tiene útero, se puede administrar un componente progestágeno opcional además del componente estetrol.

Ejemplos de componentes progestágenos que pueden usarse adecuadamente de acuerdo con la presente invención incluyen: levonorgestrel, norgestimato, noretisterona, didrogesterona, drospirenona, 3-beta-hidroxidesogestrel, 3-cetodesogestrel, 17-desacetilnorgestimato, 19-norprogesterona, acetoxiprelestonolona, alilesterol, amgestona, clormadinona, ciproterona, demegestona, desogestrel, dienogest, dihidrogesterona, dimetisterona, etisterona, diacetato de

etinodiol, acetato de fluorogestona, gastrinona, gestodeno, gestrinona, hidroximetilprogesterona, hidroxiprogesterona, linestrenol, mecirogestona, medroxiprogesterona, megestrol, melegestrol, nomegestrol, noretindrona, noretinodrel, norgestrel (incluyendo d-norgestrel y dl-norgestrel), norgestrienona, normetisterona, progesterona, quingestanol, (17 alfa)-17-hidroxi-11-metileno-19-norpregna-4, 15-dien-20-in-3-ona, tibolona, trimegestona, algestona-acetofenida, nestorona, promegestona, ésteres de 17-hidroxiprogesterona, 19-nor-17hidroxiprogoesterona, 17alfa-etiniltestosterona, 17alfa-etinil-19-nortestosterona, d-17beta-acetoxi-13beta-etil-17alfa-etinilgon-4-en-3-ona oxima, 6beta, 7beta; 15beta, 16beta-dimetilen-3-oxo-17-pregna-4,9(11)-dieno-21, 17beta-carbolactona o tanaproget y precursores de estos compuestos que son capaces de liberar estos progestágenos *in vivo* cuando se usan en el presente método.

Preferiblemente, el componente progestágeno usado en el presente método se selecciona del grupo que consiste en progesterona, drospirenona, didrogesteron, precursores de estos progestágenos y mezclas de los mismos.

En una realización, la invención proporciona una composición de combinación que comprende un componente estetrol junto con progesterona.

En una realización, la invención proporciona una composición de combinación que comprende un componente estetrol junto con drospirenona.

En una realización, la invención proporciona una composición de combinación que comprende un componente estetrol junto con didrogesteron.

Cuando el componente progestágeno de la invención es drospirenona, se usa preferiblemente a una dosis diaria de 0.5 mg a 10 mg, incluso más preferiblemente de 1 mg a 4 mg.

Cuando el componente progestágeno de la invención es didrogesteron, se usa preferiblemente a una dosis diaria de

aproximadamente 5 mg a aproximadamente 10 mg, más preferiblemente a una dosis diaria de aproximadamente 5 mg.

Cuando el componente progestágeno de la invención es progesterona, se usa preferiblemente a una dosis diaria de 50 mg a 200 mg. En una realización, la progesterona se usa en una dosis diaria de 50 mg a 100 mg cuando se usa de forma continua. En otra realización, la progesterona se usa en una dosis diaria de 100 mg a 200 mg cuando se usa secuencialmente, por ejemplo, cuando se administra durante aproximadamente 14 días cada mes.

Cuando se usa un componente progestágeno diferente, la dosis diaria se ajusta de manera que se produzca el mismo efecto farmacológico que una dosis de 50 mg a 200 mg de progesterona.

En una realización preferida de la invención, la composición combina el componente estetrol y el componente progestágeno opcional en una única unidad de dosificación, preferiblemente una unidad de dosificación diaria. En una realización más preferida de la invención, dicha unidad de dosificación diaria combinada es una unidad de dosificación diaria combinada oral.

En una realización, la invención proporciona una unidad de dosificación diaria combinada oral que comprende un componente estetrol y progesterona.

En una realización, la invención proporciona una unidad de dosificación diaria combinada oral que comprende un componente estetrol y drospirenona.

En una realización, la invención proporciona una unidad de dosificación diaria combinada oral que comprende un componente estetrol y didrogesteronona.

En una realización preferida de la invención, la composición combina estetrol a una dosis diaria de aproximadamente 20 mg con progesterona a una dosis diaria de aproximadamente 100 mg.

En otra realización de la invención, el componente de estetrol se administra a una paciente que todavía tiene un útero junto con

un Modulador Selectivo del Receptor de Estrógeno (SERM), en particular junto con bazedoxifeno. Preferiblemente, el bazedoxifeno se administra a una dosis diaria de aproximadamente 10 mg a 50 mg. Más preferiblemente, el bazedoxifeno se administra a una dosis diaria de aproximadamente 20 mg.

En una realización, la invención proporciona una terapia de combinación que comprende un componente estetrol junto con bazedoxifeno.

En una realización, la invención proporciona una unidad de dosificación diaria combinada oral que comprende un componente estetrol y bazedoxifeno.

La presente invención se ha descrito anteriormente con referencia a una serie de realizaciones ejemplares. Son posibles modificaciones e implementaciones alternativas de algunas partes o elementos, y se incluyen en el alcance de protección como se define en las reivindicaciones adjuntas.

Ejemplos

Ejemplo 1: un estudio de búsqueda de dosis para seleccionar la dosis oral diaria de estetrol (E4) para el tratamiento de síntomas vasomotores en mujeres posmenopáusicas

Reclutamiento y duración del estudio:

El reclutamiento fue de aproximadamente 18 meses. La participación de los sujetos individuales fue de hasta 27 semanas: hasta 6 semanas de pre-selección y lavado, hasta 4 semanas de selección y período de descanso, hasta 91 días (13 semanas) de tratamiento con E4/placebo seguido de 2 semanas (14 días) de la terapia con progestina y una visita de seguimiento 1 semana después de completar la terapia con progestina solo en sujetos no histerectomizados.

Objetivo principal de eficacia:

Definir la dosis mínima efectiva (MED) de la dosis oral de E4 mediante la evaluación de los cambios en la frecuencia y la gravedad de los síntomas vasomotores (VMS) de moderados a graves.

Metodología:

Este fue un estudio prospectivo, multicéntrico, aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego, de búsqueda de dosis.

Población sujeto:

Los sujetos elegibles fueron mujeres posmenopáusicas histerectomizadas y no histerectomizadas de entre 40 y 65 años, inclusive, que presentaban al menos 7 sofocos moderados a graves/día o al menos 50 sofocos moderados a graves/semana.

Criterios de diagnóstico e inclusión:

Los sujetos cumplieron con todos los siguientes criterios de inclusión en la visita de aleatorización. Estos criterios se evaluaron durante el período de selección:

1. Mujeres de 40 a 65 años, inclusive, que presenten al menos 7 sofocos moderados a graves/día o al menos 50 sofocos moderados a graves/semana en la semana anterior a la aleatorización.

2. Índice de masa corporal (BMI) entre 18.0 y 35.0 kg/m², inclusive.

3. Estado posmenopáusico definido como niveles de hormona estimulante del folículo (FSH) > 40 UI/L y:

- amenorrea durante al menos 12 meses consecutivos o,
- amenorrea durante al menos 6 meses con estradiol (E2) <20 pg/mL o,
- Se requiere al menos 6 semanas de ooforectomía bilateral posquirúrgica con o sin histerectomía con una copia del informe de patología o una declaración en papel con membrete del médico del sujeto que documente que se extirparon ambos ovarios.

4. Para mujeres no histerectomizadas: útero intacto con un grosor endometrial bicapa ≤ 5 mm en TVUS.

5. Prueba de embarazo negativa.

6. Buena salud física y mental, a juicio del Investigador Principal (IP), sobre la base de antecedentes médicos, quirúrgicos y ginecológicos, examen físico, examen ginecológico, laboratorio clínico y signos vitales.

7. El sujeto ha proporcionado un consentimiento informado por escrito firmado y fechado antes de la admisión al estudio.

8. El sujeto es capaz de comprender y cumplir con los requisitos del protocolo, las instrucciones y las restricciones establecidas por el protocolo.

Criterio de exclusión:

Los posibles sujetos del estudio se excluyeron si uno de los siguientes criterios de exclusión estaba presente en la visita de aleatorización. Estos criterios se evaluaron durante el período de selección:

1. Para mujeres no histerectomizadas: enfermedad uterina o afección médica que incluye:

- a. Espesor endometrial bicapa > 5 mm según lo determinado por TVUS;
- b. Presencia de fibromas que oscurecen la evaluación del endometrio por TVUS;
- c. Historia o presencia de cáncer de útero;
- d. Presencia de hiperplasia endometrial;
- e. Presencia de un pólipo endometrial con epitelio hiperplásico o maligno.

2. Sangrado vaginal no diagnosticado en los últimos 12 meses.

3. Cualquier antecedente de malignidad con la excepción de carcinoma de células basales (excluido si dentro de los 2 años anteriores) o de células escamosas (excluido si está dentro del

año anterior) de la piel. Cualquier hallazgo clínicamente significativo en el examen de mama y/o en la mamografía sospechoso de malignidad de la mama que requiera pruebas clínicas adicionales para descartar cáncer de mama (sin embargo, se permitieron los quistes simples confirmados por ecografía). Nota: Se requería una mamografía de detección a menos que el sujeto tuviera una documentación escrita de una mamografía realizada en los últimos 9 meses.

4. Prueba de Papanicolaou cervical anormal en sujetos no histerectomizados (documentación escrita de la prueba anterior dentro de los 18 meses o prueba en el examen de detección) con evidencia de displasia cervical mayor que la lesión intraepitelial escamosa de bajo grado (LSIL). Se reclutaron mujeres con un diagnóstico de células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASCUS).

5. Presión arterial sistólica (PA) fuera del rango de 90 a 140 mmHg, BP diastólica fuera del rango de 60 a 90 mmHg y/o frecuencia cardíaca fuera del rango de 40 a 100 bpm. Se reclutaron sujetos con hipertensión leve a moderada que estaban controlados con un régimen antihipertensión estable si cumplían con los criterios de inclusión/exclusión.

6. Cualquier anomalía clínicamente significativa identificada en el ECG de 12 derivaciones de detección.

7. Antecedentes de enfermedad tromboembólica arterial o venosa (por ejemplo, trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, angina de pecho, etc.), antecedentes de coagulopatía conocida o factores de coagulación anormales.

8. Diabetes mellitus con pobre control glucémico en los últimos 6 meses valorados por valores de laboratorio de glucosa fuera de los rangos normales y hemoglobina glucosilada superior al 7%.

9. La dislipoproteinemia predispone al sujeto a la enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ASCVD). Si un sujeto tenía una puntuación de ASCVD a los 10 años $\geq 5\%$ calculado mediante el estimador de riesgo de ASCVD (guía de evaluación de riesgo cardiovascular ACC/AHA, 2013), no se la incluyó en el ensayo. En todos los casos, el nivel de colesterol LDL ≥ 190 mg/dL o el nivel plasmático de triglicéridos > 400 mg/dL fueron excluyentes.

Si un sujeto estaba recibiendo una terapia para reducir los lípidos, su tratamiento tenía que estar en una dosis estable durante al menos 1 mes antes de la selección y se debían utilizar los mismos criterios de elegibilidad.

10. Fumar >10 cigarrillos/día o usar de >1 ml/día de líquido que contenga nicotina para cigarrillos electrónicos.

11. Presencia o antecedentes de enfermedad de la vesícula biliar, a menos que se haya realizado una colecistectomía.

12. Lupus eritematoso sistémico.

13. Esclerosis múltiple.

14. Enfermedad hepática aguda o crónica.

15. Insuficiencia renal aguda o crónica, incluida la insuficiencia renal grave.

16. Trastornos tiroideos no controlados.

17. El sujeto tenía un historial de depresión mayor o trastorno de estrés postraumático (PTSD) dentro de los 2 años, o un historial de otro trastorno psiquiátrico mayor en cualquier momento (por ejemplo, esquizofrenia, trastorno bipolar, etc.).

18. Uso de fármacos que contienen estrógeno o progestina. Se requiere un período de limpieza antes del período de descanso en caso de uso de:

- a. Productos hormonales vaginales (anillos, cremas, geles): lavado de al menos 4 semanas;

- b. Estrógeno transdérmico o estrógeno/progestina: lavado de al menos 4 semanas;
- c. Estrógeno y/o progestina orales: lavado de al menos 4 semanas;
- d. Terapia de progestina intrauterina: lavado de al menos 4 semanas;

A los usuarios actuales de implantes de progestina o de terapia con fármacos inyectables de estrógeno solo no se les permitió participar a menos que el tratamiento se detuviera hace más de 3 meses. Los usuarios actuales de la terapia con gránulos de estrógeno o la terapia con medicamentos inyectables de progestina no pudieron participar a menos que el tratamiento se detuviera hace más de 6 meses.

19. Uso de tratamientos no hormonales para reducir los sofocos. Se requirió un período de lavado de 1 semana antes del período de descanso en el caso del uso de tratamientos no hormonales recetados y de venta libre (OTC) para los sofocos (como antidepresivos paroxetina, escitalopram, venlafaxina, desvenlafaxina y clonidina; o fitoestrógenos, cohosh negro, etc.). Si uno de estos tratamientos se tomaba concomitantemente con un fármaco que contenía estrógeno o progestina, los períodos de lavado se podían combinar y no tenían que ser secuenciales.

20. Uso de medicamentos que puedan afectar el resultado de los criterios de valoración del VMS dentro de los 28 días anteriores al período de descanso. Esto incluyó (pero no se limitó a): SSRIs [inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina], SNRIs [inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina], fármacos dopaminérgicos o antidopaminérgicos o gabapentina.

21. Historial o presencia de alergia al producto en investigación o medicamentos de esta clase, o historial de alergia al medicamento u otro tipo de alergia que, en opinión del investigador, contraindicara la participación del sujeto.

22. Historia o presencia de alergia o intolerancia a cualquier componente del producto en investigación.

23. Antecedentes de abuso o dependencia de alcohol o sustancias en los 12 meses según lo determinado por el Investigador, es decir, el sujeto consumió alcohol en exceso, abusó de drogas o tenía una condición que podría comprometer la capacidad del sujeto para cumplir con los requisitos del estudio en opinión del Investigador.

24. Empleados del Patrocinador o de la Organización de Investigación Contratada (CRO), o personal del departamento del Investigador y familiares afiliados a este estudio.

25. Sujetos con porfiria y sujetos con antecedentes conocidos o sospechados de una enfermedad sistémica clínicamente significativa, trastornos médicos inestables, enfermedad potencialmente mortal o neoplasias malignas actuales que supongan un riesgo para el sujeto en opinión del investigador.

26. Participación en otro estudio clínico de medicamentos en investigación dentro de 1 mes (30 días) o haber recibido un medicamento en investigación dentro de los últimos 3 meses (90 días).

27. El investigador lo consideró inadecuado por cualquier motivo.

Número de sujetos:

Principio de intención de tratar

Este principio afirma que el efecto de una política de tratamiento se puede evaluar mejor evaluando sobre la base de la intención de tratar a un sujeto (es decir, el régimen de tratamiento planificado) en lugar del tratamiento real administrado. Tiene la consecuencia de que los sujetos asignados a un grupo de tratamiento deben ser seguidos, evaluados y analizados como miembros de ese grupo, independientemente de su cumplimiento del curso de tratamiento planificado.

Además, el principio de intención de tratar implica que el análisis primario debe incluir a todos los sujetos asignados al azar.

La preservación de la asignación al azar inicial en el análisis es importante para prevenir el sesgo y proporcionar una base segura para las pruebas estadísticas. En muchos ensayos clínicos, el uso del conjunto de análisis completo proporciona una estrategia conservadora. En muchas circunstancias, también puede proporcionar estimaciones de los efectos del tratamiento que es más probable que reflejen los observados en la práctica posterior.

En el presente estudio, el grupo por intención de tratar incluyó un total de 257 pacientes.

Los sujetos fueron asignados al azar a uno de los 5 brazos de tratamiento en una proporción de 1:1:1:1:1. La asignación al azar se estratificó por centro.

Visitas de estudio:

Semana	Visita	Notación tal como se utiliza en todas las tablas, listados y figuras	Parte del estudio
Semana -7 a -4	Visita 1 (Pre-Selección)	V1	Selección
Semana -4 a -3	Visita 1a (Selección)	V1a	Selección
Semana -1	Visita 2 (Línea de base)	V2	Aleatorización
Semana 5	Visita 3	V3	Periodo de tratamiento
Semana 13	Visita 4 (EOT)	V4	Fin del tratamiento
Semana 16	Visita 5 (EOS)	V5	Fin del estudio

Producto de prueba y terapia de referencia, dosis y modo de administración

Todos los tratamientos (Estetrol, en adelante, E4, [2.5 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg] cápsula) se administraron una vez al día (QD) por vía oral durante al menos 12 semanas consecutivas hasta que se realizaron las últimas evaluaciones biológicas (día 91 como máximo).

Placebo, 1 cápsula administrada QD por vía oral durante al menos 12 semanas consecutivas hasta que se hayan realizado las últimas evaluaciones biológicas (día 90 máximo).

Si durante el transcurso del ensayo, se detectó un grosor endometrial de doble capa ≥ 15 mm en TVUS y/o sangrado uterino anormal (a juicio del ginecólogo a la luz de la terapia con estrógenos) fue notificado por una mujer no histerectomizada, se sometió a una biopsia de endometrio y se trató con progestina (10 mg de didrogesterona) una vez al día hasta el final de la semana 11 de forma secuencial (es decir, un período de tratamiento con progestina de 14 días seguido de una pausa del tratamiento con progestina de 14 días) además del tratamiento con E4/placebo. Si la biopsia endometrial mostró hiperplasia endometrial, la participación del sujeto se detuvo inmediatamente y el tratamiento de la hiperplasia se realizó según las pautas locales. Si volvía a producirse un sangrado uterino anormal después de una primera biopsia endometrial normal, se realizaba un examen ginecológico completo y una TVUS. Si fuera necesario a juicio del ginecólogo, se realizó una segunda biopsia endometrial. Después del período de tratamiento con E4/Placebo, todos los sujetos no histerectomizados (incluidos los que habían recibido la progestina previamente) recibieron terapia con progestina durante 14 días con 10 mg de didrogesterona QD.

Resultados

A. Parámetros vasomotores para cada uno de los 5 grupos de tratamiento

a. Frecuencia VMS

i. Cambio absoluto (cambio medio desde el valor inicial) en la frecuencia semanal de VMS moderado a grave

a) Semana a semana para cada grupo

Semana	2.5mg		5mg		10mg		15mg		Placebo	
	Media	SD	Media	SD	Media	SD	Media	SD	Media	SD
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
1	-17,28	19,71	-15,04	17,36	-13,37	19,59	-14,86	16,45	-16,65	16,24
2	-25,10	23,91	-21,68	19,26	-23,47	24,74	-29,19	20,25	-27,38	23,16
3	-32,46	26,15	-24,38	21,36	-31,34	25,21	-36,30	23,23	-30,16	23,09
4	-35,89	31,57	-27,57	22,47	-36,38	22,62	-41,43	21,60	-32,94	23,14
5	-37,16	33,27	-30,70	23,05	-39,07	21,55	-44,34	20,95	-34,70	23,01
6	-39,98	35,44	-38,02	22,13	-42,56	21,18	-46,58	19,83	-37,18	21,25
7	-42,44	36,96	-38,23	21,73	-43,30	22,18	-48,51	19,34	-38,55	21,85
8	-43,62	38,43	-38,55	23,54	-44,46	23,30	-48,35	19,75	-38,13	21,69
9	-45,19	36,91	-39,34	23,51	-45,19	24,22	-49,62	18,97	-39,25	22,74
10	-45,54	37,93	-39,83	23,79	-45,93	23,58	-48,88	20,04	-41,12	21,82
11	-44,74	39,30	-41,46	23,59	-45,90	23,57	-49,92	19,42	-42,50	22,68
12	-45,04	38,91	-40,60	24,37	-47,21	22,87	-50,94	18,38	-42,97	22,31

Para analizar los datos registrados en este estudio, los grupos de tratamiento se han comparado mediante un ANCOVA (análisis de covarianza) con respecto al cambio en la frecuencia semanal de VMS moderado a grave desde el inicio hasta las semanas 4 y 12. El modelo ANCOVA incluye tratamiento ("trt1") y centro de estudio ("SITEPOOL") como efecto fijo y valor inicial ("base") como covariable.

b) Significación de covariables

La siguiente tabla presenta una comparación de todos los grupos de tratamiento.

<i>Punto de tiempo de análisis (N)</i>	<i>Covariable</i>	<i>Valor_p</i>
4	trt1	0.0164
4	base	<.0001
4	SITEPOOL	0.2214
12	trt1	0.0384
12	base	<.0001
12	SITEPOOL	0.2706

Tras la revisión, se consideró que el efecto debido al centro de estudio no era muy importante y se realizó un segundo ANCOVA sin contabilizar los centros de estudio.

Sin efecto de sitio

<i>Punto de tiempo de análisis (N)</i>	<i>Covariable</i>	<i>Valor_p</i>
4	trt1	0.0130
4	base	<.0001
12	trt1	0.0254
12	base	<.0001

c) La siguiente tabla presenta el cambio medio desde el punto de partida por semana y tratamiento:

<i>Punto de tiempo de análisis (N)</i>	<i>Tratamiento planeado (mg)</i>	<i>Media ajustada LS</i>	<i>Límite de confianza inferior 95%</i>	<i>Límite de confianza superior 95%</i>
4	0	-33.7959277	-40.006133	-27.585722
4	2.5	-32.2601479	-38.742792	-25.777504
4	5	-27.4372730	-34.135693	-20.738853
4	10	-35.3672857	-41.716169	-29.018402
4	15	-43.5996056	-50.256441	-36.942770
12	0	-43.7344395	-50.150527	-37.318352
12	2.5	-40.1310220	-46.828579	-33.433465
12	5	-40.6802008	-47.600688	-33.759714
12	10	-45.8376026	-52.396965	-39.278240
12	15	-53.8273074	-60.704831	-46.949784

Sin efecto de sitio

<i>Punto de tiempo de análisis(N)</i>	<i>Tratamiento planeado (mg)</i>	<i>Media ajustada LS</i>	<i>Límite de confianza inferior 95%</i>	<i>Límite de confianza superior 95%</i>
4	0	-33.6519764	-39.821576	-27.482377
4	2.5	-32.6798943	-39.056255	-26.303533
4	5	-27.8705668	-34.540176	-21.200958
4	10	-35.8741722	-42.156516	-29.591828
4	15	-44.3569892	-50.965323	-37.748656
12	0	-43.9304437	-50.292513	-37.568374

<i>Punto de tiempo de análisis(N)</i>	<i>Tratamiento planeado (mg)</i>	<i>Media ajustada LS</i>	<i>Límite de confianza inferior 95%</i>	<i>Límite de confianza superior 95%</i>
12	2.5	-40.6840423	-47.259323	-34.108761
12	5	-41.0122585	-47.889936	-34.134581
12	10	-46.5333871	-53.011718	-40.055056
12	15	-54.9073270	-61.721817	-48.092837

Todas las pruebas estadísticas están respaldadas por la presentación de la media ajustada por mínimos cuadrados (media ajustada por LS: la media del grupo después de haber controlado una covariable; también denominada media marginal o media marginal estimada) e intervalos de confianza del 95% para los respectivos efectos del tratamiento. Estas medias e intervalos de confianza ajustados por LS se basan en los modelos estadísticos utilizados para el análisis.

Los intervalos de confianza implican que si se muestrea la misma población en numerosas ocasiones y se realizan estimaciones de intervalo en cada ocasión, los intervalos resultantes incluirían el parámetro de población real en aproximadamente el 95% de los casos.

d) La siguiente tabla presenta las diferencias con placebo por semana y tratamiento.

<i>Punto de tiempo de análisis (N)</i>	<i>Dosis alta (mg)</i>	<i>Dosis baja (mg)</i>	<i>Media ajustada LS</i>	<i>Límite de confianza inferior 95%</i>	<i>Límite de confianza superior 95%</i>	<i>Valor_p</i>
4	2.5	0	1.535780	-9.602669	12.674228	0.99183
4	5.0	0	6.358655	-4.958071	17.675380	0.44910
4	10.0	0	-1.571358	-12.573355	9.430639	0.99067
4	15.0	0	-9.803678	-21.033229	1.425873	0.10653
12	2.5	0	3.603418	-7.904295	15.111130	0.86103
12	5.0	0	3.054239	-8.637660	14.746138	0.92091
12	10.0	0	-2.103163	-13.469900	9.263574	0.97581
12	15.0	0	-10.092868	-21.694703	1.508967	0.10838

Sin efecto de sitio

<i>Punto de tiempo de análisis (N)</i>	<i>Dosis alta (mg)</i>	<i>Dosis baja (mg)</i>	<i>Media ajustada LS</i>	<i>Límite de confianza inferior 95%</i>	<i>Límite de confianza superior 95%</i>	<i>Valor_p</i>
4	2.5	0	0.972082	-10.164048	12.108212	0.99860
4	5.0	0	5.781410	-5.579628	17.142447	0.53888
4	10.0	0	-2.222196	-13.242056	8.797664	0.96728
4	15.0	0	-10.705013	-21.979289	0.569264	0.06834
12	2.5	0	3.246401	-8.237137	14.729940	0.89864
12	5.0	0	2.918185	-8.797276	14.633647	0.93259
12	10.0	0	-2.602943	-13.966584	8.760697	0.94911
12	15.0	0	-10.976883	-22.602878	0.649111	0.07057

A partir de estas tablas, se puede ver que la dosis diaria de 15 mg genera una diferencia casi estadísticamente significativa con el placebo a las 4 semanas (valor p de 0.10653 en el primer análisis estadístico y de 0.06834 en el análisis sin sitio agrupado) y a las 12 semanas (valor p de 0.10838 en el primer análisis estadístico, y de 0.07057 en el análisis sin sitio agrupado).

ii. Cambio relativo (% desde el valor inicial) en la frecuencia semanal de VMS moderado a grave

a) Semana a semana para cada grupo

Semana	2.5mg		5mg		10mg		15mg		Placebo	
	Media	SD	Media	SD	Media	SD	Media	SD	Media	SD
0	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
1	-23%	23%	-23%	28%	-21%	29%	-22%	33%	-26%	25%
2	-34%	27%	-33%	29%	-37%	37%	-46%	34%	-41%	35%
3	-44%	29%	-38%	33%	-48%	39%	-57%	34%	-45%	33%
4	-49%	33%	-43%	34%	-55%	35%	-67%	30%	-49%	32%
5	-50%	33%	-47%	34%	-60%	33%	-72%	28%	-52%	32%
6	-54%	36%	-57%	31%	-65%	33%	-76%	26%	-56%	30%
7	-57%	36%	-57%	30%	-66%	34%	-79%	25%	-58%	30%
8	-58%	38%	-57%	32%	-68%	35%	-79%	26%	-58%	31%
9	-61%	36%	-59%	32%	-69%	36%	-81%	24%	-60%	31%
10	-61%	37%	-60%	32%	-70%	35%	-80%	27%	-63%	30%
11	-60%	39%	-63%	31%	-70%	34%	-82%	25%	-65%	31%
12	-61%	38%	-62%	32%	-72%	33%	-84%	23%	-65%	30%

En esta tabla, se puede ver que la dosis diaria de 15 mg resultó en una reducción de más del 80% en la frecuencia de VMS de moderada a grave en comparación con el valor inicial.

b) Significación de covariables

La siguiente tabla presenta una comparación de todos los grupos de tratamiento.

<i>Punto de tiempo de análisis (N)</i>	<i>Covariable</i>	<i>Valor_p</i>
4	trt1	0.0147
4	base	0.3684
4	SITEPOOL	0.3236
12	trt1	0.0100
12	base	0.1490
12	SITEPOOL	0.0958

Sin efecto de sitio

<i>Punto de tiempo de análisis (N)</i>	<i>Covariable</i>	<i>Valor_p</i>
4	trt1	0.0107
4	base	0.2264
12	trt1	0.0065
12	base	0.0774

c) La siguiente tabla presenta el cambio relativo medio (%) desde el valor inicial por semana y tratamiento

<i>Punto de tiempo de análisis (N)</i>	<i>Tratamiento planeado (mg)</i>	<i>Media ajustada LS</i>	<i>Límite de confianza inferior 95%</i>	<i>Límite de confianza superior 95%</i>
4	0	-0.49080693	-0.578953	-0.402661
4	2.5	-0.48482309	-0.576836	-0.392811
4	5	-0.42247695	-0.517552	-0.327402
4	10	-0.54456428	-0.634678	-0.454450
4	15	-0.64721795	-0.741703	-0.552733
12	0	-0.64237949	-0.726371	-0.558388
12	2.5	-0.60565210	-0.693328	-0.517976
12	5	-0.60259514	-0.693189	-0.512001
12	10	-0.70041629	-0.786283	-0.614549
12	15	-0.80089486	-0.890927	-0.710863

Sin efecto de sitio

<i>Punto de tiempo de análisis (N)</i>	<i>Tratamiento planeado (mg)</i>	<i>Media ajustada LS</i>	<i>Límite de confianza inferior 95%</i>	<i>Límite de confianza superior 95%</i>
4	0	-0.48986685	-0.577115	-0.402619
4	2.5	-0.49532213	-0.585494	-0.405151
4	5	-0.43132298	-0.525642	-0.337004
4	10	-0.55503454	-0.643877	-0.466192
4	15	-0.66014529	-0.753597	-0.566693
12	0	-0.65107969	-0.735113	-0.567046
12	2.5	-0.62210640	-0.708956	-0.535256
12	5	-0.61436957	-0.705214	-0.523525
12	10	-0.71732171	-0.802891	-0.631752
12	15	-0.82338275	-0.913392	-0.733373

d) La siguiente tabla presenta las diferencias con placebo por semana y tratamiento.

<i>Punto de tiempo de análisis (N)</i>	<i>Dosis alta (mg)</i>	<i>Dosis baja (mg)</i>	<i>Media ajustada LS</i>	<i>Límite de confianza inferior 95%</i>	<i>Límite de confianza superior 95%</i>	<i>Valor _p</i>
4	2.5	0	0.005984	-0.152112	0.164079	0.99995
4	5.0	0	0.068330	-0.092296	0.228956	0.68478
4	10.0	0	-0.053757	-0.209916	0.102401	0.81738
4	15.0	0	-0.156411	-0.315800	0.002977	0.05622
12	2.5	0	0.036727	-0.113917	0.187372	0.93696
12	5.0	0	0.039784	-0.113271	0.192840	0.92218
12	10.0	0	-0.058037	-0.206836	0.090762	0.74506
12	15.0	0	-0.158515	-0.310392	-0.006639	0.03771

En esta Tabla se puede ver que la dosis diaria de 15 mg genera una diferencia estadísticamente significativa con placebo a las 12 semanas (valor p de 0.03771) y una diferencia casi estadísticamente significativa con placebo a las 4 semanas (valor p de 0.05622).

Es particularmente sorprendente observar los valores p bajos obtenidos para la dosis de 15 mg en comparación con los valores p elevados obtenidos para la dosis de 10 mg.

Sin efectos de sitio

<i>Punto de tiempo de análisis (N)</i>	<i>Dosis alta (mg)</i>	<i>Dosis baja (mg)</i>	<i>Media ajustada LS</i>	<i>Límite de confianza inferior 95%</i>	<i>Límite de confianza superior 95%</i>	<i>Valor _p</i>
4	2.5	0	-0.005455	-0.162937	0.152027	0.99996
4	5.0	0	0.058544	-0.102119	0.219206	0.78717
4	10.0	0	-0.065168	-0.221006	0.090670	0.69797
4	15.0	0	-0.170278	-0.329714	-0.010843	0.03206
12	2.5	0	0.028973	-0.122708	0.180654	0.97301
12	5.0	0	0.036710	-0.118034	0.191454	0.94271
12	10.0	0	-0.066242	-0.216339	0.083855	0.65761
12	15.0	0	-0.172303	-0.325866	-0.018741	0.02210

En esta tabla se puede ver que en el análisis estadístico sin tener en cuenta los efectos en el sitio, la dosis diaria de 15 mg genera una diferencia estadísticamente significativa con el placebo a las 4 semanas ($p = 0.03206$) y a las 12 semanas ($p = 0.02210$).

Es particularmente sorprendente observar los valores p bajos obtenidos para la dosis de 15 mg en comparación con los valores p elevados obtenidos para la dosis de 10 mg.

iii. Cambios de frecuencia en grupos de respondedores en la frecuencia semanal de VMS moderado a grave

La frecuencia de VMS también se estudió agrupando a los pacientes según su grado de respuesta.

Se preparó un primer grupo de pacientes que mostraban una respuesta del 50% o más (cambio relativo desde el valor inicial). Según este análisis, en la semana 12, el grupo de dosis diaria de 15 mg contiene 91.8% de respondedores, mientras que el grupo placebo contiene 65.5% de respondedores. La diferencia entre estos dos grupos tiene un valor p por debajo de 0.01, mientras que la diferencia entre el grupo de dosis diaria de 10 mg y el grupo de placebo no es estadísticamente significativa (valor $p > 0.1$).

Se preparó un segundo grupo de pacientes que mostraban una respuesta del 75% o más. Según este análisis, en la semana 12, el grupo de dosis diaria de 15 mg contiene 77.6% de respondedores, mientras que el grupo placebo contiene 43.6% de respondedores. La diferencia entre estos dos grupos tiene un valor p por debajo de 0.001, mientras que la diferencia entre el grupo de dosis diaria de 10 mg y el grupo de placebo no es estadísticamente significativa (valor $p > 0.05$).

b. Severidad de VMS

i. Cambio absoluto (cambio medio desde el valor inicial) en la gravedad semanal de VMS de moderada a grave

a) Semana a semana para cada grupo

Semana	2.5mg	5mg	10mg	15mg	Placebo
	Media	Media	Media	Media	Media
0	0	0	0	0	0
1	-0,1542	-0,098	-0,2028	-0,072	-0,1638
2	-0,2112	-0,1199	-0,3007	-0,2853	-0,2746
3	-0,3246	-0,1574	-0,3983	-0,4842	-0,2676
4	-0,3373	-0,2341	-0,4842	-0,5897	-0,3327
5	-0,3984	-0,1683	-0,5107	-0,7432	-0,4146
6	-0,5014	-0,3212	-0,6086	-0,7035	-0,45
7	-0,4562	-0,2787	-0,643	-0,8112	-0,4645
8	-0,5359	-0,3239	-0,6644	-0,8854	-0,52
9	-0,5465	-0,3249	-0,6864	-0,9092	-0,5522
10	-0,6052	-0,3667	-0,709	-0,9628	-0,5514
11	-0,5564	-0,4161	-0,666	-1,0123	-0,6551
12	-0,6279	-0,4007	-0,6941	-1,0425	-0,6604

Con el fin de analizar mejor los datos registrados en este estudio, los grupos de tratamiento se han comparado utilizando un ANCOVA (análisis de covarianza) con respecto al cambio en la gravedad de VMS moderado a grave desde el inicio a VMS leve, moderado y grave en la semana 4 y semana 12 para cada tratamiento activo versus placebo. Para las mujeres que experimentaron un alivio del 100% de VMS en la semana 4 y/o la semana 12, se les atribuyó un valor de cero. El modelo ANCOVA incluye el tratamiento ("trt1") como efecto fijo y el valor inicial ("base") como covariable.

b) Significación de covariables

La siguiente tabla presenta una comparación de todos los grupos de tratamiento.

Punto de tiempo de análisis (N)	Covariable	Valor_p
4	trt1	0.0119
4	base	0.3781
12	trt1	0.0032
12	base	0.7990

c) La siguiente tabla presenta el cambio medio desde el inicio por semana y tratamiento:

<i>Punto de tiempo de análisis (N)</i>	<i>Tratamiento planeado (mg)</i>	<i>Media ajustada LS</i>	<i>Límite de confianza inferior 95%</i>	<i>Límite de confianza superior 95%</i>
4	0	-0.327801	-0.470747	-0.184854
4	2.5	-0.341092	-0.486518	-0.195666
4	5	-0.238552	-0.393041	-0.084063
4	10	-0.482536	-0.627769	-0.337303
4	15	-0.588755	-0.739764	-0.437746
12	0	-0.658280	-0.868694	-0.447865
12	2.5	-0.629592	-0.843656	-0.415528
12	5	-0.402567	-0.629971	-0.175163
12	10	-0.693404	-0.907183	-0.479624
12	15	-1.042087	-1.264369	-0.819805

d) La siguiente tabla presenta las diferencias con placebo por semana y tratamiento.

<i>Punto de tiempo de análisis (N)</i>	<i>Dosis alta (mg)</i>	<i>Dosis baja (mg)</i>	<i>Media ajustada LS</i>	<i>Límite de confianza inferior 95%</i>	<i>Limite de confianza superior 95%</i>	<i>Valor_p</i>
4	2.5	0	-0.013291	-0.268767	0.242185	0.9998
4	5.0	0	0.089249	-0.174507	0.353004	0.8253
4	10.0	0	-0.154735	-0.409222	0.099751	0.3767
4	15.0	0	-0.260954	-0.520749	-0.001159	0.0486
12	2.5	0	0.028687	-0.347368	0.404743	0.9992
12	5.0	0	0.255713	-0.132530	0.643955	0.3062
12	10.0	0	-0.035124	-0.409723	0.339475	0.9981
12	15.0	0	-0.383807	-0.766221	-0.001394	0.0489

En esta tabla se puede ver que la dosis diaria de 15 mg genera una diferencia estadísticamente significativa con placebo a las 4 semanas (valor p de 0.0486) y a las 12 semanas (valor p de 0.0489). Por tanto, la dosis de 15 mg mejora significativamente la gravedad del VMS en las semanas 4 y 12 en comparación con el placebo.

También para el parámetro de gravedad, la diferencia entre las dosis de 10 mg y 15 mg es impresionante: esto se refleja en primer lugar en los cambios medios con respecto al valor inicial presentados en la Tabla de la sección c) anterior, donde, por ejemplo, a las 12 semanas, la media ajustada por LS para 10 mg es -0.69 (en comparación con -0.66 encontrado para el grupo de placebo), mientras que es -1.04 para el grupo de dosis diaria de 15 mg. Esta clara diferencia se refleja en una mejora de casi 8 veces en el valor p a las 4 semanas cuando se cambia de 10 mg a 15 mg por día, y una mejora de más de 20 veces en el valor p a las 12 semanas cuando se cambia de 10 mg a 15 mg por día.

ii. Cambio relativo (% desde el valor inicial) en la gravedad semanal de VMS de moderado a grave.

a) Semana a semana para cada grupo

Semana	2.5mg	5mg	10mg	15mg	Placebo
	Media	Media	Media	Media	Media
0	0%	0%	0%	0%	0%
1	-7%	-4%	-8%	-3%	-7%
2	-9%	-5%	-13%	-12%	-12%
3	-14%	-7%	-17%	-20%	-11%
4	-15%	-10%	-20%	-24%	-14%
5	-17%	-7%	-21%	-31%	-18%
6	-22%	-14%	-26%	-30%	-19%
7	-20%	-12%	-27%	-34%	-20%
8	-24%	-14%	-28%	-37%	-22%
9	-24%	-14%	-28%	-38%	-23%
10	-26%	-15%	-29%	-40%	-23%
11	-25%	-18%	-25%	-42%	-28%
12	-28%	-17%	-28%	-44%	-27%

En esta tabla, se puede ver que la dosis diaria de 15 mg resultó en una reducción de más del 40% en la severidad de VMS moderada a severa en comparación con el valor inicial.

b) Significación de covariables

La siguiente tabla presenta una comparación de todos los grupos de tratamiento.

<i>Punto de tiempo de análisis (N)</i>	<i>Covariable</i>	<i>Valor_p</i>
4	trt1	0.0126
4	base	0.6594
12	trt1	0.0031
12	base	0.1651

c) La siguiente tabla presenta el cambio relativo medio desde el valor inicial por semana y tratamiento.

<i>Análisis de punto de tiempo (N)</i>	<i>Tratamiento planeado (mg)</i>	<i>Media ajustada LS</i>	<i>Límite de confianza inferior 95%</i>	<i>Límite de confianza superior 95%</i>
4	0	-0.140987	-0.200215	-0.081759
4	2.5	-0.145345	-0.205600	-0.085090
4	5	-0.095556	-0.159566	-0.031546
4	10	-0.201564	-0.261739	-0.141388
4	15	-0.242707	-0.305276	-0.180139
12	0	-0.279744	-0.368327	-0.191161
12	2.5	-0.275038	-0.365158	-0.184919
12	5	-0.164881	-0.260616	-0.069145
12	10	-0.286159	-0.376158	-0.196159
12	15	-0.437476	-0.531055	-0.343897

d) La siguiente tabla presenta las diferencias con placebo por semana y tratamiento.

<i>Punto de tiempo de análisis (N)</i>	<i>Dosis alta (mg)</i>	<i>Dosis baja (mg)</i>	<i>Media ajustada LS</i>	<i>Límite de confianza inferior 95%</i>	<i>Límite de confianza superior 95%</i>	<i>Valor_p</i>
4	2.5	0	-0.004358	-0.110211	0.101495	0.9999
4	5.0	0	0.045431	-0.063853	0.154714	0.7006
4	10.0	0	-0.060577	-0.166020	0.044866	0.4281
4	15.0	0	-0.101720	-0.209363	0.005922	0.0702

12	2.5	0	0.004705	-0.153612	0.163022	1.0000
12	5.0	0	0.114863	-0.048585	0.278310	0.2522
12	10.0	0	-0.006415	-0.164119	0.151289	0.9999
12	15.0	0	-0.157732	-0.318726	0.003261	0.0568

En esta tabla se puede ver que la dosis diaria de 15 mg genera una diferencia casi estadísticamente significativa con el placebo a las 12 semanas (valor p de 0.0568). La dosis diaria de 15 mg mejora la gravedad del VMS en las semanas 4 y 12 en comparación con el placebo, mientras que la dosis diaria de 10 mg aquí nuevamente apenas se distingue del placebo, especialmente a las 12 semanas.

c. Puntaje ponderado semanal de sofocos

i. Cambio absoluto (cambio medio desde el valor inicial) en la puntuación ponderada semanal

a) Semana a semana para cada grupo

Semana	2.5mg	5mg	10mg	15mg	Placebo
	Media	Media	Media	Media	Media
0	2,4151	1,8297	2,3773	2,219	2,0545
1	-40,805	-33,7092	-31,4591	-33,1745	-38,203
2	-58,6163	-49,1319	-54,0849	-67,6983	-64,1272
3	-74,8798	-56,9697	-73,5189	-85,1915	-70,45
4	-82,75	-64,8344	-87,2673	-98,8329	-77,936
5	-84,6062	-71,6181	-93,4648	-105,223	-83,073
6	-89,9842	-88,2337	-101,646	-110,268	-89,6742
7	-94,2468	-88,2989	-103,024	-115,263	-92,9248
8	-97,1084	-89,2039	-104,835	-115,656	-91,6603
9	-101,429	-90,923	-107,578	-118,578	-94,9918
10	-100,18	-91,4798	-109,514	-116,853	-99,4484
11	-97,6016	-95,8365	-109,532	-119,365	-102,771
12	-98,5424	-93,5117	-111,764	-121,777	-104,292

b) Significación de covariables

La siguiente tabla presenta una comparación de todos los grupos de tratamiento.

<i>Punto de tiempo de análisis (N)</i>	<i>Covariable</i>	<i>Valor_p</i>
4	trt1	0.0128
4	base	<.0001
12	trt1	0.0107
12	base	<.0001

c) La siguiente tabla presenta el cambio medio desde el valor inicial por semana y tratamiento:

<i>Punto de tiempo de análisis(N)</i>	<i>Tratamiento planeado (mg)</i>	<i>Media ajustada LS</i>	<i>Límite de confianza inferior 95%</i>	<i>Límite de confianza superior 95%</i>
4	0	-78.267781	-93.531339	-63.004223
4	2.5	-75.370737	-91.064629	-59.676845
4	5	-66.878234	-83.400001	-50.356467
4	10	-85.563378	-101.119727	-70.007030
4	15	-106.330686	-122.645517	-90.015855
12	0	-104.682568	-120.535991	-88.829145
12	2.5	-89.857250	-106.157637	-73.556864
12	5	-95.915504	-113.075759	-78.755249
12	10	-109.760136	-125.917663	-93.602609
12	15	-130.594733	-147.540056	-113.649411

d) La siguiente tabla presenta las diferencias con placebo por semana y tratamiento.

<i>Punto de tiempo de análisis(N)</i>	<i>Dosis alta (mg)</i>	<i>Dosis baja (mg)</i>	<i>Media ajustada LS</i>	<i>Límite de confianza inferior 95%</i>	<i>Límite de confianza superior</i>	<i>Valor_p</i>
4	2.5	0	2.897044	-24.495634	30.289722	0.9970
4	5.0	0	11.389547	-16.739876	39.518971	0.7205
4	10.0	0	-7.295597	-34.556270	19.965075	0.9147
4	15.0	0	-28.062905	-55.994318	-0.131492	0.0485
12	2.5	0	14.825318	-13.625957	43.276593	0.5176

<i>Punto de tiempo de análisis(N)</i>	<i>Dosis alta (mg)</i>	<i>Dosis baja (mg)</i>	<i>Media ajustada LS</i>	<i>Límite de confianza inferior 95%</i>	<i>Límite de confianza superior</i>	<i>Valor_p</i>
12	5.0	0	8.767064	-20.449428	37.983557	0.8780
12	10.0	0	-5.077568	-33.391737	23.236601	0.9785
12	15.0	0	-25.912165	-54.922995	3.098664	0.0951

ii. Cambio relativo (% desde el valor inicial) en la puntuación ponderada semanal

a) Semana por semana para cada grupo

Semana	2.5mg	5mg	10mg	15mg	Placebo
	Media	Media	Media	Media	Media
0	0%	0%	0%	0%	0%
1	-22%	-22%	-20%	-19%	-24%
2	-32%	-32%	-35%	-43%	-40%
3	-43%	-37%	-47%	-56%	-43%
4	-47%	-43%	-54%	-66%	-47%
5	-48%	-46%	-58%	-70%	-51%
6	-51%	-56%	-64%	-74%	-55%
7	-53%	-56%	-64%	-78%	-57%
8	-55%	-56%	-66%	-78%	-57%
9	-57%	-58%	-67%	-80%	-58%
10	-57%	-59%	-68%	-79%	-62%
11	-56%	-61%	-69%	-80%	-64%
12	-57%	-60%	-70%	-82%	-65%

b) Significación de covariables

La siguiente tabla presenta una comparación de todos los grupos de tratamiento.

<i>Punto de tiempo de análisis (N)</i>	<i>Covariable</i>	<i>Valor_p</i>
4	trt1	0.0108
4	base	0.4181
12	trt1	0.0024

<i>Punto de tiempo de análisis (N)</i>	<i>Covariable</i>	<i>Valor_p</i>
12	base	0.0593

c) La siguiente tabla presenta el cambio relativo medio desde el valor inicial por semana y tratamiento.

<i>Punto de tiempo de análisis (N)</i>	<i>Tratamiento planeado (mg)</i>	<i>Media ajustada LS</i>	<i>Límite de confianza inferior 95%</i>	<i>Límite de confianza superior 95%</i>
4	0	-0.474107	-0.562044	-0.386170
4	2.5	-0.473966	-0.564382	-0.383549
4	5	-0.426177	-0.521362	-0.330991
4	10	-0.541886	-0.631510	-0.452262
4	15	-0.650317	-0.744310	-0.556323
12	0	-0.644566	-0.728624	-0.560509
12	2.5	-0.579457	-0.665884	-0.493029
12	5	-0.599251	-0.690237	-0.508264
12	10	-0.699351	-0.785021	-0.613681
12	15	-0.812214	-0.902061	-0.722368

d) La siguiente tabla presenta las diferencias con placebo por semana y tratamiento.

<i>Punto de tiempo de análisis (N)</i>	<i>Dosis alta (mg)</i>	<i>Dosis baja (mg)</i>	<i>Media ajustada LS</i>	<i>Límite de confianza inferior 95%</i>	<i>Límite de confianza superior 95%</i>	<i>Valor_p</i>
4	2.5	0	-0.473966	-0.564382	-0.383549	1.0000
4	5.0	0	-0.426177	-0.521362	-0.330991	0.8833
4	10.0	0	-0.541886	-0.631510	-0.452262	0.6745
4	15.0	0	-0.650317	-0.744310	-0.556323	0.0267
12	2.5	0	-0.579457	-0.665884	-0.493029	0.6744
12	5.0	0	-0.599251	-0.690237	-0.508264	0.8871
12	10.0	0	-0.699351	-0.785021	-0.613681	0.7861
12	15.0	0	-0.812214	-0.902061	-0.722368	0.0276

En esta tabla se puede ver que la dosis diaria de 15 mg genera una diferencia estadísticamente significativa con placebo a las 4 semanas (valor p de 0.0267) y a las 12 semanas (valor p de 0.0276).

Es particularmente sorprendente observar los valores p bajos obtenidos para la dosis de 15 mg en comparación con los valores p elevados obtenidos para la dosis de 10 mg.

B. Parámetros de los vasomotores para los grupos de 10 mg y 15 mg en comparación con el placebo y las dosis ineficaces (2.5 mg y 5 mg) agrupadas

Con base en los resultados observados en la sección A anterior, se hizo evidente que las dos dosis más bajas probadas (2.5 mg por día y 5 mg por día) no mostraron eficacia. Se preparó así un análisis adicional de los resultados, donde los datos de estas dos dosis se agruparon con la dosis de placebo y se compararon con las dosis de 10 mg y 15 mg.

1. Cambio relativo (% desde el valor inicial) en la frecuencia semanal de VMS moderado a grave

a) Semana a semana para cada grupo

Semana	10mg		15mg		Placebo con 2.5 y 5 mg	
	Media	SD	Media	SD	Media	SD
0	0%	0%	0%	0%	0%	0%
1	-21%	29%	-22%	33%	-24%	25%
2	-37%	37%	-46%	34%	-35%	31%
3	-48%	39%	-57%	34%	-42%	32%
4	-55%	35%	-67%	30%	-47%	33%
5	-60%	33%	-72%	28%	-50%	33%
6	-65%	33%	-76%	26%	-56%	32%
7	-66%	34%	-79%	25%	-58%	32%
8	-68%	35%	-79%	26%	-58%	34%
9	-69%	36%	-81%	24%	-60%	33%
10	-70%	35%	-80%	27%	-61%	33%
11	-70%	34%	-82%	25%	-63%	34%
12	-72%	33%	-84%	23%	-63%	33%

b) Significación de covariables

<i>Punto de tiempo de análisis (N)</i>	<i>Covariable</i>	<i>Valor_p</i>
4	trt1	0.0039
4	base	0.3935
4	SITEPOOL	0.3308
12	trt1	0.0017
12	base	0.1244
12	SITEPOOL	0.0957

c) Comparaciones por pares con placebo (incluidas dosis ineficaces de 2.5 mg y 5 mg)

<i>Punto de tiempo de análisis(N)</i>	<i>Tratamiento planeado (mg)</i>	<i>Media ajustada LS</i>	<i>Límite de confianza inferior 95%</i>	<i>Límite de confianza superior 95%</i>
4	0	-0.46779276	-0.521579	-0.414007
4	10	-0.54424142	-0.634204	-0.454279
4	15	-0.64752092	-0.741851	-0.553191
12	0	-0.61799510	-0.669162	-0.566828
12	10	-0.70075417	-0.786337	-0.615172
12	15	-0.80058459	-0.890322	-0.710847

d) Diferencias con placebo (incluidas dosis ineficaces de 2.5 mg y 5 mg)

<i>Punto de tiempo de análisis (N)</i>	<i>Dosis alta (mg)</i>	<i>Dosis baja (mg)</i>	<i>Media ajustada LS</i>	<i>Límite de confianza inferior 95%</i>	<i>Límite de confianza superior 95%</i>	<i>Valor_p</i>
4	10.0	0	-0.076449	-0.193421	0.040523	0.26148
4	15.0	0	-0.179728	-0.301777	-0.057679	0.00218
12	10.0	0	-0.082759	-0.194036	0.028518	0.17979
12	15.0	0	-0.182589	-0.298696	-0.066483	0.00099

Como ya se mencionó en la Sección A) anterior, es particularmente sorprendente observar los valores p bajos obtenidos para la dosis diaria de 15 mg en comparación con los valores p elevados obtenidos para la dosis diaria de 10 mg, lo que demuestra el alivio único obtenido con la dosis diaria de 15 mg.

2. Cambio relativo (% desde el valor inicial) en la puntuación ponderada semanal de los sofocos:

a) Semana a semana para cada grupo

Semana	10mg		15mg		Placebo con 2.5 y 5 mg	
	Media	SD	Media	SD	Media	SD
0	0%	0%	0%	0%	0%	0%
1	-20%	28%	-22%	32%	-24%	25%
2	-34%	36%	-45%	32%	-36%	30%
3	-46%	39%	-56%	32%	-42%	31%
4	-53%	34%	-66%	29%	-46%	32%
5	-57%	32%	-70%	27%	-49%	33%
6	-62%	32%	-72%	26%	-54%	32%
7	-64%	32%	-75%	25%	-55%	31%
8	-66%	34%	-76%	26%	-56%	32%
9	-66%	34%	-78%	25%	-57%	31%
10	-68%	34%	-77%	27%	-59%	32%
11	-68%	33%	-79%	26%	-60%	33%
12	-69%	32%	-81%	24%	-60%	32%

b) Significación de covariables

Punto de tiempo de análisis (N)	Covariable	Valor_p
4	trt1	0.0037
4	base	0.5294
4	SITEPOOL	0.3783
12	trt1	0.0015
12	base	0.0770

<i>Punto de tiempo de análisis (N)</i>	<i>Covariable</i>	<i>Valor_p</i>
12	SITEPOOL	0.0487

c) Comparaciones por pares con placebo (incluidas dosis ineficaces de 2.5 mg y 5 mg)

<i>Punto de tiempo de análisis (N)</i>	<i>Tratamiento planeado (mg)</i>	<i>Media ajustada LS</i>	<i>Límite de confianza inferior 95%</i>	<i>Límite de confianza superior 95%</i>
4	0	-0.45362100	-0.506219	-0.401023
4	10	-0.51368261	-0.601866	-0.425499
4	15	-0.63242707	-0.724866	-0.539989
12	0	-0.59132448	-0.640861	-0.541788
12	10	-0.67757463	-0.760625	-0.594524
12	15	-0.76832743	-0.855386	-0.681269

d) Diferencias con placebo (incluidas dosis ineficaces de 2.5 mg y 5 mg)

<i>Punto de tiempo de análisis(N)</i>	<i>Dosis alta (mg)</i>	<i>Dosis baja (mg)</i>	<i>Media ajustada LS</i>	<i>Límite de confianza inferior 95%</i>	<i>Límite de confianza superior 95%</i>	<i>Valor_p</i>
4	10.0	0	-0.060062	-0.174760	0.054636	0.41666
4	15.0	0	-0.178806	-0.298114	-0.059498	0.00178
12	10.0	0	-0.086250	-0.194272	0.021772	0.14044
12	15.0	0	-0.177003	-0.289367	-0.064639	0.00097

Como ya se mencionó en la Sección A) anterior, se puede ver que la dosis diaria de 15 mg genera una diferencia estadísticamente significativa con el placebo a las 4 semanas (valor *p* de 0.00178) y a las 12 semanas (valor *p* de 0.00097).

Nuevamente, es particularmente sorprendente observar los valores p bajos obtenidos para la dosis de 15 mg en comparación con los valores p elevados obtenidos para la dosis de 10 mg.

C. Escala de calificación de la menopausia

La Escala de calificación de la menopausia (MRS) es una escala de calidad de vida relacionada con la salud que permite medir la gravedad de las quejas relacionadas con la edad/menopausia mediante la calificación de un perfil de síntomas (Heinemann et al., 2003, "*Versiones internacionales de la calificación de la Escala de menopausia (MRS)*" Health Qual Life Outcomes 1:28; Heinemann et al., 2004, "*Escala de calificación de la menopausia (MRS): una revisión metodológica*". Health Qual Life Outcomes 2:45; Heinemann et al., 2004, "*¿La escala de calificación de la menopausia (MRS) como medida de resultado para el tratamiento hormonal? Un estudio de validación*". Resultados de Health Qual Life 2:67).

La puntuación aumenta punto a punto con el aumento de la gravedad de las quejas percibidas subjetivamente en cada uno de los 11 elementos (gravedad expresada en 0 a 4 puntos en cada elemento). Al marcar estas 5 posibles casillas de "gravedad" para cada uno de los elementos del cuestionario, la encuestada proporciona su percepción personal. El puntaje total de MRS varía entre 0 (asintomático) y 44 (grado más alto de quejas). Las puntuaciones mínimas/máximas varían entre tres dimensiones dependiendo del número de quejas asignadas a la dimensión respectiva de los síntomas (Heinemann et al., 2003, Health Qual Life Outcomes 1:28):

1. síntomas psicológicos: 0 a 16 puntos de puntuación (4 síntomas: deprimido, irritable, ansioso, agotado);
2. síntomas somato-vegetativos: 0 a 16 puntos (4 síntomas: sudoración/rubor, problemas cardíacos, trastornos del sueño, problemas de articulaciones y músculos);

3. Síntomas urogenitales: 0 a 12 puntos (3 síntomas: problemas sexuales, molestias urinarias, sequedad vaginal).

Puntaje total de MRS

Semana	2.5mg		5mg		10mg		15mg		Placebo	
	Media	SD	Media	SD	Media	SD	Media	SD	Media	SD
Punto de partida	16.5	7.2	16.5	7.3	17.6	7.6	16.4	8.1	18.2	8.9
Semana 4	10.3	5.6	10.5	6.7	11.7	6.8	8.7	6.2	12.8	8.0
Semana 12	9.5	6.7	11.0	7.7	9.7	6.9	8.1	5.8	11.4	7.8

La escala de calificación de la menopausia (MRS) apunta a una mejora general en la calidad de vida, con el efecto más fuerte para la dosis de 15 mg. A esta dosis, se observó un efecto estadísticamente significativo en comparación con el placebo en la semana 4, con un valor p de 0.0113 y se observó un efecto casi estadísticamente significativo en la semana 12, con un valor p de 0.0694.

D. Síntomas genitourinarios (GSM)

Se registró el cambio desde el inicio hasta la semana 12 en los siguientes síntomas de GSM (autoevaluación del sujeto VVA):

- a) Sequedad vaginal (sensación de sequedad o ardor en la vagina; ninguna = 0 leve = 1, moderada = 2 o severa = 3):

Dosis E4 (mg)	Punto de partida (media $\pm$ SD)	Semana 12 (media $\pm$ SD)	Valor- p vs placebo
2.5	1 $\pm$ 0.90	0.5 $\pm$ 0.77	0.3345
5	1.3 $\pm$ 0.94	0.7 $\pm$ 0.86	0.1202
10	1 $\pm$ 0.93	0.5 $\pm$ 0.75	0.0798
15	1.1 $\pm$ 1.04	0.5 $\pm$ 0.68	0.0291*
Placebo	1.3 $\pm$ 1.10	0.9 $\pm$ 1.02	

* $p < 0.05$ vs placebo en la semana 12.

- b) Irritación/picazón vaginal y/o vulvar (sensación de irritación anormal o condición sensible en la

vagina; ninguna = 0, leve = 1, moderada = 2 o severa = 3):

Dosis E4 (mg)	Valor inicial (media $\pm$ SD)	Semana 12 (media $\pm$ SD)	Valor-p vs placebo
2.5	0.7 $\pm$ 0.96	0.3 $\pm$ 0.60	0.1717
5	0.6 $\pm$ 0.90	0.4 $\pm$ 0.65	0.9618
10	0.7 $\pm$ 0.87	0.3 $\pm$ 0.64	0.2487
15	0.5 $\pm$ 0.85	0.4 $\pm$ 0.70	0.931
Placebo	0.8 $\pm$ 0.92	0.5 $\pm$ 0.77	

c) Disuria (sensación de dolor o dificultad para orinar; ninguna = 0, leve = 1, moderada = 2 o severa = 3):

Dosis E4 (mg)	Valor inicial (media $\pm$ SD)	Semana 12 (media $\pm$ SD)	Valor-p vs placebo
2.5	0.2 $\pm$ 0.56	0 $\pm$ 0.19	0.2942
5	0.2 $\pm$ 0.56	0 $\pm$ 0.20	0.3488
10	0.2 $\pm$ 0.58	0.1 $\pm$ 0.23	0.3386
15	0.3 $\pm$ 0.58	0.3 $\pm$ 0.61	0.643
Placebo	0.2 $\pm$ 0.60	0.3 $\pm$ 0.55	

d) Dolor vaginal asociado con la actividad sexual (sensación de dolor durante las relaciones sexuales ninguno = 0, leve = 1, moderado = 2 o intenso = 3):

Dosis E4 (mg)	Valor inicial (mean $\pm$ SD)	Semana 12 (mean $\pm$ SD)	Valor-p- vs placebo
2.5	0.6 $\pm$ 0.77	0.3 $\pm$ 0.73	0.0763
5	1 $\pm$ 1.07	0.5 $\pm$ 0.78	0.0246*
10	0.6 $\pm$ 0.77	0.2 $\pm$ 0.36	0.0004**
15	0.7 $\pm$ 0.90	0.3 $\pm$ 0.54	0.0006**
Placebo	1 $\pm$ 1.14	0.7 $\pm$ 1.01	

- e) Sangrado vaginal asociado con la actividad sexual (pérdida de sangre con las relaciones sexuales; presencia = 1 versus ausencia = 0):

Dosis E4 (mg)	Valor inicial		Semana 12		Valor-p vs placebo
	Presencia (%)	Ausencia (%)	Presencia (%)	Ausencia (%)	
2.5	0	100	0	100	0.9958
5	6.4	91.5 [#]	0	100	0.903
10	0	100	0	100	0.9955
15	0	97.9 [#]	4.2	95.8	0.9308
Placebo	3.6	92.7 [#]	3.6	96.4	

[#]Algunos pacientes no tuvieron actividad sexual

La evolución de los síntomas de VVA apunta a una mejora general, con el efecto más fuerte para la dosis diaria de 15 mg. Para el dolor vaginal asociado con la actividad sexual, se observan diferencias significativas con placebo con las dosis de 5, 10 y 15 mg diarios con valor *p* de 0.0246, 0.0004 y 0.0006, respectivamente. Sin embargo, la sequedad vaginal, que generalmente se considera el síntoma más molesto, solo mejora significativamente con la dosis diaria de 15 mg, con un valor *p* de 0.0291.

E. Medidas relacionadas con los efectos secundarios del tratamiento

1. Número de pacientes con biopsias

Grupos de Tratamiento	Placebo	2.5 mg	5 mg	10 mg	15 mg
Número de pacientes con biopsias	4	4	5	11	9

2. Eventos adversos (AEs)

Grupo de tratamiento	Placebo	2.5 mg	5 mg	10 mg	15 mg
Cuenta de Aes emergentes (TEAEs)	71	61	63	95	82
Porcentaje de pacientes con TEAE severo	9.1	7.7	10.6	7.4	6.1
Porcentaje de pacientes con TEAE que lleva a la interrupción del estudio	3.6	1.9	6.4	5.6	4.1

Se puede ver en la tabla anterior que los pacientes del grupo de 15 mg presentan menos TEAEs que los pacientes del grupo de 10 mg. En el grupo de 10 mg de pacientes que tenían AEs, el promedio fue de 3.2 AEs por paciente. En comparación, en el grupo de 15 mg, los pacientes que tenían AEs tenían una media de 2.6 AEs. A nivel mundial, esos datos muestran que la dosis diaria de 15 mg proporciona un alivio significativo del VMS sin generar AEs adicionales para los pacientes. Además, hubo menos requisitos de biopsias en el grupo de 15 mg por día que en el grupo de 10 mg por día.

Esto se confirma con el siguiente análisis estadístico. Utilizando un modelo de regresión de Poisson con un efecto aleatorio para el paciente y el grupo de tratamiento como covariable para modelar el recuento de TEAEs en los diferentes grupos de tratamiento, se puede demostrar que no hay diferencia estadística entre los grupos de tratamiento (valor p de 0.099). En segundo lugar, se utilizó una prueba de chi-cuadrado para evaluar si la prevalencia de pacientes que informaron TEAEs en cada grupo de tratamiento fue similar. No se encontraron diferencias estadísticas entre los grupos de tratamiento (valor p de 0.575).

3. Pacientes que abandonan el estudio

Grupo de Tratamiento	Placebo	2.5 mg	5 mg	10 mg	15 mg
Número de pacientes que abandonan el estudio	14	9	11	15	8

F. Mediciones realizadas a dosis diarias de 15 mg y 20 mg

Con el fin de evaluar mejor el potencial de aumentar la dosis diaria más allá de la dosis mínima efectiva de 15 mg al día, se siguieron varios parámetros en un estudio en el que se administró estetrol a la dosis aumentada de 20 mg al día.

1. Nivel de triglicéridos (mmol/L)

Tratamiento	Parámetro	Valor inicial	Fin del tratamiento *	
			Valor real	Cambio real del valor inicial
E4 15 mg	Media	1.32	1.61	0.20
	SD	0.64	0.94	0.82
	Mediana	1.21	1.40	0.15
E4 20 mg	Media	1.43	1.53	0.10
	SD	0.47	0.63	0.44
	Mediana	1.40	1.40	0.10

* El final del tratamiento fue después de 28 días para la dosis de 20 mg y después de 12 semanas para la dosis de 15 mg.

2. Nivel de glucosa (mmol/L)

Tratamiento	Parámetro	Valor inicial	Fin del tratamiento *	
			Valor real	Cambio real del valor inicial
E4 15 mg	Media	4.77	4.79	0.02
	SD	0.37	0.58	0.56
	Mediana	4.72	4.77	0.05
E4 20 mg	Media	5.53	5.44	-0.10
	SD	0.54	0.50	0.22
	Mediana	5.60	5.60	-0.15

* El final del tratamiento fue después de 28 días para la dosis de 20 mg y después de 12 semanas para la dosis de 15 mg.

3. Nivel de colesterol (mmol/L)

Tratamiento	Parámetro	Valor inicial	Fin del tratamiento *	
			Valor real	Cambio real del valor inicial
E4 15 mg	Media	5.51	5.63	0.12
	SD	0.83	0.97	0.73
	Mediana	5.62	5.71	0.08
E4 20 mg	Media	6.27	6.09	-0.18
	SD	0.90	0.96	0.65
	Mediana	6.25	6.10	-0.20

* El final del tratamiento fue después de 28 días para la dosis de 20 mg y después de 12 semanas para la dosis de 15 mg.

4. Nivel de HDL-colesterol (mmol/L)

Tratamiento	Parámetro	Valor inicial	Fin del tratamiento *
-------------	-----------	---------------	-----------------------

			Valor real	Cambio real del valor inicial
E4 15 mg	Media	1.73	1.89	0.16
	SD	0.46	0.41	0.24
	Mediana	1.66	1.81	0.17
E4 20 mg	Media	1.68	1.97	0.29
	SD	0.37	0.36	0.14
	Mediana	1.60	1.90	0.35

* El final del tratamiento fue después de 28 días para la dosis de 20 mg y después de 12 semanas para la dosis de 15 mg.

5. Nivel LDL-colesterol (mmol/L)

Tratamiento	Parámetro	Valor inicial	Fin del tratamiento *	
			Valor real	Cambio real del valor inicial
E4 15 mg	Media	3.05	3.14	0.09
	SD	0.85	0.95	0.45
	Mediana	3.22	3.25	0.10
E4 20 mg	Media	3.94	3.43	-0.51
	SD	0.98	1.05	0.56
	Mediana	4.00	3.45	-0.65

* El final del tratamiento fue después de 28 días para la dosis de 20 mg y después de 12 semanas para la dosis de 15 mg.

De las 5 tablas anteriores se puede observar que estos parámetros de lípidos y el nivel de glucosa no se comportan de manera significativamente diferente cuando se usa una dosis diaria de 20 mg en lugar de una dosis diaria de 15 mg.

6. Telopéptido C-terminal (CTX-1) (ng/L)

Tratamiento	Parámetro	Valor inicial	Fin del tratamiento *	
			Valor real	Cambio real del valor inicial
E4 15 mg	Mean	416.0	320.9	-95.0
	SD	286.16	359.65	442.18
	Median	339.0	197.5	-142.5
E4 20 mg	Mean	422.50	274.9	-147.60
	SD	134.8	95.3	70.6
	Median	416.5	267.50	-138.0

* El final del tratamiento fue después de 28 días para la dosis de 20 mg y después de 12 semanas para la dosis de 15 mg.

CTX-1 es un marcador específico de resorción ósea.

En la tabla anterior se puede ver que la dosis diaria de 15 mg conduce a una pequeña disminución de la resorción ósea y este efecto es más pronunciado con la dosis diaria de 20 mg ya después de 28 días de tratamiento.

G. Mediciones realizadas a dosis diarias de 15 mg y 30 mg

Los siguientes tratamientos se administraron a mujeres sanas (entre 15 y 50 años inclusive) de acuerdo con el código de aleatorización.

- Placebo (n = 16);
- Grupo de 15 mg: una dosis oral única de 15 mg de estetrol/3 mg de drospirenona (n = 10) seguida, después de un período de lavado de 14 días, de múltiples dosis orales de 15 mg de estetrol/3 mg de drospirenona (n = 10) una vez al día durante 14 días;
- Grupo 30 mg: una dosis oral única de 30 mg de estetrol/6 mg de drospirenona (n = 10), seguida, después de un período de lavado de 14 días, de múltiples dosis orales de 30 mg de estetrol/6 mg de drospirenona (n = 10) una vez diariamente durante 14 días.

Los eventos adversos se registraron desde el primer ingreso hasta la finalización de la visita de seguimiento (entre 37 y 42 días después del primer día de tratamiento).

Tratamiento de AE emergentes (TEAEs) por relación con el fármaco del estudio	Placebo	15 mg	30 mg
Total	75%	80%	70%

Relacionado	31%	50%	50%
No relacionado	75%	50%	50%

% = número de sujetos que informaron uno o más AE como porcentaje del número total de sujetos en el grupo de tratamiento correspondiente.

En general, la administración de dosis única y 14 días una vez al día de dosis orales de Estetrol/Drospirenona en el rango de 15 mg Estetrol/3 mg Drospirenona a 30 mg Estetrol/6 mg Drospirenona fueron seguras y bien toleradas por las mujeres sanas en este estudio. Con el aumento de dosis únicas y múltiples de Estetrol/Drospirenona (la dosis se duplicó), no se observó ningún aumento en el porcentaje de sujetos que informaron TEAEs ni en el número de TEAE.

Por lo tanto, es razonable concebir una terapia de reemplazo hormonal para aliviar los síntomas asociados con la menopausia que use una dosis diaria de estetrol de entre 15 mg, la dosis mínima efectiva, y 20 mg, o incluso 25 mg, lo que permitirá obtener un mejor beneficio para perfil de riesgo. Aumentar la dosis de estetrol más allá de la dosis mínima efectiva de 15 mg por día ofrecerá una eficacia aún mejor en el alivio del VMS y en parámetros como la resorción ósea, mientras se mantiene un excelente perfil de seguridad (incluidos, entre otros, los eventos adversos, como se presenta en las Secciones E) 2) y G) anteriores, y particularmente los parámetros de lípidos y el nivel de glucosa presentados en la Sección F) 1) a 5) anterior). El aumento de la dosis de estetrol más allá de la dosis mínima efectiva de 15 mg por día también permitir obtener un alivio más rápido cuando los pacientes inicien la terapia de reemplazo hormonal.