Ostetricia e Ginecologia 2018

Sala Imbarcadero Castello Estense
Ferrara – 25 maggio 2018

MHT SENZA PROGESTINICO: RAZIONALE D'USO

FERRARA 25 MAGGIO 2018

REGIONE DEL VENETO
ULSS8 BERICA

DOTT. SSA CLAUDIA GUARALDI
U.O.C. di Ostetricia e Ginecologia,
Ospedale di Valdagno (VI)

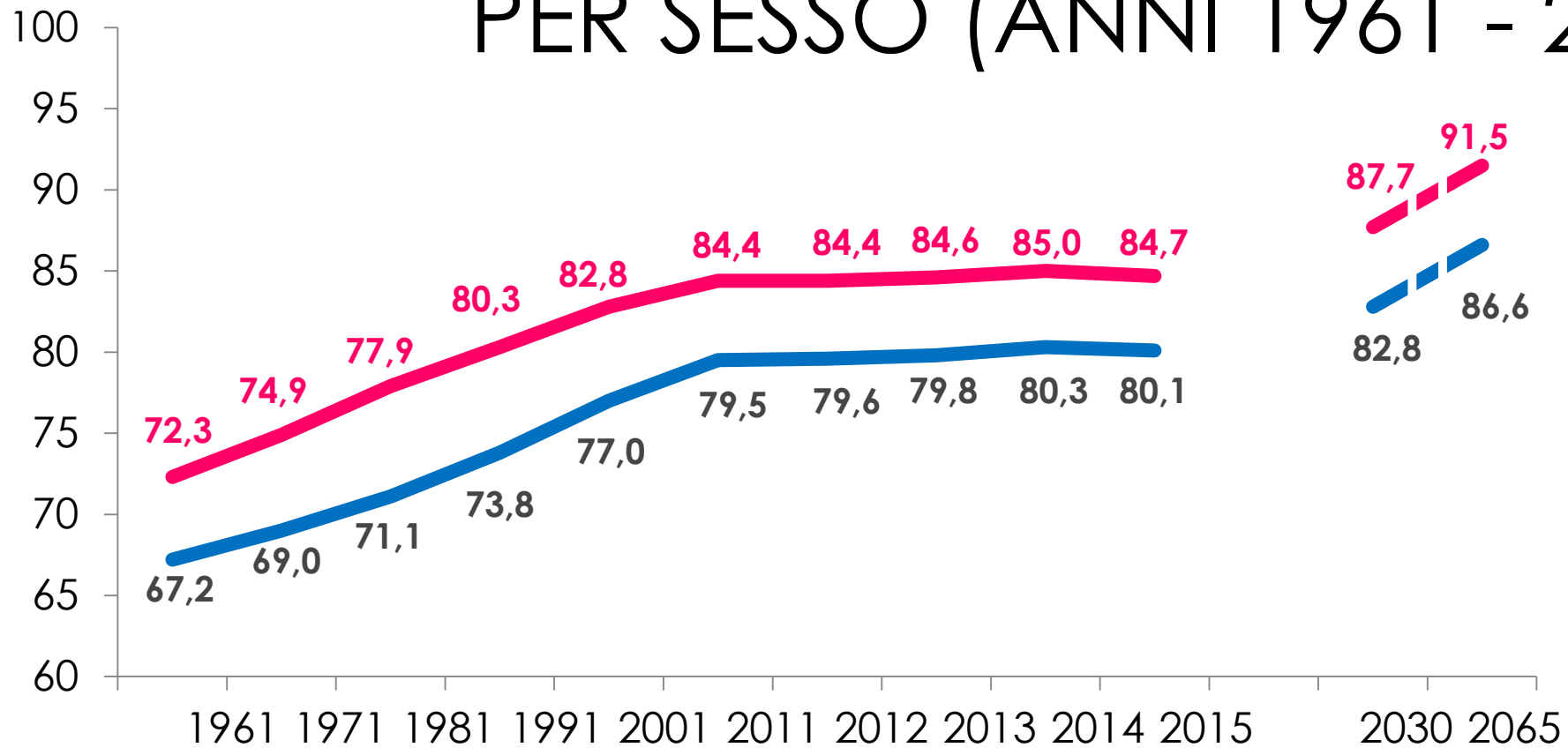
DEFINIZIONE ED INQUADRAMENTO DELLA MENOPAUSA

- Interruzione definitiva del ciclo mestruale conseguente alla perdita di attività dei follicoli ovarici: la menopausa naturale viene dichiarata dopo 12 mesi consecutivi di amenorrea non imputabili a nessun'altra evidente causa patologica o fisiologica.

cessazione della funzione ovarica comporta la brusca caduta dei livelli di estrogeni, la scomparsa della produzione ciclica di progesterone ed il conseguente aumento delle gonadotropine FSH da parte dell'ipofisi

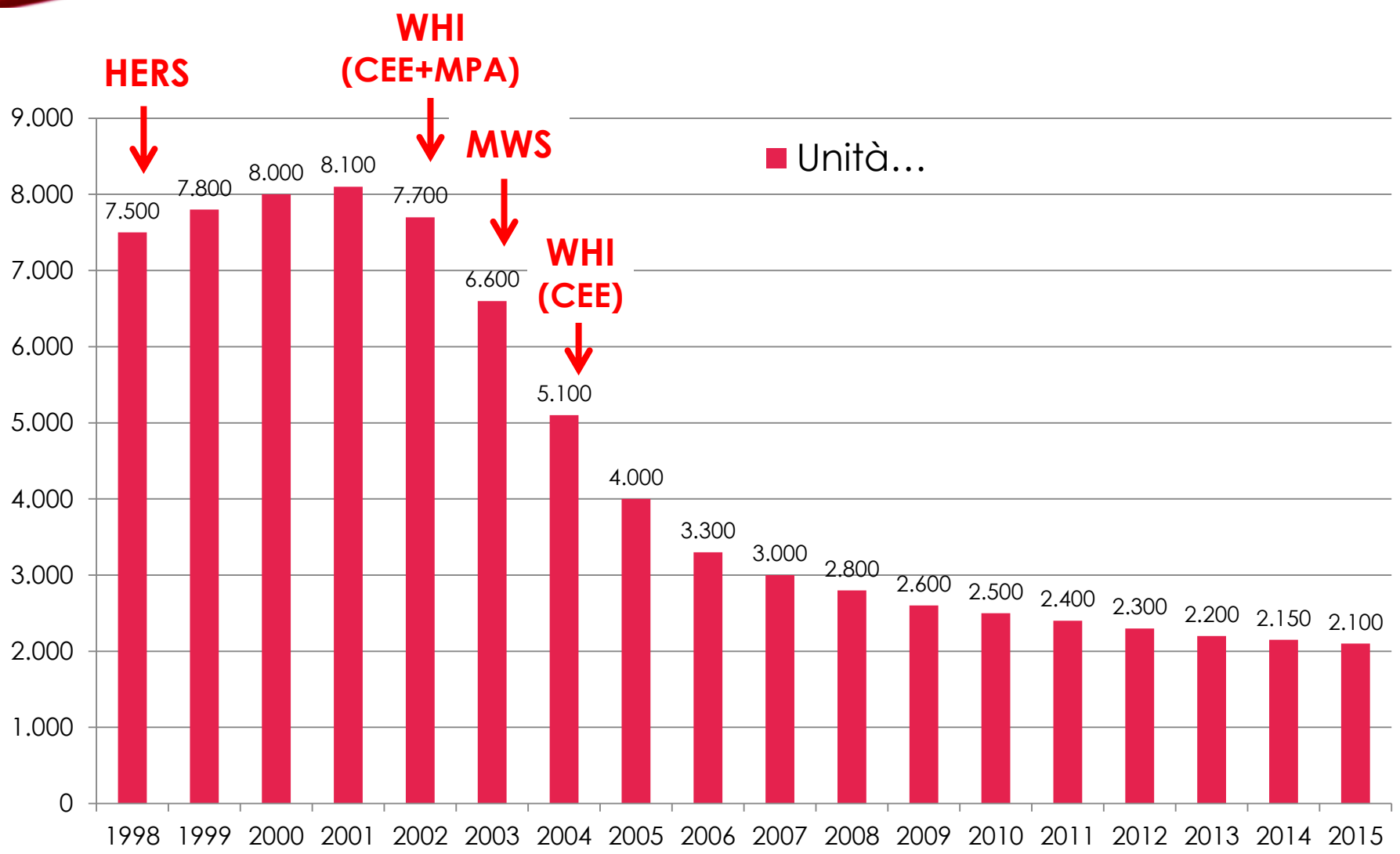
Istat
Anno 2015

SPERANZA DI VITA ALLA NASCITA PER SESSO (ANNI 1961 - 2065)



Più di 1/3 della vita viene trascorsa in periodo postmenopausale

TOS in Italia ed impatto degli studi clinici



DEFINIZIONE ED INQUADRAMENTO DELLA MENOPAUSA

1. Sintomi post-menopausali a **breve** termine

- ***DISTURBI NEUROVEGETATIVI*** (vampate di calore, sudorazioni, disturbi del sonno, stanchezza)
- ***PSICOLOGICI*** (irritabilità e sintomi di tipo ansioso-depressivo)
- ***FISICI*** (es., artralgie)

I sintomi neurovegetativi costituiscono l'indicazione principale alla terapia ormonale sostitutiva (TOS)

Sim Sigite 2013

DEFINIZIONE ED INQUADRAMENTO DELLA MENOPAUSA

2. Sintomi post-menopausali a **medio** termine

(compaiono 2-3 anni dopo l' ultima mestruazione)

- ***DISTROFIA UROGENITALE***
- ***SINTOMI CORRELATI*** (secchezza vaginale, dispareunia, cistiti ricorrenti, etc)

3. Sintomi e complicanze post-menopausali a **lungo** termine

- ***OSTEOPOROSI***
- ***MALATTIE CARDIOVASCOLARI***
- ***PROCESSI NEURO-DEGENERATIVI (M. DI ALZHEIMER)***

REVISED GLOBAL CONSENSUS STATEMENT ON MENOPAUSAL HORMONE THERAPY

T.J. DE VILLIERS,*, J.E. HALLB, J.V. PINKERTONC, S. CERDAS PÉREZD, M. REESE, C. YANGF,D.D. PIERROZGA

- Dichiarazione di consenso approvata dalle seguenti società scientifiche internazionali: The International Menopause Society, The North American Menopause Society, The Endocrine Society, The European Menopause and Andropause Society, The Asia Pacific Menopause Federation, The International Osteoporosis Foundation and The Federation of Latin American Menopause Societies.

T.J. de Villiers et al. / Maturitas 91 (2016) 153–155

PROFILO DI BENEFICIO/RISCHIO DELLA MHT

- **La MHT***, compreso **il tibolone e la combinazione di estrogeni coniugati equini e bazedoxifene (CE/BZA)**, è il trattamento **più efficace per i sintomi vasomotori (VMS) a qualsiasi età**

IMPORTANTE: I benefici prevalgono sui rischi se il trattamento per le donne sintomatiche è iniziato **prima dei 60 di età o entro 10 anni dopo la menopausa**

*MHT= menopausal hormone therapy, terapia ormonale sostitutiva

T.J. de Villiers et al. / Maturitas 91 (2016) 153–155

PROFILO DI BENEFICIO/RISCHIO DELLA MHT

- La MHT può migliorare:
  - **qualità della vita**
  - **funzione sessuale**
  - **altri complains legati alla menopausa (dolori articolari e muscolari, cambiamenti di umore e disturbi del sonno)**

- Se la MHT è **controindicata o non desiderata** per il trattamento dei VMS, possono essere considerate altre terapie quali:
  - gli inibitori della ricaptazione della serotonina
  - gli inibitori della ricaptazione della serotonina-norepinefrina (paroxetina, escitalo-pram, venlafaxina e desvenlafaxine, che hanno dimostrato di essere efficaci in studi randomizzati controllati (RCT))
  - Gabapentina

*MHT= menopausal hormone therapy, terapia ormonale sostitutiva

T.J. de Villiers et al. / Maturitas 91 (2016) 153–155

PROFILO DI BENEFICIO/RISCHIO DELLA MHT

ATROFIA VULVOVAGINALE

- **La MHT**, compreso il **tibolone, è efficace nel trattamento dell' atrofia vulvo-vaginale (VVA), ora considerata anche come componente della sindrome genitourinaria della menopausa (GSM)**.

- **TERAPIA ESTROGENICA LOCALE A BASSO DOSAGGIO:** preferibile per le donne i cui **sintomi** sono **limitati alla secchezza vaginale o dispareunia o per la prevenzione delle infezioni ricorrenti del tratto urinario**

- **OSPEMIFENE** (modulatore selettivo del recettore dell'estrogeno per via orale): approvato in alcuni paesi per il trattamento della dispareunia attribuito alla VVA

T.J. de Villiers et al. / Maturitas 91 (2016) 153–155

PROFILO DI BENEFICIO/RISCHIO DELLA MHT

OSTEOPOROSI

- **La MHT**, compresi **tibolone e CE/BZA, è efficace nella prevenzione della perdita ossea nelle donne in postmenopausa**
- LA MHT ha ridotto significativamente il rischio di fratture femorali, vertebrali e altre fratture correlate all'osteoporosi nelle donne in postmenopausa
- La MHT, compreso il tibolone, può essere iniziata in donne in postmenopausa a rischio di frattura o di osteoporosi prima dell'età di 60 anni o entro 10 anni dopo la menopausa

- **La MHT DOPO L'ETÀ DI 60 ANNI PER LA PREVENZIONE DELLE FRATTURE:**
  - considerata **terapia di seconda linea**
  - richiede una appropriata considerazione del rapporto rischio/beneficio, rispetto ad altri farmaci approvati
  - se viene utilizzata, deve essere utilizzata **la più bassa dose efficace**

T.J. de Villiers et al. / Maturitas 91 (2016) 153–155

PROFILO DI BENEFICIO/RISCHIO DELLA MHT

RISCHIO CV

- **DOSE STANDARD DELLA TERAPIA ORMONALE SOLO ESTROGENICA** iniziata nelle donne di età inferiore ai 60 anni di età o entro 10 anni dalla menopausa**:** può diminuire il rischio di **infarto miocardico** e di **tutte le cause di mortalità** (come dimostrato da RCT, studi osservazionali e meta-analisi)
- **TERAPIA ORMONALE ESTRO-PROGESTINICA** iniziata in donne di età inferiore ai 60 anni di età o entro 10 anni dalla menopausa ha dimostrato:
  - un andamento meno convincente per beneficio sulla mortalità
  - evidenze meno robuste sulla cardio-protezione con risultati inconsistenti rispetto al gruppo in trattamento con il solo estrogeno
- **MHT ORALE:** ha mostrato un aumentato rischio di tromboembolia venosa (TEV) e ictus ischemico, anche se il rischio assoluto di ictus con l'inizio della MHT prima dei 60 anni sia rara
- **TERAPIA TRANSDERMICA** (0,05 mg due volte alla settimana o più bassa): rispetto alla terapia orale ha mostrato un probabile minore rischio di TEV ed eventualmente, di ictus.

T.J. de Villiers et al. / Maturitas 91 (2016) 153–155

PROFILO DI BENEFICIO/RISCHIO DELLA MHT

CANCRO MAMMARIO

- Il rischio di cancro mammario associato all'utilizzo della MHT nelle donne oltre i 50 anni di età è una questione complessa
- Dati provenienti da studi RCT mostrano:
  - **Per estrogeni soli (EC nello studio Womens Health Initiative (WHI)) una diminuzione del rischio nelle donne isterectomizzate**
  - **Per estrogeni combinati con un progestinico (medrossiprogesterone acetato nello studio WHI) in donne con utero un possibile aumento del rischio**

L'aumentato rischio di cancro mammario sembra essere principalmente, ma non esclusivamente, associato **all'uso del progestinico con la terapia estrogenica in donne con utero; tale rischio potrebbe essere correlato alla durata di utilizzo della MHT**

- Il rischio di cancro mammario attribuibile alla MHT è raro. Si equipara ad un'incidenza di <1.0 per 1000 donne per anno di utilizzo. Tale rischio è simile o inferiore al rischio associato a fattori comuni quali lo stile di vita sedentario, l'obesità e il consumo di alcool. Il rischio potrebbe diminuire dopo l'interruzione del trattamento, ma i data sono incoerenti

T.J. de Villiers et al. / Maturitas 91 (2016) 153–155

PROFILO DI BENEFICIO/RISCHIO DELLA MHT

MENOPAUSA PRECOCE

- **DONNE CON MENOPAUSA SPONTANEA O IATROGENA** prima dell'età di 45 anni e in particolare prima dei 40 anni**: a più alto rischio di malattie cardiovascolari e osteoporosi e possono essere ad aumentato rischio di disturbi affettivi e di demenza**

In queste donne, la MHT riduce i sintomi e preserva la densità ossea

Studi osservazionali suggeriscono che l'utilizzo della **MHT è associata ad un ridotto rischio di malattie cardiache, durata della vita più lunga**, e la riduzione del rischio di demenza richiede conferma in studi clinici randomizzati controllati. La MHT è consigliata almeno fino l'età media della menopausa

T.J. de Villiers et al. / Maturitas 91 (2016) 153–155

PRINCIPI GENERALI PER L'UTILIZZO DELLA MHT

- L'opzione di assumere la MHT è una **decisione individuale** in termini di:
  - priorità di **qualità della vita e di salute**
  - **fattori di rischio personali** (l'età, il tempo dal momento della menopausa e il rischio di TEV, ictus, cardiopatia ischemica e il cancro mammario)

- La MHT non dovrebbe essere raccomandata senza una chiara indicazione per il suo utilizzo

- La scelta della MHT per il miglioramento dei sintomi o la prevenzione dell'osteoporosi dovrebbe essere **parte di una strategia globale** che comprende le raccomandazioni sullo stile di vita (dieta, esercizio fisico, smettere di fumare e livelli sicuri di consumo di alcol) per mantenere la salute e la qualità della vita delle donne in peri- e post-menopausa

T.J. de Villiers et al. / Maturitas 91 (2016) 153–155

PRINCIPI GENERALI PER L'UTILIZZO DELLA MHT

- La MHT comprende una vasta gamma di prodotti ormonali e vie di somministrazione, tra cui tibolone o CE/BZA, con rischi e benefici potenzialmente diversi

- I dati riguardanti le differenze in rischi e benefici tra i diversi prodotti è limitata

- Il tipo e la via di somministrazione di MHT devono essere coerenti con:
  - obiettivi del trattamento
  - preferenze della paziente
  - problematiche di sicurezza
  - devono essere individualizzate –> **il dosaggio deve essere titolato alla dose appropriata più bassa e più efficace**

T.J. de Villiers et al. / Maturitas 91 (2016) 153–155

PRINCIPI GENERALI PER L'UTILIZZO DELLA MHT

- **DURATA DEL TRATTAMENTO**:
  - deve essere coerente con gli **obiettivi del trattamento individuale**
  - il profilo di rischio/beneficio deve essere rivalutato individualmente **ogni anno**

    Questo è importante in vista di nuovi dati che indicano una maggior durata dei VMS in alcune donne

- **TRATTAMENTO MHT SOLO ESTROGENICO:** appropriato nelle donne dopo isterectomia

- **ASSOCIAZIONE DELL'ESTROGENO CON IL PROGESTINICO:** necessaria in presenza di un utero per la protezione endometriale **con l'eccezione degli estrogeni coniugati (EC) che possono essere combinati con BZA per la protezione uterina**

T.J. de Villiers et al. / Maturitas 91 (2016) 153–155

PRINCIPI GENERALI

La TOS non deve essere consigliata

in assenza di una chiara indicazione

Indicazioni alla TOS

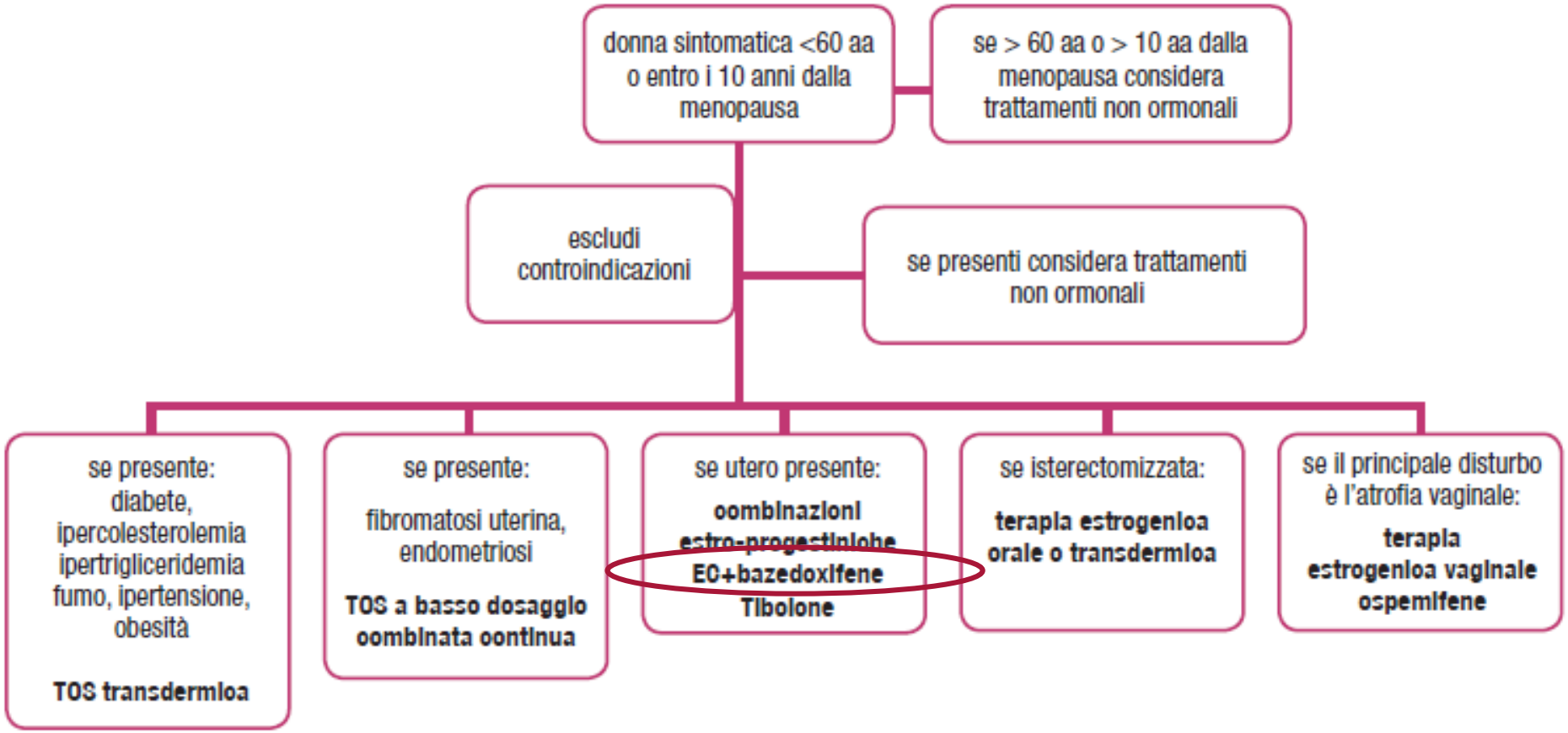
- Sindrome vasomotoria
- Sindrome Genitourinaria
- Dolori muscolo-articolari migranti
- Modificazioni del ritmo sonno-veglia
- Alterazioni del tono dell'umore
- Disfunzioni sessuali
- Prevenzione dell'osteoporosi e delle fratture correlate
- Prevenzione dell'atrofia
    - Epiteli, cute
    - tessuto connettivo
    - dischi intervertebrali

MENOPAUSA E TERAPIA ORMONALE SOSTITUTIVA

Raccomandazioni della Società Italiana della Menopausa

A cura del Direttivo della Società

Procedimento operativo per la prescrizione della TOS



TSEC (TISSUE SELECTIVE ESTROGEN COMPLEX) 0,45 MG ESTROGENI CONIUGATI/20 MG BAZEDOXIFENE

INDICAZIONE

TSEC è indicato per:

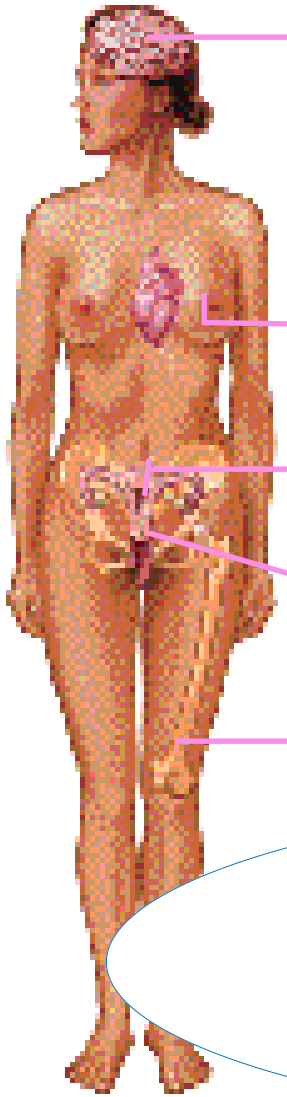
Il trattamento dei sintomi da deficit di estrogeni nelle donne postmenopausali, non isterectomizzate (dopo almeno 12 mesi dall'ultimo ciclo mestruale) e per le quali la terapia contenente progestinici non sia appropriata.

MECCANISMO D'AZIONE

- abbina gli EC al modulatore selettivo dei recettori degli estrogeni (SERM) bazedoxifene, che viene definito come un complesso tessuto-selettivo degli estrogeni (**TSEC**, tissue selective oestrogen complex).
- EC rimpiazzano la mancata produzione estrogenica nelle donne in menopausa ed alleviano i sintomi menopausali. Poiché gli estrogeni promuovono la crescita dell'endometrio, i loro effetti, se non contrastati, aumentano il rischio di iperplasia e cancro dell'endometrio.
- L'aggiunta di bazedoxifene, che agisce come antagonista del recettore degli estrogeni nell'utero, riduce notevolmente il rischio indotto dagli estrogeni di iperplasia endometriale in donne non isterectomizzate. **Questo significa che i progestinici non sono necessari.**

Da RCP Duavive

EFFETTI CLINICI OTTIMALI DI UNA TERAPIA ORMONALE SOSTITUTIVA



- Trattare I sintomi climaterici
- Effetti benefici sulla qualità della vita QoL
- Nessun aumento di rischio di cancro mammario
- Nessun aumento di rischio di proliferazione endometriale
- Trattare l'atrofia vaginale
- Prevenire la perdita ossea in post-menopausa

Tissue Selective Estrogen Complex (TSEC)
(Terapia ormonale senza progestinico)

BACKGROUND DAL WHI AL TSEC: RISCHIO DI CANCRO MAMMARIO CON EC SOLI

- L'uso del solo CE per una media di 5,9 anni era associato ad una minore incidenza di carcinoma mammario invasivo (151 casi, 0,27% per anno) rispetto al placebo (199 casi, 0,35% per anno; HR 0,77, IC 95% 0,62-0,95 ; P = 0,02)
- Nel gruppo solo CE, un minor numero di donne sono morte di cancro mammario (6 decessi, 0.009% all'anno) rispetto ai controlli (16 morti, 0,024% per anno; HR 0,37, IC 95% 0,13-0,91; p = 0.03)
- Meno donne nel gruppo solo CE è morto per qualsiasi causa dopo una diagnosi di cancro mammario (30 morti, 0,046% per anno) rispetto ai controlli (50 morti, 0,076%; HR 0,62, IC 95% 0,39-0,97; p = 0.04)

Anderson GL, et al. *Lancet Oncol*. 2012;13(5):476–486.

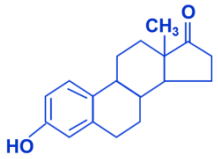
COMPLESSO ESTROGENICO TESSUTO SELETTIVO (TSEC = SERM + ESTROGENO)

- L'ideale combinazione estrogeno-SERM dovrebbe possedere gli attributi positivi di entrambi i componenti senza o con pochi dei loro effetti indesiderati

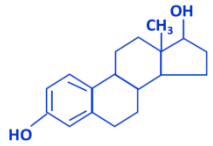
- Un perfetto TSEC dovrebbe alleviare le vampate di calore, essere efficace nel trattamento dell'atrofia vulvo-vaginale, e proteggere la perdita ossea postmenopausale senza stimolare endometrio e mammella

ESTROGENI E SERMS: GRUPPI DI COMPOSTI STRUTTURALMENTE DIVERSI, ENTRAMBI SI LEGANO AI RECETTORI ESTROGENICI

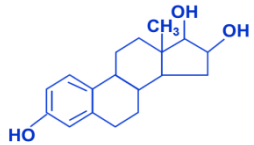
Estrogens



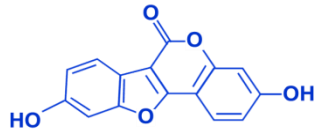
Estrone



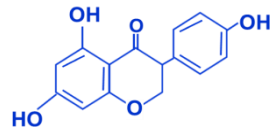
17β-Estradiol



Estriol

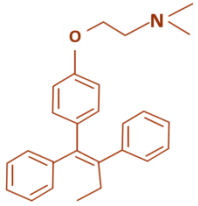


Coumestrol

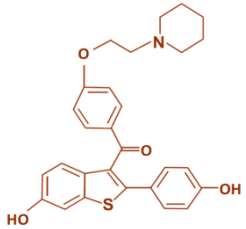


Genistein

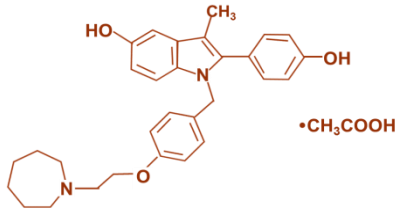
SERMs



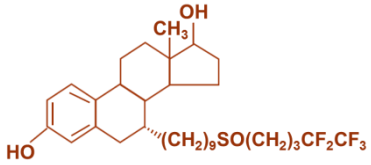
Tamoxifen



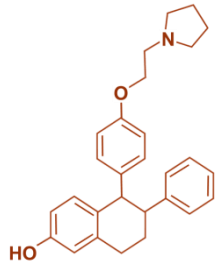
Raloxifene



Bazedoxifene



Fulvestrant



Lasofoxifene

- Diversi ligandi stabilizzano diverse conformazioni del ER, causando variazioni nell'attività ER che influenzano l'espressione genica e proteine

Komm and Lyttle 2001

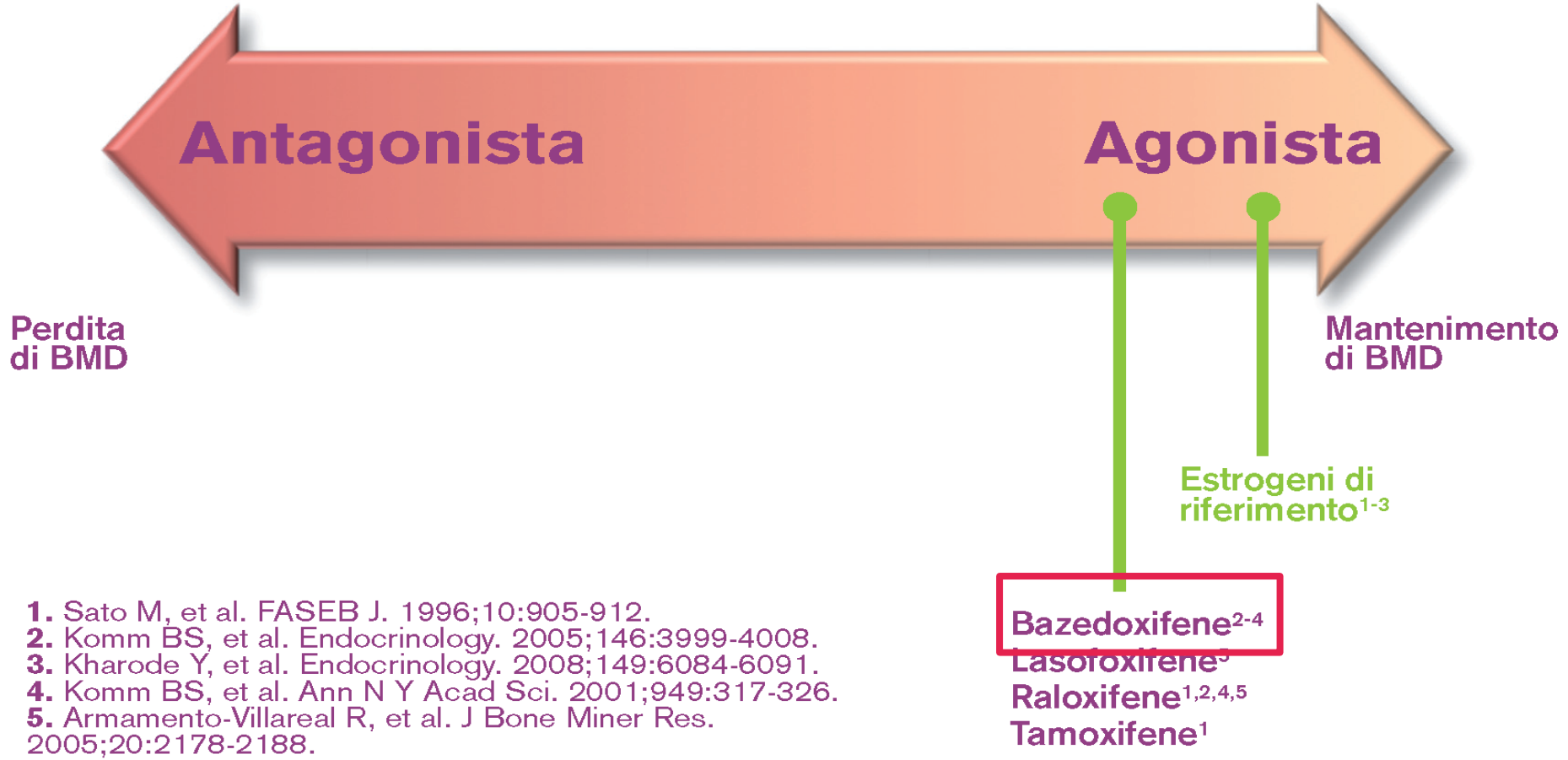
Concetto di SERM

Selective
Estrogen
Receptor
Modulator

- **Non è un estrogeno, progestinico o un altro ormone**
- **Si lega ai recettori estrogenici**
- **Ha effetti estrogenici in alcuni tessuti**
- **Blocca gli effetti estrogenici in alcuni tessuti**

Perchè BZA invece di altri SERM?

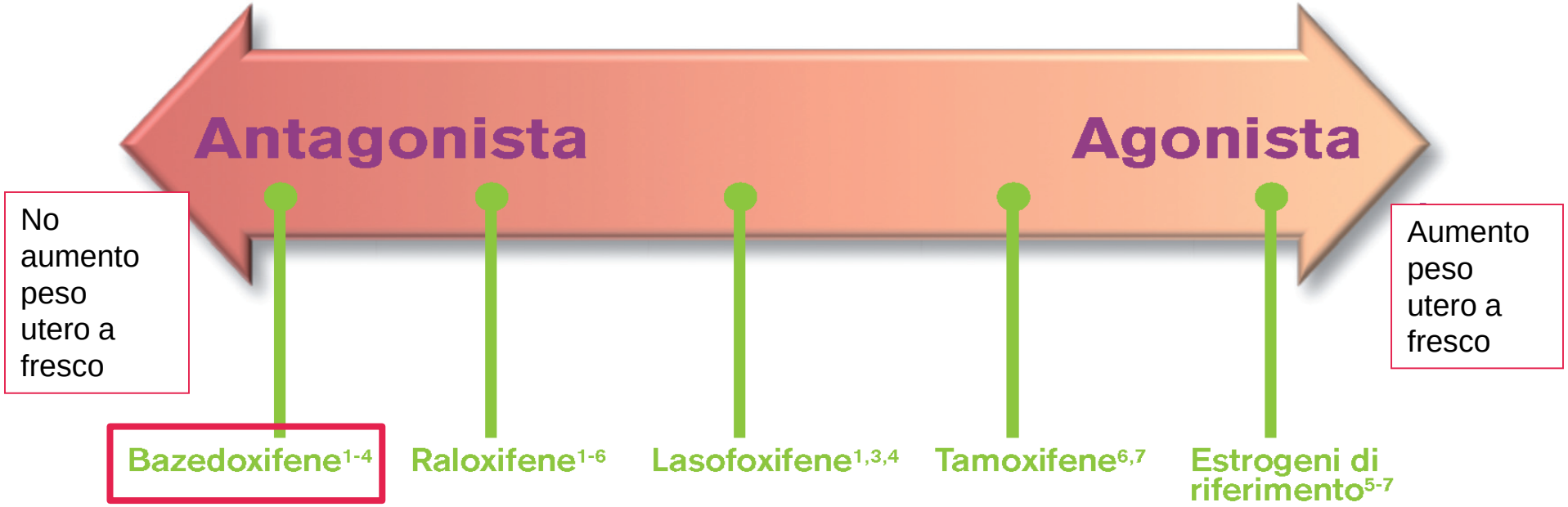
Selettività tissutale ossea dei SERM negli studi in vivo



1. Sato M, et al. FASEB J. 1996;10:905-912.
2. Komm BS, et al. Endocrinology. 2005;146:3999-4008.
3. Kharode Y, et al. Endocrinology. 2008;149:6084-6091.
4. Komm BS, et al. Ann N Y Acad Sci. 2001;949:317-326.
5. Armamento-Villareal R, et al. J Bone Miner Res. 2005;20:2178-2188.

Perchè BZA invece di altri SERM?

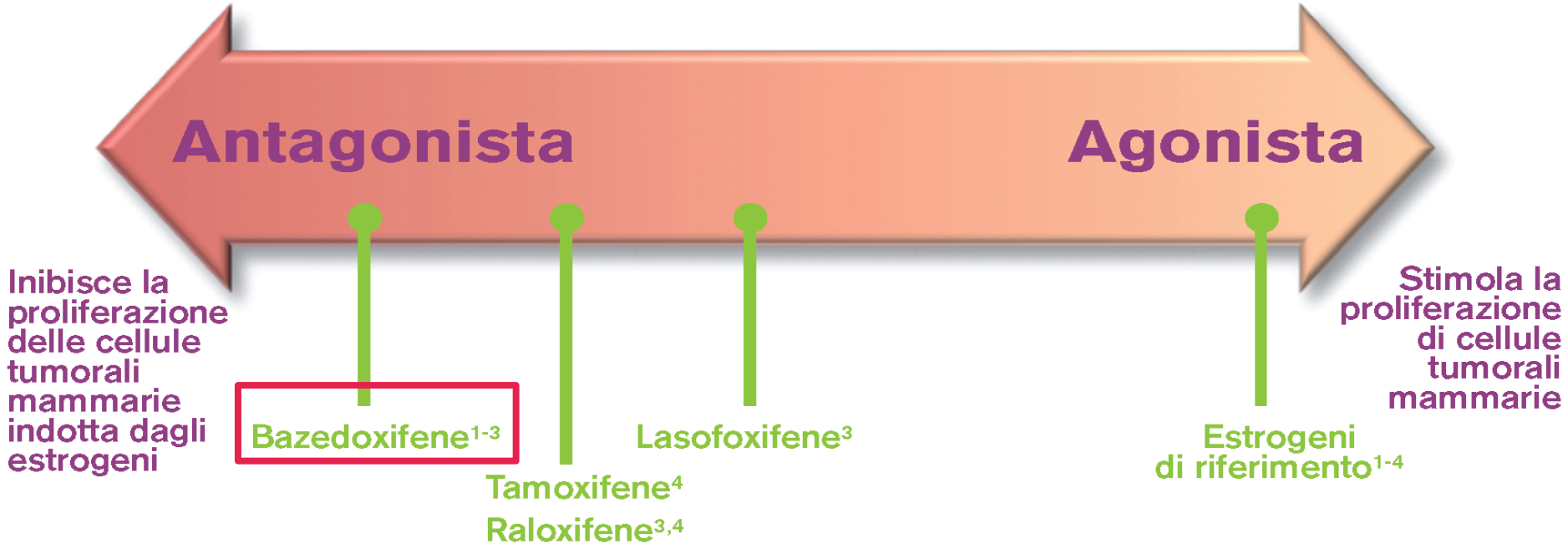
Selettività per il tessuto endometriale dei SERM negli studi in vivo



1. Komm BS, et al. Ann N Y Acad Sci. 2001;949:317-326.
2. Komm BS, et al. Endocrinology. 2005;146:3999-4008.
3. Crabtree JS, et al. Mol Cell Endocrinol. 2008;287:40-46.
4. Peano BJ, et al. Endocrinology. 2009;150:1897-1903.
5. Qu Q, et al. Endocrinology.2000;141:809-820.
6. Stygar D, et al. Reprod Biol Endocrinol. 2003;1:40.
7. Carthew P, et al. Toxicol Sci. 1999;48:197-205.

Perchè BZA invece di altri SERM?

Continuum della proliferazione di cellule tumorali mammarie negli studi *in vitro*



1. Komm BS, et al. Ann N Y Acad Sci. 2001;949:317-326.
2. Komm BS, et al. Endocrinology. 2005;146:3999-4008.
3. Chang KCN, et al. J Steroid Biochem Mol Biol. 2010;118:117-124.
4. Nuttall ME, et al. Am J Physiol Cell Physiol. 2000;279:C1550-C1557.

ALTRE COMBINAZIONI STUDIATE DI UN ESTROGENO (E2) + UN SERM NON HANNO PRODOTTO RISULTATI FAVOREVOLI

- **Obiettivo:**
  Valutare la sicurezza endometriale a 52 settimane di un trattamento con una combinazione di 1mg di 17B-estradiolo +60mg Raloxifene/die, in donne in post menopausa (n = 123) .
- **Effetto endometriale**:
  Incremento significativo dello spessore andometriale a 52 settimane rispetto al basale. Due donne (3,28%)* hanno avuto iperplasia endometrial (una con atipia).
- **Conclusione**:
  Non si può semplicemente utilizzare **qualsiasi** estrogeno con **qualsiasi** SERM

1. Stovall D, et al. Menopause: The Journal of The North American Menopause Society. 2007;14:510/517;

*For the safety analyses, data from women randomized before and after the protocol amendment were pooled, which included 62 women in the raloxifene group and 61 women in the raloxifene + estrogen group

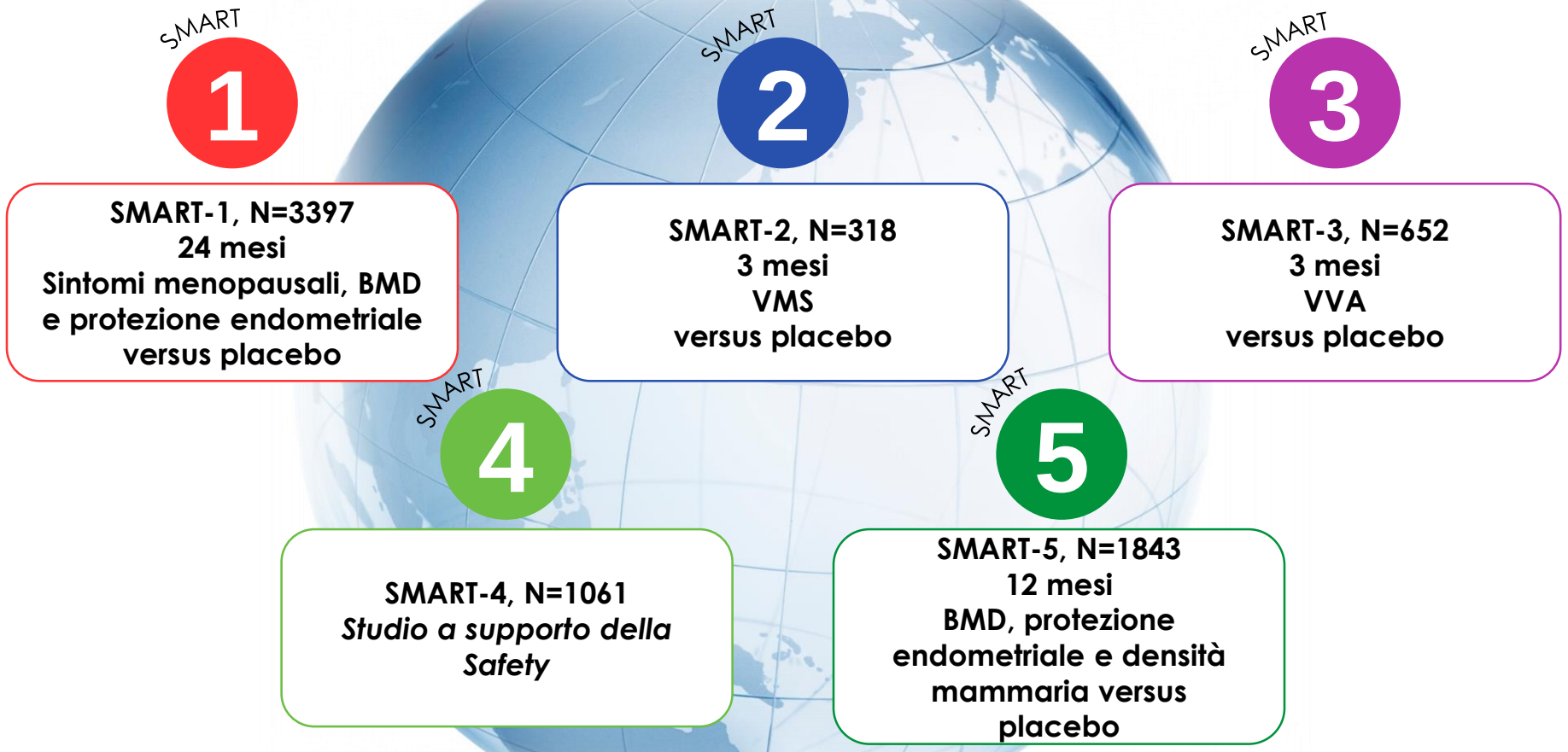
DAGLI STUDI PRECLINICI SI DIMOSTRA CHE:

- Entrambi i componenti del TSEC (EC e BDZ) legano i recettori estrogenici.
- Diversi SERM hanno effetti diversi sui tessuti bersaglio
- I dati preclinici dimostrano che CE/BZA non stimola:
  - L'endometrio (a differenza degli estrogeni e alcuni SERMs)
  - La mammella (a differenza della terapia EP)

Peano BJ at al. Endocrinology, April 2009; Wardell SE, et al. *Clin Cancer Res.* 2013; Ethun KF, et al. *Menopause.* 2013

PROGRAMMA GLOBALE DI SVILUPPO CLINICO CE/BZA – SMART TRIALS

Studi clinici condotti in tutto il mondo in più di 7500 donne[1-5,a]
Gli studi hanno valutato sia CE 0.45 mg/BZA 20 mg sia CE 0.625 mg/BZA 20 mg



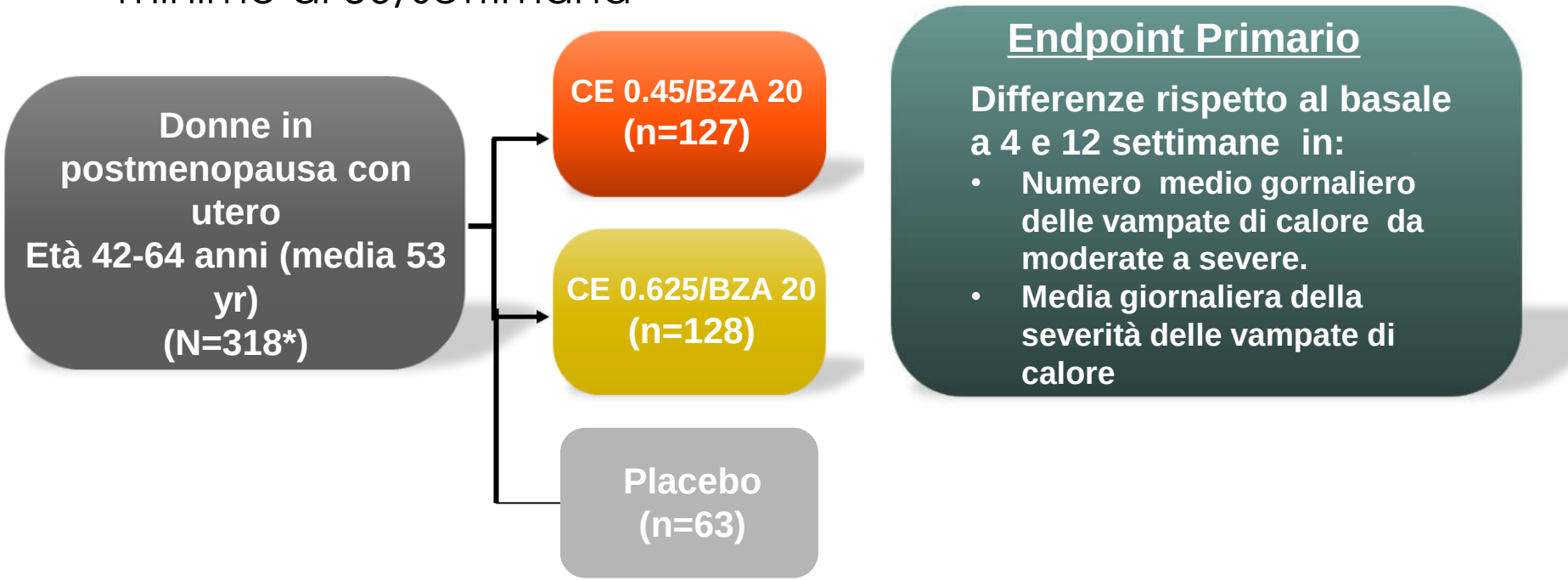
SMART, **S**elective estrogens, **M**enopause, **A**nd **R**esponse to **T**herapy; BMD, bone mineral density.
[a]Includes additional pilot dose-finding study 403.

1. Lobo RA, et al. *Fertil Steril.* 2009;92:1025-1038; 2. Pinkerton JV, et al. *Menopause.* 2009;16:1116-1124;
3. Kagan R, et al. *Menopause*. 2010;17:281-289; 4. Mirkin S, et al. *Climacteric.* 2013;16:338-346;
5. Pinkerton JV, et al. *Obstet Gynecol*. 2013;121:959-968.

EFFICACIA: SINTOMI VASOMOTORI SMART-2

SMART 2
CE/BZA EFFICACIA NEL TRATTAMENTO DEI SINTOMI VASOMOTORI ASSOCIATI CON LA MENOPAUSA

- Studio randomizzato, in doppio cieco, vs placebo della durata di 12 settimane[1]
- Criteri di Inclusione
  - Donne in postmenopausa
  - Minimo 7 vampate di calore da moderate a severe/die o un minimo di 50/settimana

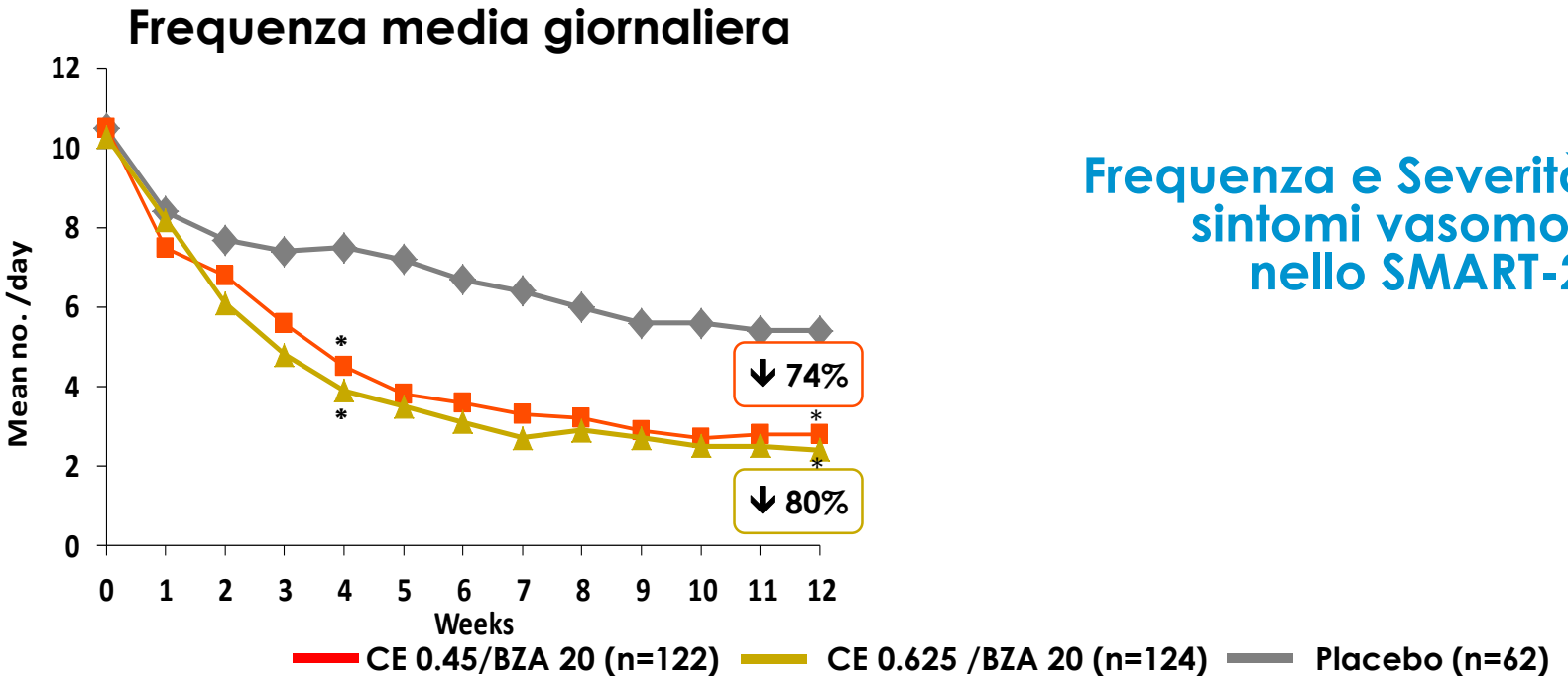


Nessuna differenza demografica tra i gruppi di trattamento al basale

Pinkerton JV, et al. Menopause. 2009;16(6):1116-1124

RIDUZIONE NELLA FREQUENZA E SEVERITÀ DEI SINTOMI VASOMOTORI A 4 E 12 SETTIMANE DI TRATTAMENTO VMS

- **Riduzione statisticamente significativa nella frequenza e severità dei sintomi vasomotori rispetto al placebo con entrambi i dosaggi di CE/BZA da 4 settimane nello studio SMART-2 (*P*<0.001)**



Frequenza e Severità dei sintomi vasomotori nello SMART-2

**P*<0.001 vs placebo.

Pinkerton JV, et al. *Menopause*. 2009;16:1116-1124.

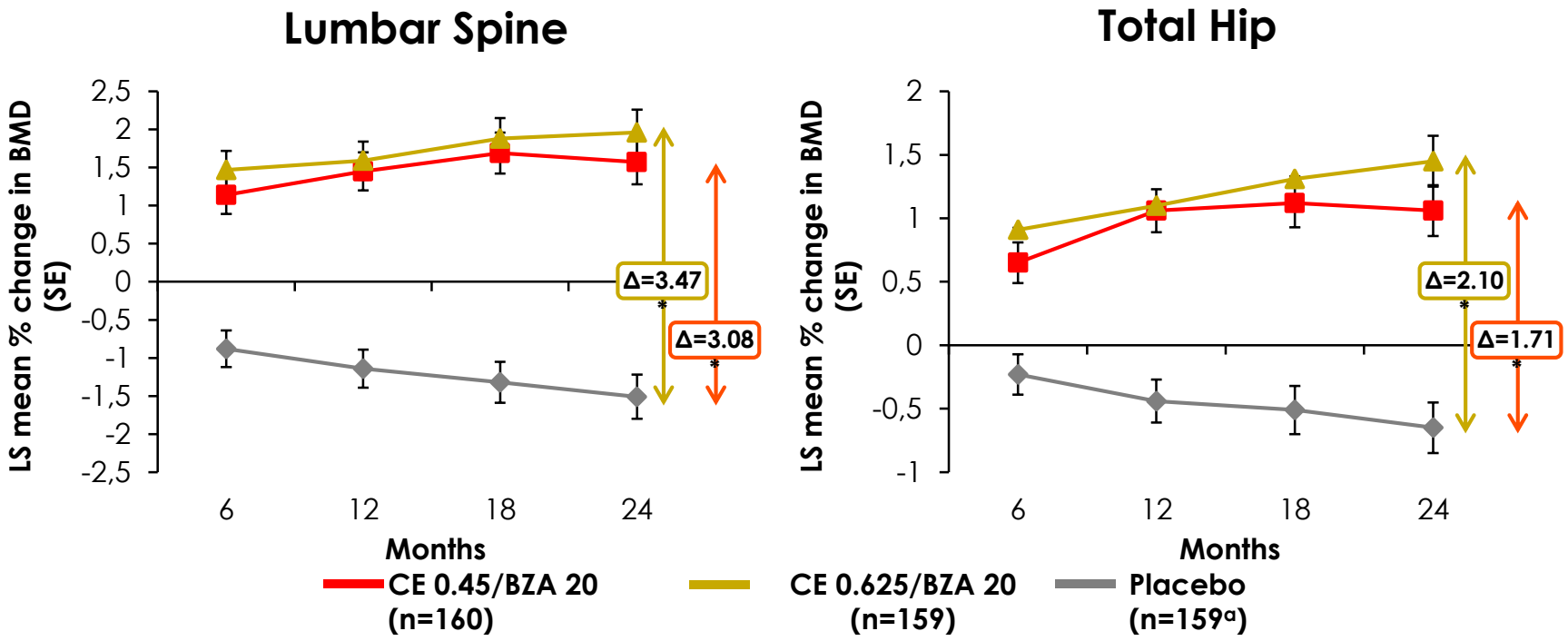
EFFICACIA: OSTEOPOROSI
SMART-1
SMART-5

L' EFFICACIA DI CE/BZA NELLA PREVENZIONE DELL'OSTEOPOROSI POSTMENOPAUSALE È STATA VALUTATA IN 2 STUDI

SMART-1	SMART-5
Durata	
2-anni, doppio cieco, randomizzato, verso placebo, studio dose-finding (n=2315)	**1-anno, doppio cieco, randomizzato, verso placebo (n=1886)**
Population	
Donne sane in postmenopausa di 40–75 anni di età (media 56 anni) • **Sottostudio I: più di 5 anni in postmenopausa (n=1454)** – **Osteopeniche** – **Almeno 1 fattore di rischio aggiuntivo per l'osteoporosi** • **Sottostudio II: da 1 a 5 anni in postmenopausa (n=861)** – **Almeno 1 fattore di rischio aggiuntivo per l'osteoporos**	**Donne sane in postmenopausa di 46–60 anni (media 53 anni) (n=590)** – **da 1 a 5 anni in postmenopausa** **– Almeno 1 fattore di rischio aggiuntivo per l'osteoporos**
Prespecified Osteoporosis Prevention End Points	
Change from baseline in lumbar spine BMD and in total hip BMD	

MIGLIORAMENTI DELLA BMD A LIVELLO DELLA COLONNA LOMBARE E DELL'ANCA IN DONNE >5 ANNI DALLA MENOPAUSA: SMART-1

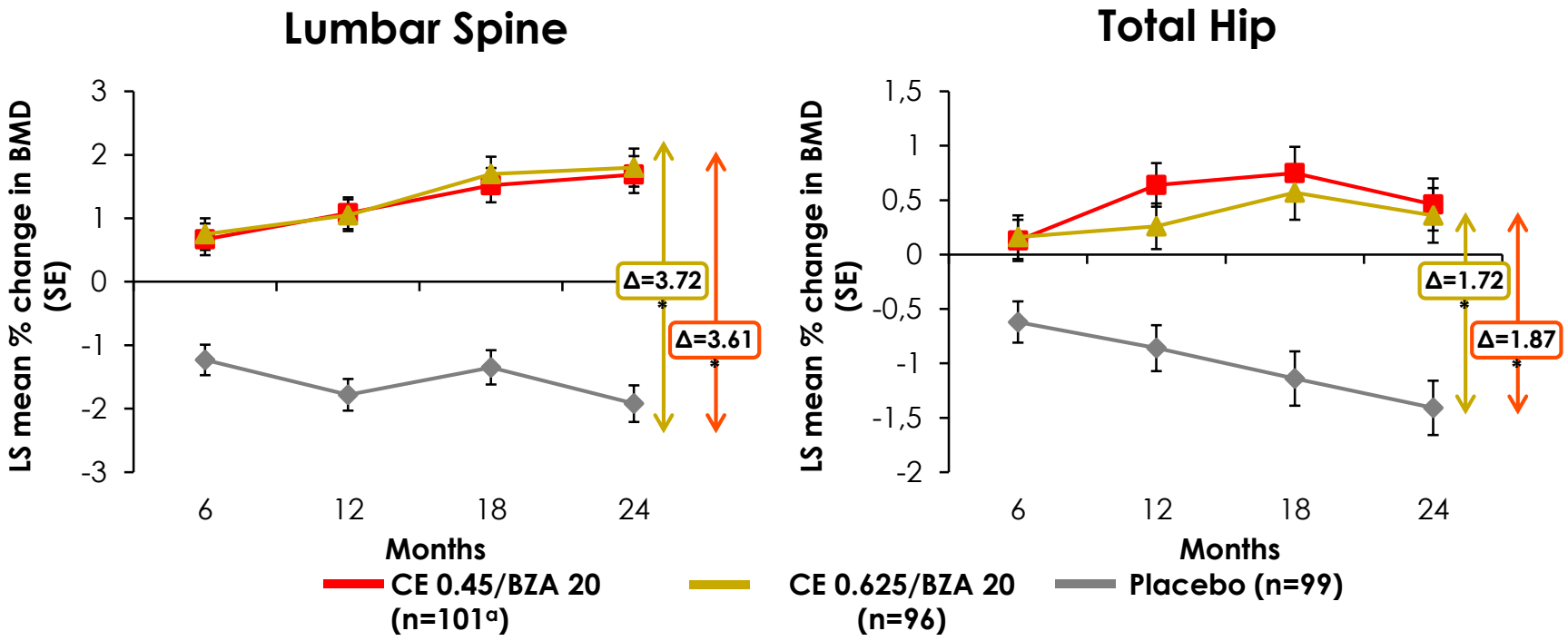
Aumenti significativi vs placebo per entrambe le dosi.



P<0.01 vs placebo for both doses at months 6, 12, 18, and 24. [a]n=158 for total hip.
Lindsay R, et al. *Fertil Steril.* 2009;92(3):1045-1052.

MIGLIORAMENTI DELLA BMD A LIVELLO DELLA COLONNA LOMBARE E DELL'ANCA IN DONNE DA 1 A 5 ANNI IN MENOPAUSA: SMART-1

- **Aumenti significativi vs placebo per entrambe le dosi**



LS, least squares; SE, standard error.
*$P<0.01$ vs placebo for both doses at months 6, 12, 18, and 24. [a]n=102 for total hip.
Lindsay R, et al. *Fertil Steril*. 2009;92(3):1045-1052.

EFFICACIA SULL'ATROFIA VULVO-VAGINALE

QOL

SMART-2

SMART-3

SMART-5

A RANDOMIZED, PLACEBO- AND ACTIVE-CONTROLLED TRIAL OF BAZEDOXIFENE/CONJUGATED ESTROGENS FOR TREATMENT OF MODERATE TO SEVERE VULVAR VAGINAL ATROPHY IN POSTMENOPAUSAL WOMEN

SMART-3 RISA KAGAN, ET AL. MENOPAUSE 2010

Obiettivi: comparare l'efficacia e la sicurezza di 2 diversi dosaggi di bazedoxifene (BZA)/estrogeni coniugati (EC) rispetto al placebo per il trattamento dell'atrofia vulvo vaginale associata con la menopausa.

Methods: Donne sane in postmenopausa (n = 664; età 40-65 anni) sono state randomizzate a ricevere BZA 20 mg/EC 0.625 mg, BZA 20 mg/EC 0.45 mg, BZA 20 mg, o placebo per 12 settimane.

Modifiche nei parametri di maturazione vaginale, pH vaginale, e la severità dei sintomi più significativi dell'atrofia vulvo vaginale sono stati valutati al momento dello screening e a 4 e 12 settimane di trattamento.

A RANDOMIZED, PLACEBO- AND ACTIVE-CONTROLLED TRIAL OF BAZEDOXIFENE/CONJUGATED ESTROGENS FOR TREATMENT OF MODERATE TO SEVERE VULVAR VAGINAL ATROPHY IN POSTMENOPAUSAL WOMEN

SMART-3 RISA KAGAN, ET AL. MENOPAUSE 2010

Risultati:

BZA 20 mg/CE 0.625 o CE 0.45 mg aumenta in modo significativo (P<0.01) le cellule superficiali e diminuisce le cellule parabasali rispetto al placebo.

Il pH vaginale è migliorato significativamente solo con BZA 20 mg/EC 0.625 mg vs Placebo (P <0.05).

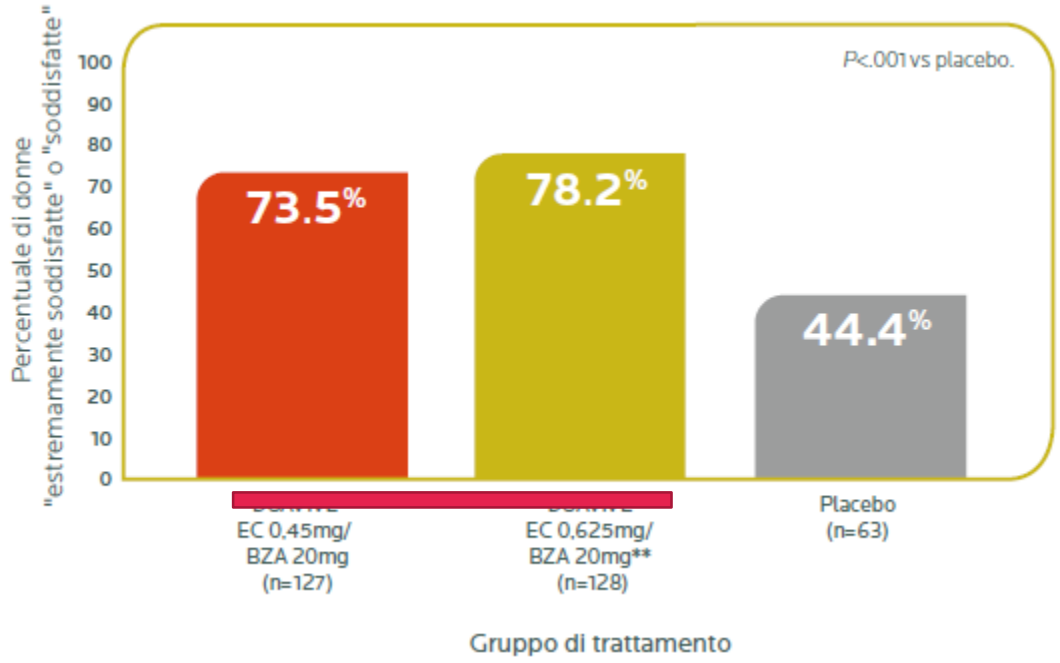
Miglioramenti statisticamente significativi sulla secchezza vaginale sono stati osservati con entrambi I dosaggi di BZA/EC in vaginal dryness (P <0.05).

L'incidenza di EA erano simili in tutti i gruppi di trattamento (incluso placebo)

MIGLIORAMENTI SIGNIFICATIVI IN QOL

Le donne in trattamento con TSEC si sono dimostrate più soddisfatte* rispetto a quelle che hanno assunto placebo (P<.05) sui seguenti 3 parametri chiave:

- Controllo delle vampate di calore sia diurne che notturne
- Qualità del sonno
- Umore ed emotività



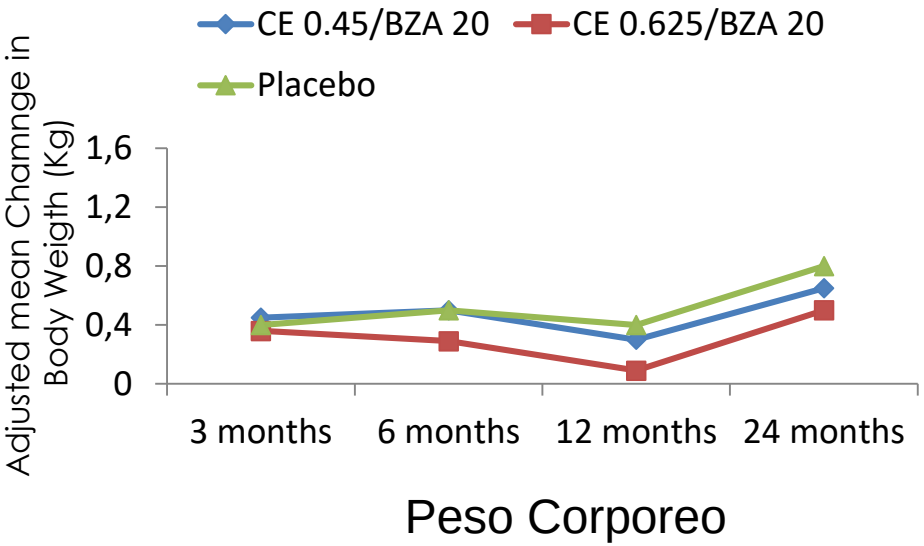
Più del 73% delle donne in trattamento con EC 0,45mg/BZA 20mg ha affermato di essere "estremamente soddisfatta" o "soddisfatta".

Utian W, et al. Bazedoxifene/conjugated estrogens and quality of life in postmenopausal women. Maturitas. 2009;63:329-335. (SMART – 2)

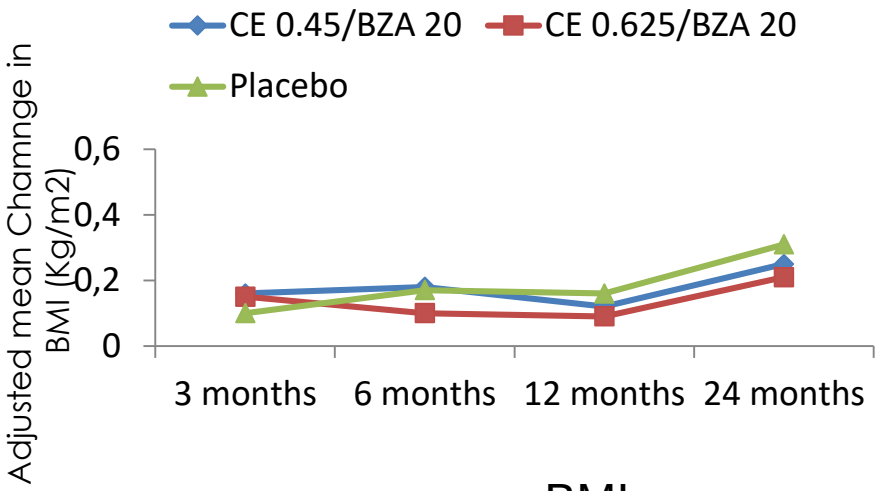
TOLLERABILITÀ E SICUREZZA

(SMART) TRIALS – PESO CORPOREO E BMI

Non sono state osservate differenze significative in termini di variazioni di peso corporeo o BMI in donne in postmenopausa in trattamento con CE 0.45 mg/BZA 20 mg o CE 0.625 mg/BZA 20 mg fino a 2 anni negli SMART trials.



Peso Corporeo



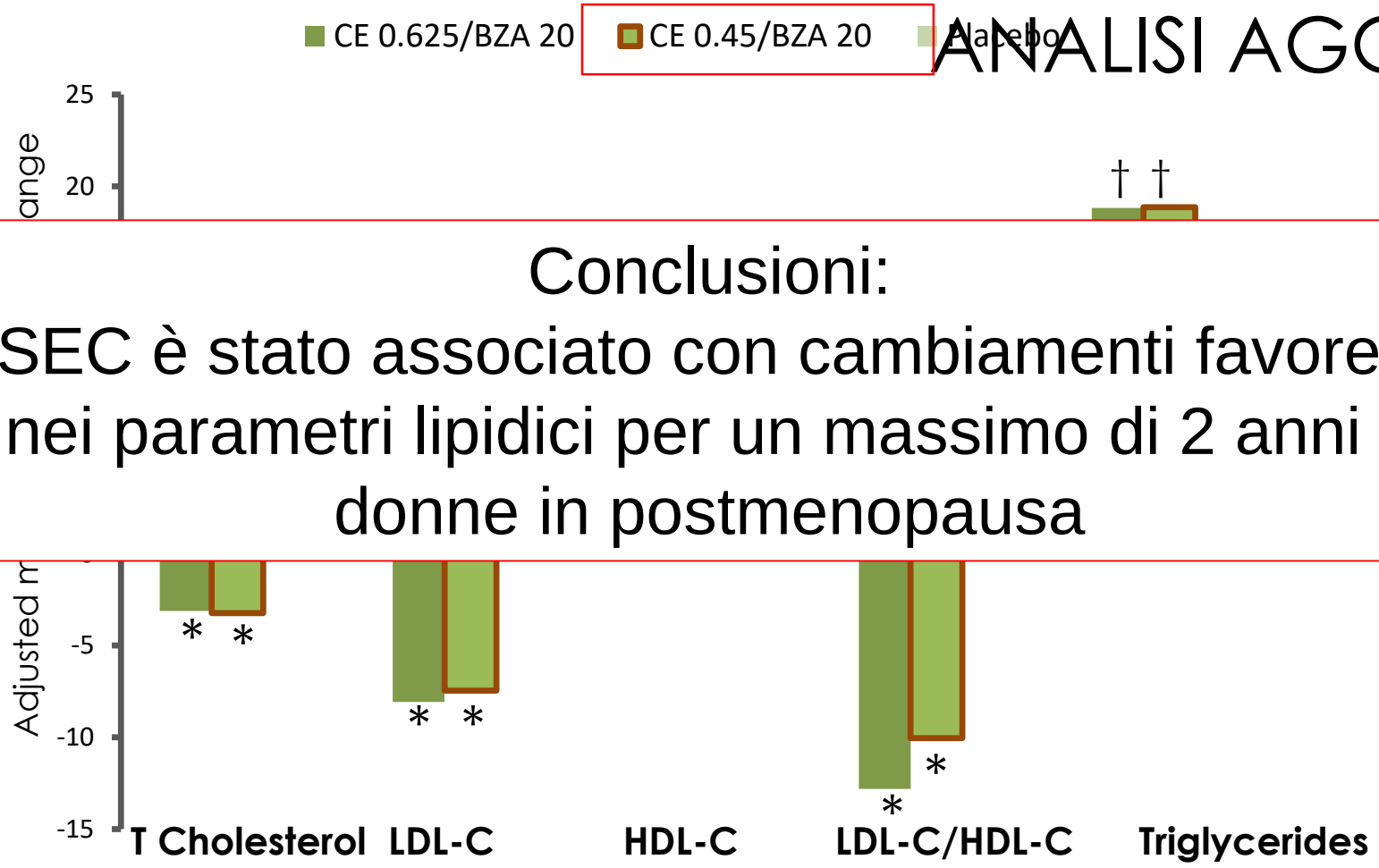
BMI

Il peso corporeo è aumentato meno di 0.9 kg
BMI è aumentato meno di 0.4 kg/m2
con CE 0.45 mg/BZA 20 mg, CE 0.625 mg/BZA 20 mg,
e placebo a 3, 6, 12, and 24 mesi

D. Black et al, 2015 Menopause
Vol. 23, No. 4, pp. 376-382

BZA/CE E PARAMENTRI LIPIDICI A 24 MESI

ANALISI AGGREGATA



Conclusioni:

TSEC è stato associato con cambiamenti favorevoli nei parametri lipidici per un massimo di 2 anni in donne in postmenopausa

*, P .0001 vs PBO; †, P .001 vs PBO.

Stevenson JC, et al. JCEM 2015

EVENTI AVVERSI CARDIOVASCOLARI (EA)

- L'incidenza di Eventi Avversi Cardiovascolari (MI, CAD, CA insuff) era bassa (< 1%) e con nessuna differenza in tutti i gruppi di trattamento.

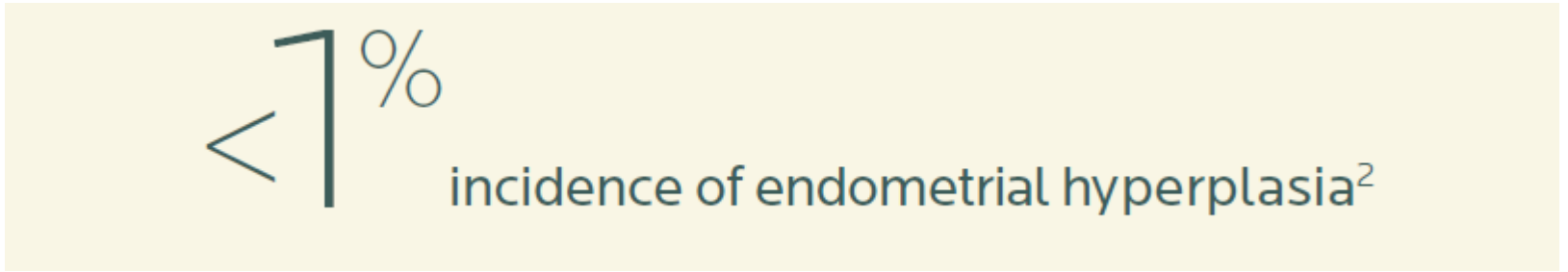
- Rischio di MI: BZA/CE MI vs PBO = 0.48 (CI 95%: 0.05-4.66)
- Rischio di CAD, CA insuff: BZA/CE vs PBO = 1.29 (CI 95%: 0.16-10.34)
- Rischio TEV: BZA/CE vs PBO = 0.76 vs 1.56/donne-anno (RR = 0.48; CI 95 %: 0.05-4.66)

(Lobo et al 2009)

EFFETTI SULL'ENDOMETRIO

Endometrial hyperplasia or malignancy occurred in <1% of women following up to 2 years of treatment with CE/BZA[1,4]

Study	Cumulative Incidence at month 12 (n/N)		Cumulative Incidence at month 24 (n/N)	
	CE 0.45/BZA 20	CE 0.625/BZA 20	CE 0.45/BZA 20	CE 0.625/BZA 20
SMART-1	0.00% (0/336)	0.32% (1/314)	0.68% (2/294)	0.74% (2/271)
SMART-5	0.30% (1/335)	0.27% (1/368)	—	



BREAST EFFECTS OF BAZEDOXIFENE-CONJUGATED ESTROGENS: A RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL (SMART-5 TRIAL)

OBIETTIVO: **valutare l'effetto del bazedoxifene-estrogeni coniugati sulla densità mammaria a altri parametri mammari in donne in postmenopausa non isterectomizzate** arruolate in uno studio randomizzato, in doppio cieco, di fase 3.

METODI: Un sottostudio ha arruolato 940 donne con mammografie digitali tecnicamente accettabili allo screening e ad 1 anno. Trattamenti:

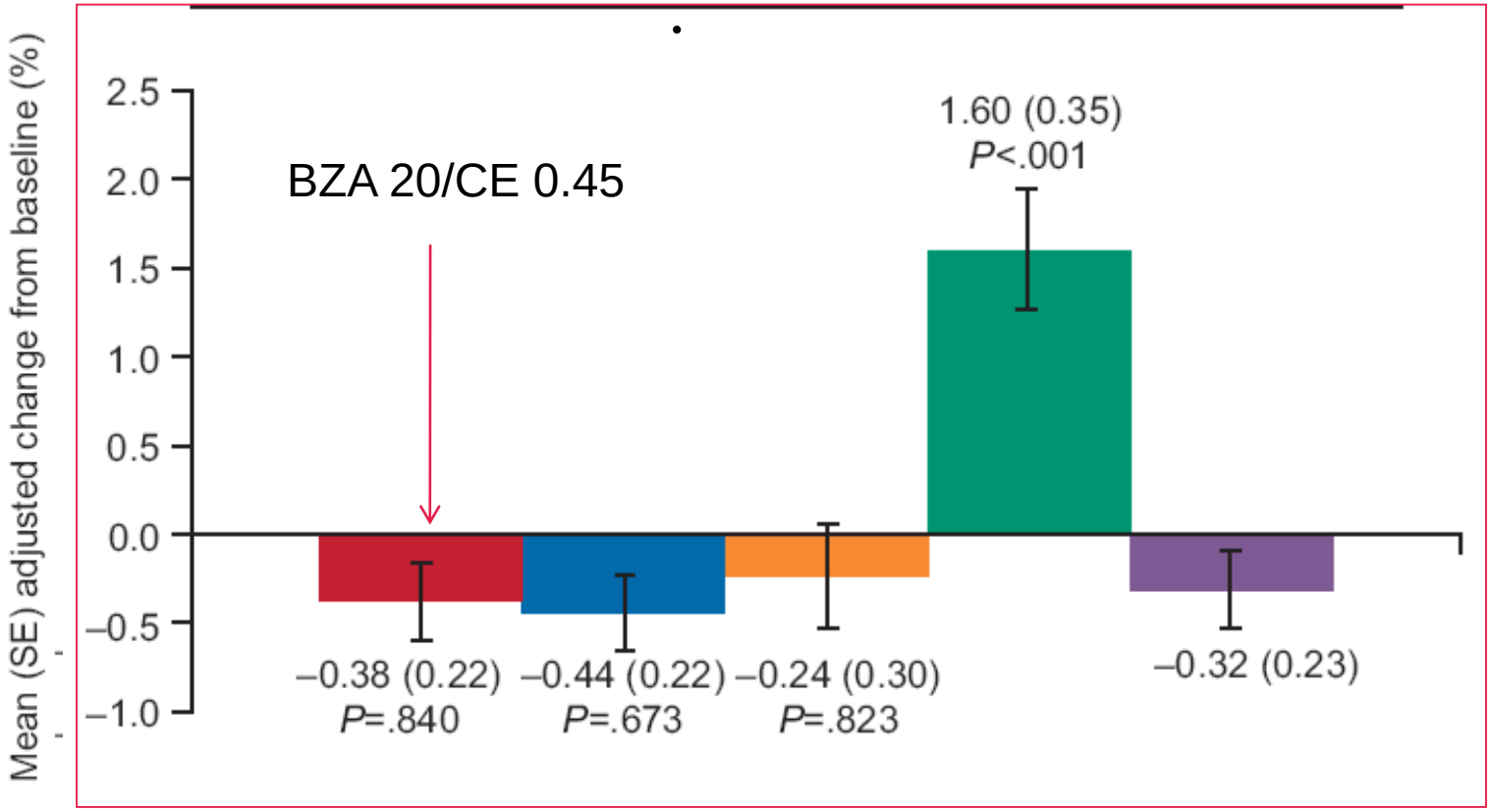
- BZA 20 mg/ EC 0.45 mg (n=231)
- BZA 20 mg/EC 0.625 mg (n= 247)
- BZA 20 mg (n= 122)
- MPA 1.5 mg/ EC 0.45 mg (n= 100)
- Placebo (n = 240)

La non inferiorità si basava su un margine predefinito di 1,5% per il confronto delle differenze medie della densità mammaria a 12 mesi.

Pinkerton, JV. et al. Obstetrics & Gynecology 2013

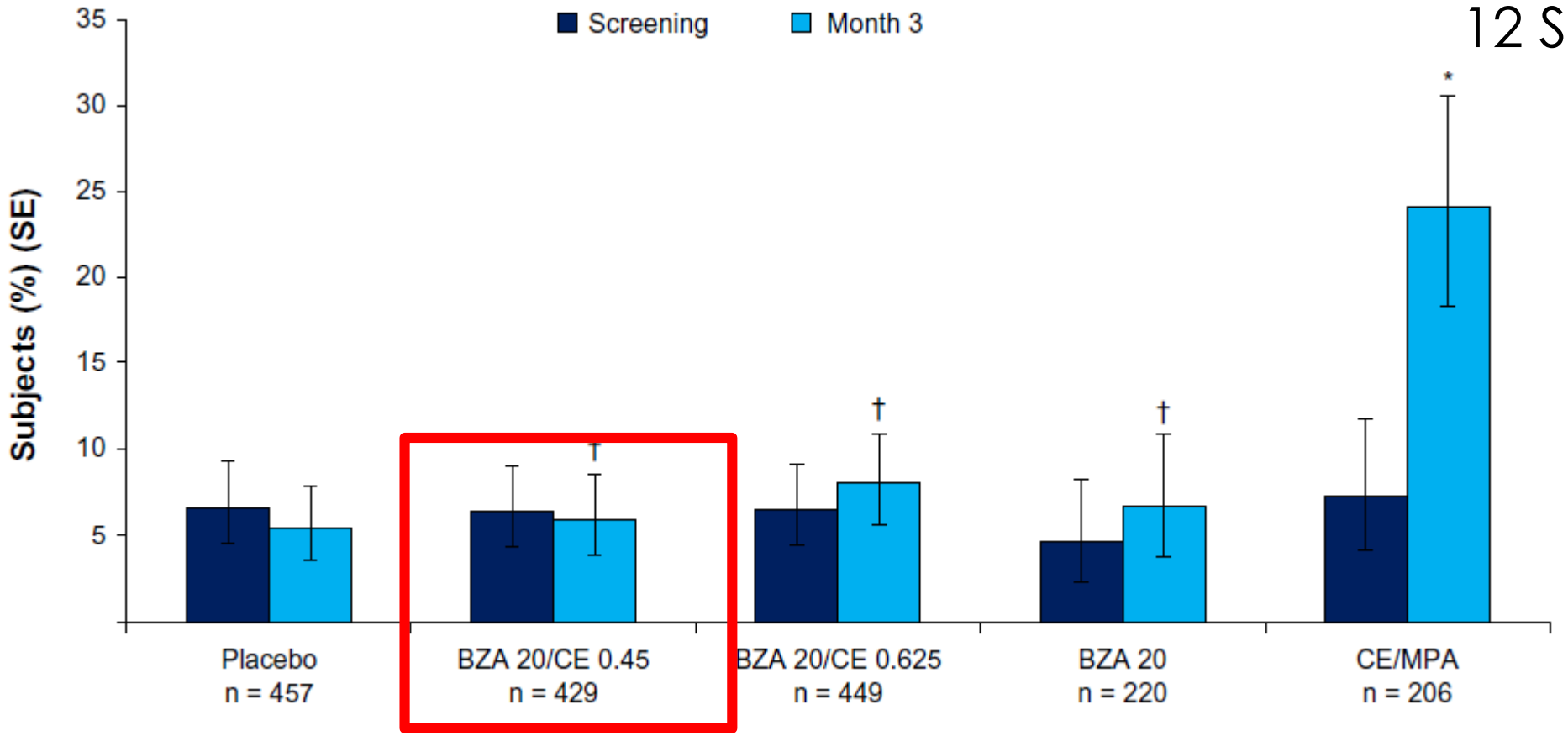
Differenza (%) rispetto al basale in densità mammaria a 1 anno

(mammografie digitali eseguite al basale e a 1 anno)



Pinkerton, JV. et al. Obstet Gynecol 2013

PERCENTUALE DI DONNE CHE LAMENTANO UNO O PIÙ GIORNI DI TENSIONE MAMMARIA NELL'ARCO DI 12 SETTIMANE*



Le percentuali di donne che hanno riferito di 1 giorno o più di tensione mammaria nei gruppi BZA 20mg-CE 0,45 e 0,625 mg erano significativamente più basse di quelle per il gruppo CE 0.45 mg-MPA 1,5mg (p <0.001 per tutti)

La tensione mammaria riportata nel gruppo bazedoxifene 20 mg/estrogeni coniugati 0.45 e 0.625 mg era simile a quella del gruppo bazedoxifene 20 mg, solo.

Pinkerton, JV. et al. Obstet Gynecol 2013

EFFETTI SULLA MAMMELLA

Breast tolerability profile similar to placebo following up to 2 years of treatment with CE/BZA[1-3]

Pooled analysis of SMART clinical trials	CE 0.45/BZA 20 (n=1585)	CE 0.625/BZA 20 (n=1583)	Placebo (n=1241)
Breast cancer incidence up to 2 years (per 1000 woman-years)	1.00 (CI 0.00-3.21)	0.00 (CI 0.00-1.54)	1.40 (CI 0.00-4.17)
Incidence of reported breast pain/tenderness up to 12 weeks	9.8-11.5%	9.8-10.2%	8.1-11.2%
Incidence of abnormal mammogram at month 12	2.58%	2.60%	3.16%
Mean change in breast density at month 12 (SMART-5)*	–0.38%	–0.44%	–0.32%

CONCLUSION: CE/BZA use for up to two years did not increase mammographic breast density or breast pain/tenderness, and there was no evidence of an increased risk of breast cancer, suggesting that CE/BZA has an improved breast safety profile compared with traditional menopausal hormone therapies

2. Pickar J, et al. Abstract presented at NAMS 2013; 3. Pinkerton JV, et al. *Obstet Gynecol.* 2013;121:959-968. *n= 186, n=191 and n=182 for DUAVIVE 0.45 mg, 0.625 mg and placebo respectively.

CONSIDERAZIONI: BZA/CE E TESSUTO MAMMARIO

- **La terapia estrogenica-sola non ha aumentato il rischio di carcinoma mammario invasivo nello studio WHI** e, a più lungo follow-up, ha mostrato una incidenza cumulativa di cancro mammario significativamente più bassa rispetto al placebo. (Stefanick ML, et al. JAMA 2006; LaCroix AZ, et al. JAMA 2011)

- **L'incidenza di cancro mammario con il bazedoxifene era simile a quella del placebo** (Christiansen C, et al. BMC Musculoskelet Disord 2010; de Villiers TJ, et al Osteoporos Int 2011)

- **TSEC (BZA / CE) combina due agenti, estrogeni coniugati 0,45 e 0,625 mg e 20 mg di bazedoxifene che, quando somministrati singolarmente, non hanno mostrato evidenza di stimolazione del tessuto mammario**

GLI STUDI CLINICI DICONO CHE….

- TSEC (BZA 20 mg + CE 0.45 mg) ha dimostrato:
- Riduzione significativa VSM
- Protezione della BMD
- Miglioramento trofismo vaginale
- Neutrale sulla mammella
- Neutrale sull'endometrio
- Nessun impatto sul rischio CV

GRAZIE PER L'ATTENZIONE