

## INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

# Informe de Posicionamiento Terapéutico de Prasterona (Intrarosa®) en el tratamiento de la atrofia vulvovaginal en mujeres postmenopáusicas con síntomas moderados a graves.

IPT, 56/2019. V1

Fecha de publicación: 30 de octubre de 2019†

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

Tanto en la perimenopausia como en el período temprano postmenopáusicos el síntoma cardinal son los sofocos, apareciendo en un 75-80% de las mujeres. También pueden estar presentes otros como las alteraciones del sueño, ánimo depresivo y síntomas vaginales, si bien ésta es más marcada en el período tardío. Síntomas como dolor articular, pérdida de memoria, disfunción sexual, dolor de mamas o migrañas no se han asociado de forma clara con la menopausia (1,2).

La atrofia vulvovaginal (AVV) ocurre aproximadamente en el 40%-50% de las mujeres postmenopáusicas (3). Se manifiesta con sequedad, prurito, sensación de quemazón o irritación, sangrado y dispareunia. Todo esto como consecuencia del adelgazamiento del epitelio y del aumento del pH vaginal. En la AVV y como consecuencia de la deficiencia estrogénica, aparecerá pH vaginal  $\geq 5$ , índice de maduración en examen citológico vaginal (% de células parabasales, intermedias y superficiales) con predominio de células parabasales y descenso de las superficiales (4). También pueden aparecer alteraciones del tracto urinario (frecuencia urinaria, disuria e infecciones urinarias). Su diagnóstico es básicamente clínico, basado en la anamnesis y en el examen físico. Las pruebas complementarias (laboratorio e imagen) no son generalmente necesarias y por lo tanto su utilidad será en caso de duda diagnóstica. (4).

El tratamiento se debe iniciar en mujeres en las que la AVV genere impacto negativo en la calidad de vida. Para los síntomas leves-moderados relacionados con la sequedad o dispareunia se emplea como primera línea de tratamiento la terapia vaginal no hormonal. La terapia hormonal se debe reservar para situaciones en las que la sintomatología no se resuelve con éstos.

La terapia hormonal se basa en estrógenos. Éstos se pueden administrar de forma sistémica o de forma local, vía vaginal. El

tratamiento local vaginal con estrógenos a dosis bajas ( $\leq 50$  microgramos de estradiol,  $\leq 0,3$  mg de estrógenos conjugados) parece más efectivo en el tratamiento de la AVV que la terapia sistémica, además de limitar el riesgo que presenta esta última por la baja absorción. Se buscará un efecto sistémico (oral, transdérmica o vaginal a dosis altas, es decir  $>50$  microgramos de estradiol o  $>0,3$  mg de estrógenos conjugados), en los casos en los que además de los síntomas relacionados con la AVV, exista otra sintomatología (síntomas vasomotores) (5).

Además para el tratamiento de la AVV moderada a grave también se dispone de fármacos considerados terapia no hormonal, ospemifeno. Es un modulador selectivo de receptores estrogénicos (SERM), de administración oral diaria. Ejerce su acción como agonista estrogénico, sin tener efectos estrogénicos sobre el endometrio o la mama (6). Está indicado en el tratamiento de la AVV moderada a grave en mujeres postmenopáusicas que no cumplen requisitos para recibir tratamiento vaginal con estrógenos locales.

Otras estrategias no farmacológicas consisten en el empleo de láser, aunque los datos de eficacia y seguridad se consideran insuficientes (5).

## PRASTERONA (INTRAROSA®) (7)

Intrarosa® (prasterona) está autorizado para el tratamiento de la AVV en mujeres postmenopáusicas que presenten síntomas moderados a graves.

La dosis recomendada es de 6,5 mg de prasterona una vez al día, en un óvulo vaginal, antes de acostarse.

Cada 6 meses se debe realizar entre la paciente y el médico una valoración cuidadosa de los riesgos y beneficios. El tratamiento se debe mantener solo mientras los beneficios superen a los riesgos.

### Farmacología (7)

Intrarosa® contiene prasterona, es decir, deshidroepiandrosterona (DHEA), idéntica a la DHEA humana endógena, un precursor esteroide inactivo por sí mismo que se convierte en estrógenos y andrógenos. Difiere de las preparaciones con estrógenos en que aporta también metabolitos androgénicos.

A nivel de la mucosa vaginal produce un incremento en el número de células superficiales e intermedias y una disminución del número de células parabasales. Además, disminuye el pH vaginal hacia el intervalo normal, lo que favorece el crecimiento de la microbiota bacteriana normal.

### Eficacia (7,8)

La eficacia se basó en 4 estudios en fase III (dos estudios pivotaes y dos estudios de soporte).

Los estudios pivotaes fueron aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo. La duración de los mismos fue de 12 semanas. En el estudio ERC-231 se incluyeron tres brazos de tratamiento: placebo, DHEA 0,25% (3,25 mg) o DHEA 0,50% (6,5 mg) administrados diariamente vía intravaginal. Mientras que en el estudio ERC-238 sólo se incluyeron dos brazos de tratamiento: placebo y DHEA 0,50%. En ambos estudios se incluyeron mujeres postmenopáusicas (histerectomizadas o no) entre 40-75 años en el estudio ERC-231 y entre 40-80 años en el segundo de ellos. Todas las pacientes incluidas presentaron  $\leq 5\%$  de células superficiales en el frotis vaginal, pH vaginal por encima de 5 y dispareunia moderada-grave como el síntoma más molesto de la atrofia vulvovaginal (AVV). Principalmente se excluyeron mujeres con diagnóstico previo de cáncer excepto de piel, enfermedad tromboembólica, enfermedad metabólica o endocrina no controlada incluyendo diabetes mellitus y presión arterial  $\geq 140/90$ .

† Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 25 de septiembre de 2018

Para ambos estudios el objetivo primario fue demostrar la eficacia de DHEA en los síntomas y signos de la AV en mujeres cuyo síntoma más molesto era la dispareunia moderada-grave. La variable primaria de eficacia, compuesta, se definió como:

- Descenso significativo en el porcentaje de células parabasales.
- Incremento significativo en el porcentaje de células superficiales.
- Descenso significativo en el pH vaginal.
- Mejora significativa de la dispareunia a partir de un cuestionario con puntuación de 0 a 3 (puntuación de menor a mayor gravedad), no validado.

Además, las pacientes se autoevaluaron respecto a otros síntomas (sequedad vaginal y picor o irritación vulvovaginal) mediante un cuestionario. Estas variables no se incluyeron en la definición de la variable compuesta primaria. En el análisis estadístico se consideró la población ITT como análisis primario y la población PP como secundario.

- Estudio ERC-231

Con el fin de confirmar que las hormonas esteroideas sexuales estuviesen dentro del rango normal de las mujeres postmenopáusicas se midieron las concentraciones de DHEA y sus metabolitos basalmente y en la semana 12.

Se incluyeron 255 pacientes de las cuales 237 constituyeron la población ITT (aquellos que habían recibido al menos una dosis), distribuidas de la siguiente forma, 77, 79 y 81 pacientes en el grupo placebo, DHEA 0,25% y DHEA 0,50%, respectivamente. La edad media fue de 58,6 años con un 93% de mujeres de raza blanca. El 63% estaban hysterectomizadas y el 33% ovariectomizadas. La edad media en la que se produjo la última menstruación fue 47,4 y 49,1 años en el grupo placebo y en el de DHEA 0,25%, respectivamente para las mujeres con menopausia natural. En el caso de las mujeres con menopausia quirúrgica, la edad media de la última menstruación fue a los 42,7 y 38,7 años en el grupo placebo y DHEA 0,50%, respectivamente.

Los resultados de eficacia se muestran en la tabla 1.

A nivel basal, se consideró que la dispareunia fue moderada-grave (valor entre 2-3).

En cuanto a la valoración de otros síntomas por la propia paciente se observó un descenso estadísticamente significativo en la sequedad vaginal ( $p=0,004$ ). En el picor/irritación vulvovaginal no se observó una disminución estadísticamente significativa, si bien el número de pacientes con dichos síntomas al inicio del estudio era pequeño (23 en el grupo placebo y 25 en cada uno de los grupos de prasterona).

- Estudio ERC-238

Se incluyeron 558 mujeres y se aleatorizaron en una proporción 2 DHEA:1 placebo. La población ITT la constituyeron 482 mujeres, 157 en el grupo placebo y 325 en el de DHEA 0,5%. La edad media fue de 59,5 años siendo el 90% de las pacientes blancas. El 38% estaban hysterectomizadas y el 26% ovariectomizadas. La edad media de la última menstruación fue de 48,9 y 48,6 años en el grupo placebo y en el de DHEA 0,50%, respectivamente para las mujeres con menopausia natural. En el caso de las mujeres con menopausia quirúrgica, la edad media de la última menstruación fue 40,6 y 39,8 años en el grupo placebo y DHEA 0,50%, respectivamente.

Los resultados de eficacia se muestran en la tabla 2.

En la valoración basal de la dispareunia, las mujeres la presentaron en grado moderado-grave (valor entre 2-3).

Catorce y veinte pacientes en el grupo placebo y en prasterona, respectivamente no habían mantenido relaciones sexuales durante el

estudio, por lo que se analizó una población ITT modificada excluyendo a dichas mujeres. El resultado obtenido en la dispareunia fue similar al previo con una diferencia de -0,34 con respecto a placebo ( $p=0,0003$ ).

En cuanto a la valoración de otros síntomas por la propia paciente se observó un descenso estadísticamente significativo en la sequedad vaginal. En el picor/irritación vulvovaginal no se observó una disminución estadísticamente significativa, con 64 pacientes en el grupo placebo y 126 en el de prasterona.

**Tabla 1. Resultados de eficacia estudio ERC-231.**

<b>Estudio ERC-231</b>			
	<b>DHEA 0,25% (n=79)</b>	<b>DHEA 0,50% (n=81)</b>	<b>Placebo (n=77)</b>
<b>Células superficiales (%)</b>			
Valor basal	0,68	0,68	0,73
Semana 12	5,43	6,30	1,64
Cambio medio respecto al basal	4,75	5,62	0,91
Diferencia frente a placebo (p valor)	3,84 ( $p<0,0001$ )	4,71 ( $p<0,0001$ )	-
<b>Células parabasales (%)</b>			
Valor basal	65,72	65,05	68,48
Semana 12	28,43	17,65	66,86
Cambio medio respecto al basal	-37,29	-47,40	-1,62
Diferencia frente a placebo (p valor)	-35,67 ( $p<0,0001$ )	-45,77 ( $p<0,0001$ )	-
<b>pH</b>			
Valor basal	6,48	6,47	6,51
Semana 12	5,70	5,43	6,31
Cambio medio respecto al basal	-0,77	-1,04	-0,21
Diferencia frente a placebo (p valor)	-0,57 ( $p<0,0001$ )	-0,83 ( $p<0,0001$ )	-
<b>Dispareunia</b>			
Valor basal	2,56	2,63	2,58
Semana 12	1,54	1,36	1,71
Cambio medio respecto al basal	-1,01	-1,27	-0,87
Diferencia frente a placebo (p valor)	-0,14 ( $p=0,342$ )	-0,40 ( $p=0,0132$ )	-

**Tabla 2. Resultados de eficacia estudio ERC-238.**

<b>Estudio ERC-238</b>		
	<b>DHEA 0,50% (n=325)</b>	<b>Placebo (n=157)</b>
<b>Células superficiales (%)</b>		
Valor basal	1,02	1,04
Semana 12	11,22	2,78
Cambio medio respecto al basal	10,20	1,75
Diferencia frente a placebo (p valor)	8,46 (p<0,0001)	-
<b>Células parabasales (%)</b>		
Valor basal	54,25	51,66
Semana 12	12,74	39,68
Cambio medio respecto al basal	-41,51	-11,98
Diferencia frente a placebo (p valor)	-29,53 (p<0,0001)	-
<b>pH</b>		
Valor basal	6,34	6,32
Semana 12	5,39	6,05
Cambio medio respecto al basal	-0,94	-0,27
Diferencia frente a placebo (p valor)	-0,67 (p<0,0001)	-
<b>Dispareunia</b>		
Valor basal	2,54	2,56
Semana 12	1,13	1,50
Cambio medio respecto al basal	-1,42	-1,06
Diferencia frente a placebo (p valor)	-0,35 (p=0,0002)	-

**Seguridad (7,8)**

La población evaluada desde el punto de vista de la seguridad consistió en 1.542 mujeres expuestas a 3,25 mg, 6,5 mg y 13 mg de DHEA vaginal (estudios ERC-210, ERC-213, ERC-230, ERC-231, ERC-234 y ERC-238) y 474 mujeres expuestas a placebo. De estas

1.196 mujeres fueron expuestas a 6,5 mg de DHEA y de ellas, 435 durante 52 semanas.

La mitad de las mujeres incluidas en los estudios experimentó al menos un evento adverso, con una frecuencia de entre 47,7% para el grupo placebo a 64,1% para DHEA), considerados mayormente de intensidad leve-moderada.

Los eventos adversos más frecuentemente comunicados en las mujeres que recibieron 6,5 mg de DHEA y placebo fueron: infecciones (27,7 % vs 16,9%, principalmente infecciones del tracto urinario); trastornos del aparato reproductor y de la mama (18,0 % vs 12,4%, principalmente displasia cervical y secreción vaginal); trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración (11,9% vs 6,5%, principalmente secreción vaginal tras aplicación); exploraciones complementarias (9,3% vs 4%, principalmente aumento o descenso del peso); trastornos de la piel y del tejido subcutáneo (6,9% vs 3,2%, principalmente acné, eritema, hipertricosis); trastornos del sistema nervioso (6,4% vs 3,8%, principalmente cefalea); trastornos vasculares (1,8% vs 0,8%, principalmente hipertensión).

Eventos adversos de especial interés

➤ Efectos estrogénicos:

Debido a la transformación de DHEA en estrógenos (incluyendo estradiol y estrona), la principal preocupación está relacionada con el riesgo potencial de desarrollo de tumores hormonales. Durante el desarrollo de los estudios los siguientes eventos adversos se comunicaron más frecuentemente en el brazo que recibió 6,5 mg de DHEA que en placebo:

- Displasia cervical, 40 casos (3,3%) en DHEA vs 6 casos (1,3%) en placebo. Se evaluaron principalmente empleando frotis vaginal en lugar de frotis Papanicolaou (PAP), considerado el método estándar para la detección de anomalías en cérvix. La incidencia de displasia cervical, independientemente del método de screening empleado fue superior en el grupo DHEA que en placebo. Se desconoce el resultado en 7 pacientes con PAP anormal y virus del papiloma humano negativo tras 52 semanas de seguimiento.

- Seguridad endometrial y de mama, evaluada en 435 mujeres durante 12 meses. En relación a la seguridad a nivel mamario se observó en el grupo DHEA 1 caso de carcinoma ductal y otro de hiperplasia epitelial intraductal frente a ninguno en el grupo placebo. El papel de la prasterona en el desarrollo de carcinoma de mama no puede ser excluido.

La seguridad endometrial evaluada en 389 biopsias en la semana 52 no reveló anomalías endometriales. Al final del estudio 63 mujeres no presentaron datos de biopsia endometrial. De éstas, 43 recibieron ecografía transvaginal: 5 mujeres presentaron engrosamiento superior a 4 mm, siendo la histología normal en 4 casos (en 2 casos habían recibido terapia hormonal de sustitución) y 1 desconocido.

- Cáncer de ovario: 1 caso en grupo DHEA y ninguno en placebo, diagnosticado tras 52 semanas de tratamiento en una paciente con mutación BRCA1 (riesgo de desarrollo de cáncer de ovario). Sin embargo el papel de la prasterona y sus metabolitos en el desarrollo de cáncer de ovario no puede ser excluido.

- Pólipos cervicales y uterinos, quistes ováricos, sensibilidad mamaria: 1,4% en grupo DHEA vs 0,2% en placebo. En todos los casos los pólipos se consideraron no malignos. La incidencia está en línea con la esperada para este grupo de edad. No obstante es superior que la incidencia en el grupo placebo y su aparición podría ser dependiente de hormonas.

- Sangrados vaginales: la incidencia fue similar entre ambos grupos de tratamiento (1,6% en DHEA vs 1,3% en placebo), siendo la histología endometrial benigna en todos los casos.

#### ➤ Efectos androgénicos:

Debido a la transformación de DHEA en andrógenos, incluyendo testosterona, se debe monitorizar la aparición de alteraciones cardiovasculares o de la piel, ya que estos efectos fueron superiores en las mujeres tratadas con prasterona que con placebo.

- Hipertensión: comunicada en 17 casos (1,4% vs 0,8%). Los andrógenos inducen aumento de la presión arterial. Debido a que no se incluyeron en el estudio mujeres con hipertensión (>140/90 mmHg), no se puede excluir el papel de la prasterona en el desarrollo de hipertensión, especialmente en mujeres con antecedentes de hipertensión.

- Alteraciones en piel: acné (1,25% vs 0,42%) e hipertrichosis (0,59% vs 0,42%). La incidencia se considera baja.

- Perfil lipídico: las modificaciones observadas y la incidencia parecen estar más relacionadas con las características demográficas (edad, comorbilidades, historia médica) que con la administración de prasterona.

#### Efectos adversos graves

Hubo 26 mujeres (2,2%) en el grupo DHEA y 5 (1%) en el grupo placebo que experimentaron eventos adversos graves. La mayoría no se relacionó con prasterona. No obstante la relación con prasterona no puede ser excluida en 3 casos: uno de embolia pulmonar, uno de cáncer de ovario y uno de cáncer de mama. No se puede excluir completamente la relación entre los estrógenos derivados de DHEA y la aparición o empeoramiento de ambos tipos de tumores hormonales (ovario y mama) y los eventos tromboembólicos. De hecho, la concentración plasmática de estrona y de andrógenos aumentó de manera significativa en el grupo que recibió 6,5 mg de prasterona comparado con placebo. La transformación periférica de andrógenos en estrógenos o la transformación de estrona en estradiol son dos posibles vías que pueden explicar los eventos adversos estrogénicos a pesar del moderado aumento de estrógenos a nivel plasmático.

#### Seguridad en poblaciones especiales

No se llevó a cabo análisis específico en poblaciones especiales. El seguimiento de las parejas de las mujeres incluidas no reveló aspectos relacionados con la seguridad.

## DISCUSIÓN

Intrarosa® contiene prasterona, idéntica a la DHEA humana endógena. Es un precursor esteroide inactivo que se convierte en estrógenos y andrógenos. Se administra diariamente, en forma de óvulos vaginales, para el tratamiento de la AVV en mujeres postmenopáusicas que presenten síntomas moderados a graves.

La instauración de terapia hormonal de sustitución (THS) sistémica tiene como objetivo el alivio de los síntomas vasomotores y de otros asociados a la menopausia (9).

Considerando la indicación autorizada para prasterona, nos centraremos en una comparación de la eficacia con THS local, administrada por vía vaginal, debido a que ésta es la terapia recomendada cuando las mujeres sólo presentan síntomas asociados a AVV. El abordaje terapéutico local vaginal presenta una mayor eficacia que el abordaje sistémico, en el caso del tratamiento de la AVV (10). Además se consigue una menor exposición sistémica a estrógenos, hasta un 30% menor, en relación a la administración de THS sistémica, lo que evitaría o minimizaría los efectos adversos asociados a éstos (5).

En el caso de la sintomatología relacionada con la AVV, el tratamiento inicial lo constituyen los lubricantes e hidratantes. El tratamiento tópico local con estrógenos a bajas dosis, se emplea cuando la sintomatología de la AVV, principalmente sequedad y

dispareunia, no se resuelve con lubricantes. El objetivo es favorecer la restauración del epitelio vaginal, y por lo tanto mejorar los síntomas asociados a la atrofia, incluyendo la dispareunia (5).

Para poder posicionar DHEA en relación a otros tratamientos disponibles para el tratamiento de la AVV, nos basamos principalmente en los resultados de los dos estudios pivotaes llevados a cabo con población únicamente de Estados Unidos y Canadá. Esto genera dudas en cuanto a la extrapolación con la población europea debido a diferencias culturales en cuanto a menopausia y actividad sexual en esta etapa.

En éstos, DHEA se estudió frente a placebo, en aproximadamente unas 700 mujeres, tras 12 semanas de tratamiento. No hay ningún estudio frente a comparador activo, lo cual es una dificultad importante para establecer su posicionamiento terapéutico Debido a esto, durante el procedimiento de autorización de comercialización, se presentaron los resultados de una comparación indirecta frente a estrógenos conjugados vaginales, cuyos resultados mostraron una eficacia comparable. Si bien se han de tener en cuenta las limitaciones de dichas comparaciones.

En el estudio ERC-231 se mostró un aumento de las células superficiales, un descenso en las parabasales y en el pH vaginal. El hecho de que los resultados de estas variables basadas en frotis vaginal no fueran confirmadas por un segundo citólogo, podría cuestionar la validez de estos resultados.

En relación a la dispareunia, en el estudio ERC-231, DHEA 0,5% mejoró de forma estadísticamente significativa frente a placebo, aunque no se conoce la relevancia clínica de este efecto. Además, no se recogió información acerca de la frecuencia con la que se mantenían relaciones sexuales lo que dificulta en gran medida la valoración de dichos resultados.

Los resultados encontrados en el estudio ERC-238 en cuanto a las variables citológicas y de pH vaginal, fueron similares. En el caso de la dispareunia se observó un descenso en el dolor de -0,35 vs. placebo, que fue estadísticamente significativo si bien la relevancia clínica de esta mejoría es desconocida. Además, es difícil de interpretar porque, al igual que ocurrió en el otro estudio, en éste tampoco se recogió información acerca de la frecuencia de las relaciones sexuales.

Por otro lado, analizando los resultados para ambos estudios en relación a la dispareunia, se observó mejoría en los grupos placebo en relación al dato basal. Esto pone de manifiesto que existe un efecto placebo para esta variable, y que pudo ser debido al efecto que ejercen los excipientes actuando como lubricantes y mejorando el dolor en las relaciones sexuales. Esto hace que la eficacia de prasterona se considere modesta.

En la actualidad se encuentran comercializados medicamentos para el tratamiento local de la AVV en forma de comprimidos vaginales, óvulos o anillos vaginales, que contienen estradiol o estriol.

La eficacia de estradiol vaginal a dosis de 10 microgramos se evaluó en un ensayo fase 3 de 52 semanas de duración, que incluyó 309 mujeres postmenopáusicas que presentaban síntomas de AVV. Tras 12 semanas de tratamiento estradiol mostró una mejora significativa en el índice de maduración vaginal, normalización del pH vaginal y mejora de la sintomatología considerada más molesta por las pacientes, en relación al placebo (11).

Estradiol en forma de anillo vaginal, está formulado para liberar 7,5 microgramos de estradiol diarios. Su eficacia se evaluó en un estudio prospectivo, abierto y aleatorizado, de 12 meses de duración, frente a estradiol 10 microgramos en comprimidos vía vaginal. Incluyó 185 mujeres en las que no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la valoración de la mejora de la sintomatología relacionada con la AVV (12).



En relación al estriol vaginal, éste está disponible en cremas/geles y óvulos vaginales de 50 microgramos/g y 0,5 mg, respectivamente. Una revisión sistemática llevada a cabo por *Rueda C et al.* que incluyó 22 estudios con 1.234 mujeres postmenopáusicas evaluó la eficacia de estriol en forma de óvulos (0,5 mg-1 mg) y crema. Se encontraron mejoras significativas en la AVV, sequedad y dispareunia en los estudios que compararon estriol vs placebo. Además, de todos los estudios incluidos en dicha revisión, uno de ellos comparó estriol 0,5 mg crema vs 0,5 mg óvulos y otro 0,5 mg vs 1 mg de crema vaginal. No se encontraron diferencias entre los grupos de tratamiento en cuanto a síntomas o cambios en el moco cervical (13).

Un metaanálisis llevado a cabo por *Lethaby A et al.* y que incluyó 30 ensayos clínicos aleatorizados (6.235 mujeres postmenopáusicas con síntomas de AVV), no mostró diferencias en la eficacia entre las distintas preparaciones vaginales de estrógenos. En la evaluación de la mejora en la sintomatología percibida por las pacientes, no se observaron diferencias entre las formulaciones vaginales de estriol en forma de anillos vaginales vs cremas o comprimidos vaginales [OR=1,33 IC95% (0,80;2,19) y OR=0,78 IC95% (0,53;1,15), respectivamente]. Tampoco se observaron diferencias entre las formulaciones a base de comprimidos vaginales vs cremas [OR=1,06 IC95% (0,55;2,01)] (14). Por esto la elección de uno u otro vendrá determinada por la conveniencia y preferencia de la paciente.

De manera global, el perfil de seguridad de prasterona es todavía incierto. A pesar de que la mayoría de los eventos adversos fueron considerados leves y ocurrieron a nivel local (secreción vaginal principalmente), hubo más incidencia de éstos con prasterona que con placebo (15% vs 8,4%). Ello sugiere que no sólo la forma farmacéutica tiene un papel en el desarrollo de los eventos adversos locales.

Los datos farmacocinéticos confirmaron la exposición sistémica a DHEA y a sus metabolitos androgénicos y estrogénicos, aunque las concentraciones hormonales alcanzadas tras la administración vaginal diaria de 6,5 mg de prasterona se mantuvieron dentro de los rangos considerados normales para las mujeres postmenopáusicas. Sin embargo, esta exposición sistémica observada pudo tener repercusión clínica.

En este sentido, en el grupo que recibió DHEA se observó mayor incidencia de eventos adversos que sugieren exposición estrogénica, principalmente por eventos tales como displasia cervical y pólipos uterinos y cervicales. Otros eventos adversos graves que fueron comunicados y que sugieren exposición estrogénica fueron carcinoma de ovario y mama. Adicionalmente se observaron eventos adversos relacionados con la exposición androgénica, principalmente la hipertensión. *Scheffers CS et al* llevaron a cabo una revisión sistemática en 1.273 mujeres menopáusicas. Ésta puso de manifiesto que el empleo de DHEA en 376 mujeres (5 estudios) se asoció con efectos adversos androgénicos, principalmente acné, en comparación con placebo [OR=3,77 IC95% (1,36;10,04)] (15).

Los criterios de exclusión de los ensayos clínicos llevados a cabo excluyeron mujeres con alteraciones cardiovasculares, antecedentes de tumores o alteraciones ginecológicas. Por lo tanto, los datos para establecer la seguridad de la administración intravaginal de prasterona son limitados, teniendo en cuenta la población a la que va destinada el fármaco. Tampoco existen datos del uso de prasterona a largo plazo (más allá de las 52 semanas).

Los efectos adversos asociados a la terapia estrogénica vaginal son en la mayoría de los casos leves y poco frecuentes. Incluyen irritación vaginal, sangrado vaginal y sensibilidad mamaria (5). Los datos disponibles sobre el uso de terapia estrogénica vaginal en mujeres con cáncer de mama son escasos, por esto el uso de esta

terapia en mujeres con antecedentes de cáncer de mama está contraindicado (16, 17).

## CONCLUSIÓN

Prasterona ha demostrado en dos ensayos clínicos pivotaes comparados únicamente frente a placebo y no frente a comparador activo, una modesta mejora de los síntomas asociados a AVV, en mujeres postmenopáusicas. Los resultados para las variables citológicas, de pH y sintomatológicas (dispareunia) son estadísticamente significativos en relación al placebo, pero de validez metodológica cuestionable, y difíciles de interpretar desde el punto de vista del beneficio clínico.

En relación al perfil de seguridad de prasterona, éste es todavía incierto. Las concentraciones plasmáticas tras su administración vaginal se mantuvieron en rangos considerados dentro de los valores normales para mujeres postmenopáusicas. A pesar de ello se observaron efectos adversos relacionados con exposición sistémica estrogénica y androgénica (displasia cervical, pólipos uterinos y cervicales, carcinoma de ovario y mama o hipertensión).

Además, no se estudiaron mujeres con alteraciones cardiovasculares, antecedentes de tumores o alteraciones ginecológicas, siendo ésta una población candidata a recibir el fármaco. Todo ello genera incertidumbre sobre la seguridad en la población a la que va dirigido el medicamento y especialmente a largo plazo.

Considerando que los síntomas asociados a la AVV no suponen ningún riesgo para la mujer y que los requerimientos del tratamiento pueden ser prolongados, la administración de cualquier terapia se debería basar en unos resultados de eficacia y seguridad a largo plazo robustos.

En el momento actual, se dispone de alternativas con eficacia y seguridad conocidas (terapia estrogénica vaginal). Prasterona presenta una eficacia modesta así como una seguridad a largo plazo dudosa. Por lo tanto y en base a lo expuesto anteriormente, no se ha identificado un lugar en la terapéutica actual para prasterona.

## CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

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

## REFERENCIAS

1. Casper, R.F. Clinical manifestations and diagnosis of menopause. [Consulta: 21 Febrero 2017]. Disponible en: [https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-menopause?source=search\\_result&search=Clinical%20manifestations%20and%20diagnosis%20of%20menopause&selectedTitle=1~150](https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-menopause?source=search_result&search=Clinical%20manifestations%20and%20diagnosis%20of%20menopause&selectedTitle=1~150).
2. R. J. Baber, N. Panay & A. Fenton the IMS Writing Group (2016) 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy, *Climacteric*, 19:2, 109-150.
3. Gandhi J, Chen A, Dagur G et al. Genitourinary syndrome of menopause: an overview of clinical manifestations, pathophysiology, etiology, evaluation, and management. *Am J Obstet Gynecol*. 2016 Dec;215(6):704-711.
4. Bachmann , Santen RJ. Clinical manifestations and diagnosis of genitourinary syndrome of menopause. [Consulta: Febrero



- 2018]. Disponible en:  
[https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-genitourinary-syndrome-of-menopause-vulvovaginal-atrophy?search=treatment%20of%20genitourinary%20syndrome%20of%20menopause&source=search\\_result&selectedTitle=2~109&usage\\_type=default&display\\_rank=2](https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-genitourinary-syndrome-of-menopause-vulvovaginal-atrophy?search=treatment%20of%20genitourinary%20syndrome%20of%20menopause&source=search_result&selectedTitle=2~109&usage_type=default&display_rank=2).
5. Bachmann , Santen RJ. Treatment of genitourinary syndrome of menopause (vulvovaginal atrophy). [Consulta: Febrero 2018]. Disponible en: [https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-genitourinary-syndrome-of-menopause-vulvovaginal-atrophy?search=treatment%20of%20genitourinary%20syndrome%20of%20menopause&source=search\\_result&selectedTitle=1~109&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-genitourinary-syndrome-of-menopause-vulvovaginal-atrophy?search=treatment%20of%20genitourinary%20syndrome%20of%20menopause&source=search_result&selectedTitle=1~109&usage_type=default&display_rank=1).
  6. Ficha técnica Senshio®. [Consulta: Marzo 2018]. Disponible en:  
[https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/114978002/FT\\_11497802.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/114978002/FT_11497802.html).
  7. Ficha técnica Intrarosa®. [Consulta: Febrero 2018]. Disponible en:  
[http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_R\\_-\\_Product\\_Information/human/004138/WC500243734.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_R_-_Product_Information/human/004138/WC500243734.pdf).
  8. EPAR Intrarosa®. [Consulta: Febrero 2018]. Disponible en:  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_R\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/004138/WC500243737.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_R_-_Public_assessment_report/human/004138/WC500243737.pdf)
  9. Cynthia A. Stuenkel, Susan R. Davis, et al. Treatment of symptoms of the menopause J Clin Endocrinol Metab 2015 Nov 100: 3975-4011.
  10. Palacios S, Castelo-Branco C, Currie H et al. Update on management of genitourinary syndrome of menopause: A practical guide. Maturitas. 2015 Nov;82(3):308-13.
  11. Simon JA, Maamari RV. Ultra-low-dose vaginal estrogen tablets for the treatment of postmenopausal vaginal atrophy. Climacteric. 2013 Aug;16 Suppl 1:37-43.
  12. Weisberg E1, Ayton R, Darling G et al. Endometrial and vaginal effects of low-dose estradiol delivered by vaginal ring or vaginal tablet. Climacteric. 2005 Mar;8(1):83-92.
  13. Rueda C1, Osorio AM2, Avellaneda AC2 et al. The efficacy and safety of estriol to treat vulvovaginal atrophy in postmenopausal women: a systematic literature review. Climacteric. 2017 Aug;20(4):321-330.
  14. Lethaby A, Ayeleke RO, Roberts H. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. Cochrane Database Syst Rev. 2016 Aug 31;(8):CD001500.
  15. Scheffers CS, Armstrong S, Cantineau AE et al. Dehydroepiandrosterone for women in the peri- or postmenopausal phase. Cochrane Database Syst Rev. 2015 Jan 22;1:CD011066
  16. Nappi RE, Biglia N, Cagnacci A et al. Diagnosis and management of symptoms associated with vulvovaginal atrophy:expert opinion on behalf of the italian VVA study group. Gynecol Endocrinol, 2016;32:602-606.
  17. Santen RJ, Stuenkel CA, Davis SR et al. Managing menopausal symptoms and associated clinical issues in breast cancer survivors. J Clin Endocrinol Metab. 2017 Oct 1;102(10):3647-3661.



## **GRUPO DE EXPERTOS**

(por orden alfabético)

**Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios**

**Comité de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Atención Primaria de Euskadi**

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

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