

Anexo A

Introducción

Se diseñó un estudio clínico para evaluar el efecto de 15 o 20 mg de monohidrato de estetrol (E4) o placebo sobre la gravedad y frecuencia de los síntomas vasomotores (SVM) y la seguridad de 20 mg de E4. El estudio fue un estudio de determinación de la dosis prospectivo, multicéntrico, aleatorio, controlado con placebo, de doble enmascaramiento. Los sujetos elegibles fueron mujeres posmenopáusicas histerectomizadas y no histerectomizadas de 40 a 65 años de edad, inclusive, que presentaban al menos 7 sofocos de moderados a graves/día o al menos 50 sofocos de moderados a graves/semana. Todos los tratamientos (cápsula de monohidrato de estetrol de 15 mg o 20 mg o placebo) se administraron una vez al día por vía oral durante al menos 12 semanas consecutivas hasta que se realizaron las últimas evaluaciones biológicas.

Resultados

De los datos, se podría deducir que el estetrol disminuyó significativamente la frecuencia de VMS moderados a graves (Figura 1). Además, el tratamiento con estetrol dio como resultado un mayor número de mujeres que experimentaron una frecuencia reducida de VMS que el placebo (Figura 2). Por último, el monohidrato de estetrol disminuyó significativamente la gravedad de VMS de moderados a graves (Figura 3). Tanto en términos de frecuencia de VMS como de intensidad de VMS, 20 mg de monohidrato de estetrol mejoraron aún más los efectos obtenidos con 15 mg de monohidrato de estetrol.

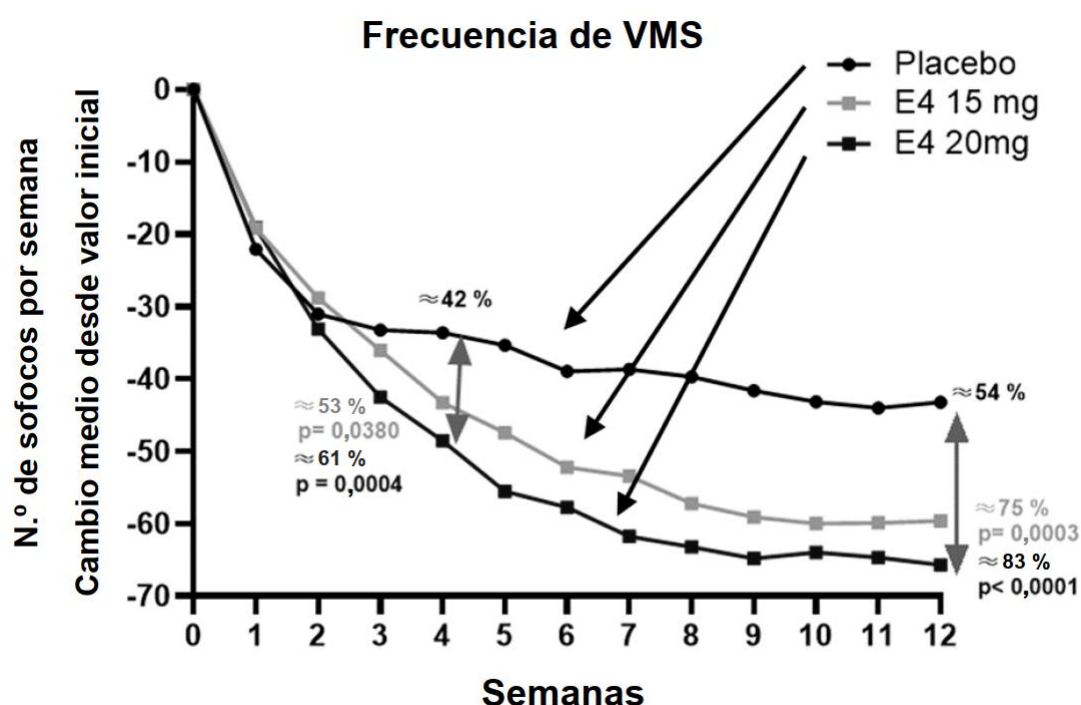


Figura 1. Síntomas vasomotores (SVM) (medidos por el número de sofocos por semana) frecuencia en 15 mg de monohidrato de estetrol, 20 mg de monohidrato de estetrol y grupo de tratamiento con placebo. Análisis estadístico a través del modelo MMRM de cambio desde el valor inicial hasta la semana 4 y la semana 12 para la frecuencia semanal de VMS de moderados a graves; Población con intención de tratar (ITT); valores de p entre los tratamientos con E4 y el placebo en el cambio desde el valor inicial frente al placebo (diferencia de medias de LS).

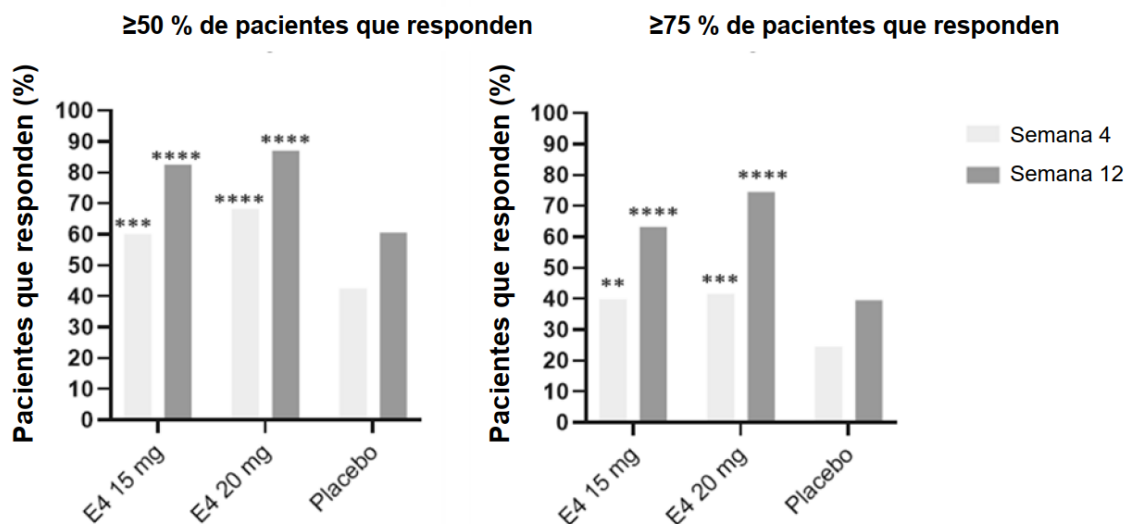


Figura 2. Proporción de sujetos con al menos un 50 % o un 75 % de reducción con respecto al valor inicial en la frecuencia semanal de VMS de moderados a graves a lo largo del tiempo; Parte del estudio de eficacia: población con intención de tratar (ITT);

*: valor de $p < 0,05$; **: valor de $p < 0,01$; ***: valor de $p < 0,001$; ****: valor de $p < 0,0001$.

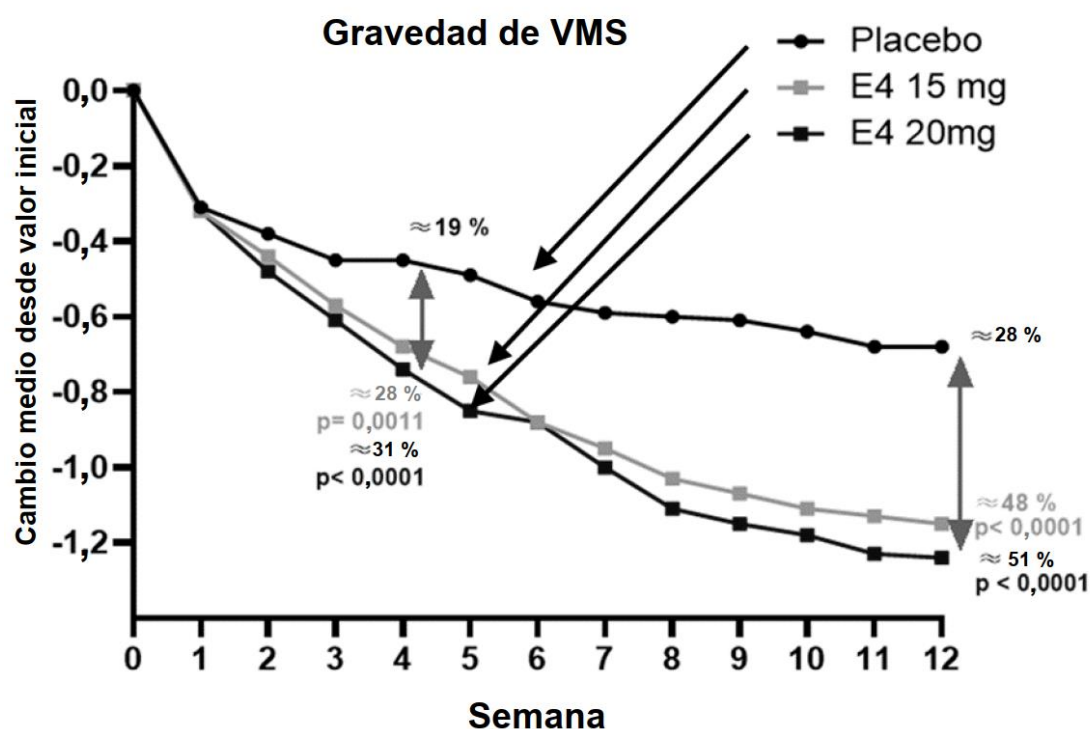


Figura 3. Gravedad de VMS en 15 mg de monohidrato de estetrol, 20 mg de monohidrato de estetrol y grupo de tratamiento con placebo. Análisis estadístico a través del modelo MMRM del cambio desde el valor inicial hasta la semana 4 y la semana 12 para la gravedad semanal de VMS de moderados a graves según el procedimiento FDA; Población con intención de tratar (ITT); valores de p entre los tratamientos con E4 y el placebo en el cambio desde el valor inicial frente al placebo (diferencia de medias de LS).