

Traduzione del testo del brevetto europeo

No. 3 781 171

a nome: Estetra SRL

a: 4000 Liège - BELGIO

dal titolo: Composti e loro usi per alleviare i sintomi associati alla menopausa.

Campo dell'invenzione

La presente invenzione riguarda una terapia ormonale sostitutiva, i composti associati e le unità di confezionamento associate, per alleviare i sintomi associati alla menopausa che si basa sulla somministrazione ad una femmina di mammifero di un componente di estetrol ad una specifica dose giornaliera, opzionalmente in combinazione con un componente progestinico.

Come ulteriormente dettagliato nel presente documento, la terapia mostra un'efficacia statisticamente significativa combinata con un profilo favorevole per gli effetti collaterali rispetto ai metodi attualmente disponibili per alleviare i sintomi associati alla menopausa.

Tecnica precedente

La terapia ormonale sostitutiva (TOS) è usata per descrivere l'uso incontrastato di estrogeni (per le

donne che hanno subito un'isterectomia) o la terapia combinata estrogeno-progestinica (per le donne che hanno ancora un utero). L'obiettivo della TOS è alleviare i sintomi della menopausa, soprattutto i sintomi vasomotori (VMS), come le vampate di calore. Altre malattie e sintomi associati alla perimenopausa e alla menopausa che rispondono alla terapia con estrogeni includono osteoporosi, atrofia vaginale e disturbi del sonno (se correlati a vampate di calore). I VMS si verificano più spesso nella tarda transizione della menopausa e nella prima post-menopausa. I VMS sono i disturbi più significativi della menopausa. Le stime suggeriscono che circa il 75% delle donne che hanno più di 50 anni soffrirà di vampate di calore (Utian et al., 2005, "Comparative controlled trial of a novel oral estrogen therapy, estradiol acetate, for relief of menopause symptoms" *Menopause* 12(6): 708-715). La maggior parte sperimenta vampate di calore per circa due anni, anche se circa il 10% soffre da più di 10 anni (Rodstrom et al., 2002, "A longitudinal study of the treatment of hot flushes: the population study of women in Gothenburg during a quarter of a century" *Menopause* 9(3): 156-161). I VMS possono contribuire al deterioramento fisico e psicosociale, con una conseguente riduzione nella qualità di vita e

sono uno tra i motivi principali per cui le donne possono cercare cure mediche per la menopausa (Santoro, 2008, "Symptoms of menopause: hot flushes" Clin Obstet Gynecol 51(3): 539-548).

I rivestimenti epiteliali della vagina e dell'uretra sono molto sensibili agli estrogeni e la carenza di estrogeni porta ad assottigliare entrambi gli epiteli. Ciò si traduce in atrofia vulvovaginale (VVA) e disturbi urinari, provocando sintomi di secchezza vaginale, prurito, dispareunia, disuria, frequenza urinaria ed un aumento del rischio di infezioni urinarie ricorrenti. All'inizio del 2014, la International Society for the Study of Women's Sexual Health (ISSWSH) e la North American Menopause Society (NAMS) hanno approvato la nuova terminologia "sindrome genitourinaria della menopausa (GSM)" per sostituire la terminologia VVA. La ragione per utilizzare questa nuova terminologia era che il termine VVA era troppo restrittivo mentre GSM era un termine più completo che includeva VVA sintomatico inoltre sintomi del tratto urinario inferiore correlati a bassi livelli di estrogeni (Portman et al., 2014, "Genitourinary syndrome of menopause: new terminology for vulvovaginal atrophy from the International Society for the Study of Women's Sexual Health and the North

American Menopause Society" Menopause 21(10): 1063-1068). Si noti che la terminologia GSM non è stata ancora adottata nelle linee guida per l'industria emesse da FDA ed EMA, pertanto la terminologia VVA verrà utilizzata nel presente documento.

La terapia estrogenica rimane il riferimento per il sollievo dei sintomi della menopausa, in particolare VMS. Tutte le vie di somministrazione sembrano essere ugualmente efficaci per il sollievo dei sintomi, ma i loro effetti metabolici differiscono. Gli estrogeni dovrebbero essere somministrati continuamente; i regimi precedenti dove gli estrogeni venivano somministrati dal giorno 1 al giorno 25 del mese di calendario sono considerati essere obsoleti. Le donne spesso ottengono VMS durante i giorni liberi e non è noto alcun vantaggio nel fermarsi per numerosi giorni al mese.

Con l'attuale TOS, tutte le donne con un utero intatto necessitano di un progestinico oltre agli estrogeni per prevenire l'iperplasia endometriale - ed il successivo carcinoma - che si verifica dopo solamente 6 mesi di terapia con estrogeni. Il progestinico può essere somministrato in modo continuo o sequenziale (ad esempio, da 10 a 14 giorni ciascun mese o per 14 giorni ogni 3 mesi).

La terapia estrogenica è il trattamento più costantemente efficace utilizzato negli US ed in Europa per VMS in menopausa. A seguito dei problemi di sicurezza riportati nelle pubblicazioni primarie di Women's Health Initiative (Anderson et al., 2004, "Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial" JAMA 291(14): 1701-1712) e con le continue richieste del soggetto per il trattamento, una sfida per i medici è stata di identificare la dose più bassa efficace di estrogeni per alleviare i sintomi della menopausa (Simon et al., 2007, "Menopausal hormone therapy for vasomotor symptoms: balancing the risks and benefits with ultra-low doses of estrogen" Expert Opin Investig Drugs 16(12): 2005-2020). Inoltre, è una sfida sviluppare un estrogeno più sicuro di quelli attualmente utilizzati.

In una pubblicazione del 2016, Coelingh Bennink et al; (Clinical effects of the fetal estrogen estetrol in a multiple-rising-dose study in postmenopausal women", Maturitas, settembre 2016; 91:93-100) riportano uno studio parzialmente randomizzato, open-label, a dose multipla crescente in 49 donne in menopausa che hanno ricevuto 2 mg di estetrol o 2 mg di estradiolo-

valerato al giorno per 28 giorni (parte randomizzata dello studio) seguiti da un aumento della dose a 10, 20 e 40 mg di estetrol al giorno (parte non randomizzata dello studio). Gli autori hanno confrontato l'efficacia di estradiolo-valerato (2 mg) e solo due dosi di estetrol (2 e 10 mg) sul sollievo delle vampate di calore in soggetti con > 35 vampate a settimana allo screening (nota a. in tabella 1). Gli autori riportano una diminuzione nel numero medio di vampate di calore e sudorazione già con la dose di 2 mg di estetrol al giorno, mentre allo stesso tempo lo spessore endometriale è risultato stabile nel gruppo di 2 mg di estetrol, ma in aumento nel gruppo di 10 mg di estetrol (astratto).

Da questo studio, poiché gli autori non hanno misurato VMS nei gruppi 20 mg e 40 mg di estetrol, è evidente al tecnico del ramo che gli autori hanno considerato solo le dosi più basse (2 mg e 10 mg) adatte per la gestione di VMS. Inoltre, il tecnico del ramo apprende che una dose giornaliera di 2 mg di estetrol è efficace quanto una dose giornaliera di 10 mg di estetrol nel ridurre il numero di vampate di calore al giorno (vedere ad esempio la figura 3 in Coelingh Bennink et al., *Maturitas*, 2016). Inoltre, la pubblicazione insegna al tecnico del ramo che la dose

giornaliera di 2 mg non altera lo spessore endometriale mentre la dose giornaliera di 10 mg ha un effetto importante sullo spessore endometriale (vedere ad esempio la figura 2 in Coelingh Bennink et al., 2016). Il tecnico del ramo concluderebbe quindi che la dose minima efficace di estetrol per il trattamento di VMS è di 2 mg al giorno.

#### Sommario dell'invenzione

Con riferimento a questa tecnica precedente, i presenti inventori hanno ora sorprendentemente trovato che la dose minima efficace di estetrol per alleviare VMS nelle donne in perimenopausa e postmenopausa è di circa 15 mg al giorno.

La determinazione della dose minima efficace ruota infatti attorno ad un numero di parametri che tengono conto non solo del numero medio di VMS al giorno (come è stato fatto da Coelingh Bennink et al in Maturitas, 2016), ma anche la gravità di VMS ed anche un punteggio ponderato settimanale, come ulteriormente definito nel presente documento.

Pertanto, in termini di efficacia, è stato sorprendentemente riscontrato che era necessaria una dose giornaliera di 15 mg per ottenere un effetto definito sul VMS.

Inoltre, la dose minima efficace è fissata tenendo

debitamente conto degli effetti collaterali associati al trattamento come si riflette ad esempio nel numero di pazienti che hanno lasciato lo studio in ciascun gruppo o nel numero di biopsie che dovevano essere eseguite in ciascun gruppo.

A questo proposito, è stato inaspettato osservare, da parametri quali il numero totale di eventi avversi, il numero di biopsie o il numero di pazienti che hanno lasciato lo studio, un migliore profilo di sicurezza per un gruppo di pazienti trattati con una dose giornaliera di 15 mg di estetrol rispetto ad un gruppo di pazienti trattati con una dose giornaliera inferiore di 10 mg di estetrol.

Nei seguenti paragrafi numerati da 1 a 15, sono descritte forme di realizzazione dell'invenzione.

1. Una composizione per uso nell'alleviare i sintomi associati alla menopausa, in cui detta composizione comprende un componente di estetrol ed in cui detta composizione viene somministrata in una quantità giornaliera equivalente a circa 15 mg di estetrol.

2. Una composizione per uso nell'alleviare i sintomi vasomotori scelti tra vampate vasomotorie, attacchi di sudorazione, sudorazione notturna, brividi, aumento della traspirazione, palpitazioni e loro combinazioni, in cui detta composizione comprende un componente di

estetrolo ed in cui detta composizione viene somministrata in una quantità giornaliera equivalente a circa 15 mg di estetrolo.

3. Una composizione per uso nell'alleviare gli aspetti emotivi della transizione menopausale scelti tra depressione, irritabilità, cambiamenti dell'umore, insonnia, disturbi del sonno, ansia, tensione nervosa e loro combinazioni, in cui detta composizione comprende un componente di estetrolo ed in cui detta composizione viene somministrata in una quantità giornaliera equivalente a circa 15 mg di estetrolo.

4. Una composizione per uso nell'alleviare gli aspetti fisiologici della transizione menopausale scelti tra dolore articolare, perdita di densità ossea, infezioni del tratto urinario, incontinenza urinaria, secchezza della vagina, prolasso uterino, cambiamenti nella struttura della pelle, aumento di peso, dispareunia, malattie cardiovascolari, diabete e loro combinazioni, in cui detta composizione comprende un componente di estetrolo ed in cui detta composizione viene somministrata in una quantità giornaliera equivalente a circa 15 mg di estetrolo.

5. Una composizione per uso nel ridurre la frequenza di VMS, la gravità di VMS, il punteggio ponderato settimanale delle vampate di calore, la secchezza

della vagina, la dispareunia e loro combinazioni o per uso nel miglioramento della qualità della vita secondo i questionari MRS e/o MENQOL, in cui detta composizione comprende un componente di estetrol ed in cui detta composizione viene somministrata in una quantità giornaliera equivalente a circa 15 mg di estetrol.

6. Una composizione per uso nel miglioramento della qualità della vita secondo i questionari MRS e/o MENQOL in un soggetto in perimenopausa, in cui detta composizione comprende un componente di estetrol ed in cui detta composizione viene somministrata in una quantità giornaliera equivalente a circa 15 mg di estetrol.

7. La composizione per uso secondo uno qualsiasi dei paragrafi 1-6 di cui sopra in cui la composizione viene somministrata quotidianamente per almeno 1, almeno 2, almeno 4, almeno 6, almeno 12 settimane.

8. La composizione per uso di uno qualsiasi dei paragrafi 1-7 in cui viene inoltre utilizzata una seconda composizione comprendente un componente progestinico.

9. La composizione per uso del paragrafo 8 in cui detto componente progestinico è scelto tra drospirenone, progesterone e didrogesterone.

10. La composizione per uso del paragrafo 8 in cui il

progesterone viene somministrato ad una dose giornaliera da 50 mg a 200 mg.

11. La composizione per uso di uno qualsiasi dei paragrafi 1-7 in cui viene inoltre utilizzata una seconda composizione comprendente bazedoxifene.

12. Una composizione per uso secondo uno qualsiasi dei paragrafi 8-11 in cui detta seconda composizione comprendente un componente progestinico o bazedoxifene è la stessa della composizione comprendente il componente di estetrol.

13. Una composizione per uso secondo uno qualsiasi dei paragrafi 1-12 in cui il componente di estetrol è estetrol, preferibilmente estetrol monoidrato.

14. Una composizione per uso secondo uno qualsiasi dei paragrafi precedenti in cui la composizione è formulata come un'unità di dosaggio orale.

15. La composizione per uso secondo il paragrafo 14 in cui l'unità di dosaggio orale è formulata per corrispondere ad un'unità di dosaggio giornaliera.

Nei seguenti paragrafi numerati da 16 a 30, sono descritte ulteriori forme di realizzazione dell'invenzione. Qualsiasi riferimento nella descrizione a metodi di trattamento si riferisce ai composti, alle composizioni farmaceutiche ed ai medicinali della presente invenzione per uso in un

metodo per il trattamento del corpo umano (o animale) mediante terapia.

16. Un metodo per alleviare i sintomi associati alla menopausa che comprende la somministrazione di una composizione comprendente un componente di estetrol in una quantità giornaliera equivalente a circa 15 mg di estetrol.

17. Un metodo per alleviare i sintomi vasomotori scelti tra vampate vasomotorie, attacchi di sudorazione, sudorazione notturna, brividi, aumento della traspirazione, palpitazioni e loro combinazioni, che comprende la somministrazione di una composizione comprendente un componente di estetrol in una quantità giornaliera equivalente a circa 15 mg di estetrol.

18. Un metodo per alleviare gli aspetti emotivi della transizione menopausale scelto tra depressione, irritabilità, cambiamenti di umore, insonnia, disturbi del sonno, ansia, tensione nervosa e loro combinazioni, che comprende la somministrazione di una composizione comprendente un componente di estetrol in una quantità giornaliera equivalente a circa 15 mg di estetrol.

19. Un metodo per alleviare gli aspetti fisiologici della transizione menopausale scelto tra dolore

articolare, perdita di densità ossea, infezioni del tratto urinario, incontinenza urinaria, secchezza della vagina, prolasso uterino, cambiamenti nella struttura della pelle, aumento di peso, dispareunia, malattie cardiovascolari, diabete e loro combinazioni, che comprende la somministrazione di una composizione comprendente un componente di estetrol in una quantità giornaliera equivalente a circa 15 mg di estetrol.

20. Un metodo per ridurre la frequenza di VMS, la gravità di VMS, il punteggio ponderato settimanale delle vampate di calore, la secchezza della vagina, la dispareunia e loro combinazioni o per migliorare la qualità della vita secondo i questionari MRS e/o MENQOL, che comprende la somministrazione di una composizione comprendente un componente di estetrol in una quantità giornaliera equivalente a circa 15 mg di estetrol.

21. Un metodo per migliorare la qualità della vita secondo i questionari MRS e/o MENQOL in un soggetto in perimenopausa, che comprende la somministrazione di una composizione comprendente un componente di estetrol in una quantità giornaliera equivalente a circa 15 mg di estetrol.

22. Il metodo secondo uno qualsiasi dei paragrafi 16-

21 di cui sopra in cui la composizione viene somministrata quotidianamente per almeno 1, almeno 2, almeno 4, almeno 6, almeno 12 settimane.

23. Il metodo secondo uno qualsiasi dei paragrafi 16-22 in cui viene inoltre somministrata una seconda composizione comprendente un componente progestinico.

24. Il metodo secondo il paragrafo 23 in cui detto componente progestinico è scelto tra drospirenone, progesterone e didrogesterone.

25. Il metodo secondo il paragrafo 23 in cui il progesterone viene somministrato ad una dose giornaliera da 50 mg a 200 mg.

26. Il metodo secondo uno qualsiasi dei paragrafi 16-22 in cui viene somministrata inoltre una seconda composizione comprendente bazedoxifene.

27. Il metodo secondo uno qualsiasi dei paragrafi 23-26 in cui detta seconda composizione comprendente un componente progestinico o bazedoxifene è la stessa della composizione comprendente il componente di estetrololo.

28. Il metodo secondo uno qualsiasi dei paragrafi 16-27 in cui il componente di estetrololo è estetrololo, preferibilmente estetrololo monoidrato.

29. Il metodo secondo uno qualsiasi dei paragrafi precedenti in cui la composizione è formulata come

un'unità di dosaggio orale.

30. Il metodo secondo il paragrafo 29 in cui l'unità di dosaggio orale è formulata per corrispondere ad un'unità di dosaggio giornaliera.

Nei seguenti paragrafi numerati da 31 a 45, sono descritte ulteriori forme di realizzazione dell'invenzione.

31. Uso di una quantità efficace di un componente di estetrolo nella produzione di una composizione per alleviare i sintomi associati alla menopausa, in cui il componente di estetrolo viene utilizzato in una quantità giornaliera equivalente a circa 15 mg di estetrolo.

32. Uso di una quantità efficace di un componente di estetrolo nella produzione di una composizione per alleviare i sintomi vasomotori scelti tra vampate vasomotorie, attacchi di sudorazione, sudorazioni notturne, brividi, aumento della traspirazione, palpitazioni e loro combinazioni, in cui il componente di estetrolo viene utilizzato in quantità giornaliera equivalente a circa 15 mg di estetrolo.

33. Uso di una quantità efficace di un componente di estetrolo nella produzione di una composizione per alleviare gli aspetti emotivi della transizione menopausale scelti tra depressione, irritabilità,

cambiamenti di umore, insonnia, disturbi del sonno, ansia, tensione nervosa e loro combinazioni, in cui il componente di estetrololo è utilizzato in una quantità giornaliera equivalente a circa 15 mg di estetrololo.

34. Uso di una quantità efficace di un componente di estetrololo nella produzione di una composizione per alleviare gli aspetti fisiologici della transizione menopausale scelti tra dolore articolare, perdita di densità ossea, infezioni del tratto urinario, incontinenza urinaria, secchezza della vagina, prolasso uterino, cambiamenti nella struttura della pelle, aumento di peso, dispareunia, malattie cardiovascolari, diabete e loro combinazioni, in cui il componente di estetrololo viene utilizzato in una quantità giornaliera equivalente a circa 15 mg di estetrololo.

35. Uso di una quantità efficace di un componente di estetrololo nella produzione di una composizione per ridurre la frequenza di VMS, la gravità di VMS, il punteggio ponderato settimanale delle vampate di calore, la secchezza della vagina, la dispareunia e loro combinazioni, o per migliorare la qualità della vita secondo i questionari MRS e/o MENQOL, in cui il componente di estetrololo viene utilizzato in una quantità giornaliera equivalente a circa 15 mg di

estetrolo.

36. Uso di una quantità efficace di un componente di estetrolo nella produzione di una composizione per migliorare la qualità della vita secondo i questionari MRS e/o MENQOL in un soggetto in perimenopausa, in cui il componente di estetrolo viene utilizzato in una quantità giornaliera equivalente a circa 15 mg di estetrolo.

37. L'uso secondo uno qualsiasi dei paragrafi 31-36 di cui sopra in cui la composizione viene somministrata quotidianamente per almeno 1, almeno 2, almeno 4, almeno 6, almeno 12 settimane.

38. L'uso secondo uno qualsiasi dei paragrafi 31-37 in cui viene inoltre somministrata una seconda composizione comprendente un componente progestinico.

39. L'uso secondo il paragrafo 38 in cui detto componente progestinico è scelto tra drospirenone, progesterone e didrogesterone.

40. L'uso secondo il paragrafo 38 in cui il progesterone viene somministrato ad una dose giornaliera da 50 mg a 200 mg.

41. L'uso secondo uno qualsiasi dei paragrafi 31-37 in cui viene inoltre somministrata una seconda composizione comprendente bazedoxifene.

42. L'uso secondo uno qualsiasi dei paragrafi 38-41 in

cui detta seconda composizione comprendente un componente progestinico o bazedoxifene è la stessa della composizione comprendente il componente di estetrololo.

43. L'uso secondo uno qualsiasi dei paragrafi 31-42 in cui il componente di estetrololo è estetrololo, preferibilmente estetrololo monoidrato.

44. L'uso secondo uno qualsiasi dei paragrafi precedenti in cui la composizione è formulata come un'unità di dosaggio orale.

45. L'uso secondo il paragrafo 44 in cui l'unità di dosaggio orale è formulata per corrispondere ad un'unità di dosaggio giornaliera.

Nei seguenti paragrafi numerati da 46 a 53, sono descritte ulteriori forme di realizzazione dell'invenzione.

46. Un'unità di confezionamento per uso nell'alleviare i sintomi associati alla menopausa comprendente almeno 14, preferibilmente almeno 21, ancora più preferibilmente almeno

28, contenitori per contenere forme di dosaggio orale solide giornaliere confezionate separatamente e rimovibili individualmente, in cui ciascun contenitore comprende almeno una forma di dosaggio orale solida giornaliera comprendente circa 15 mg di estetrololo.

47. L'unità di confezionamento per uso nell'alleviare i sintomi associati alla menopausa secondo il paragrafo 46, in cui l'unità di confezionamento comprende inoltre almeno 10, preferibilmente 12, più preferibilmente 14 contenitori addizionali per contenere forme di dosaggio orali giornaliere, preferibilmente solide, confezionate separatamente e rimovibili individualmente, in cui ciascun contenitore addizionale comprende almeno una forma di dosaggio orale giornaliera, preferibilmente solida, comprendente un componente progestinico.

48. L'unità di confezionamento per uso nell'alleviare i sintomi associati alla menopausa secondo il paragrafo 47, in cui ciascuno dei contenitori addizionali per contenere le forme di dosaggio che comprendono il componente progestinico sono disposti visivamente in modo individuale accanto ad un contenitore che contiene una forma di dosaggio solida comprendente estetrolo quando questi due forme di dosaggio solide devono essere somministrate lo stesso giorno.

49. L'unità di confezionamento per uso nell'alleviare i sintomi associati alla menopausa secondo i paragrafi 47 o 48, in cui detto componente progestinico è scelto tra drospirenone, progesterone e didrogesterone.

50. L'unità di confezionamento per uso nell'alleviare i sintomi associati alla menopausa secondo il paragrafo 49, in cui detto componente progestinico è il progesterone ed in cui ciascuno di detti contenitori addizionali comprende almeno una forma di dosaggio orale giornaliera comprendente circa 200 mg di progesterone.

51. L'unità di confezionamento per uso nell'alleviare i sintomi associati alla menopausa secondo il paragrafo 46, in cui l'unità di confezionamento comprende inoltre lo stesso numero di contenitori addizionali per contenere forme di dosaggio orale giornaliere, preferibilmente solide, confezionate separatamente e rimovibili individualmente, in cui ciascun contenitore addizionale comprende almeno una forma di dosaggio orale giornaliera, preferibilmente solida, comprendente un componente progestinico, preferibilmente in cui detto componente progestinico è scelto tra drospirenone, progesterone e didrogesterone, ancora più preferibilmente in cui detto componente progestinico è progesterone ed in cui detto contenitore addizionale comprende almeno una forma di dosaggio orale giornaliera comprendente circa 100 mg di progesterone.

52. L'unità di confezionamento per uso nell'alleviare

i sintomi associati alla menopausa secondo il paragrafo 46, in cui almeno 10, preferibilmente 12, più preferibilmente 14, di dette forme di dosaggio orale solide giornaliere comprende inoltre un componente progestinico.

53. L'unità di confezionamento per uso nell'alleviare i sintomi associati alla menopausa secondo il paragrafo 46, in cui ciascuna detta forma di dosaggio orale solida giornaliera comprende inoltre un componente progestinico.

Il tecnico del ramo comprenderà che le forme di realizzazione descritte nei paragrafi numerati da 47 a 53 possono essere presentate in modo equivalente come un kit di parti contenente una prima unità di confezione, ad esempio un blister, contenente le unità di dosaggio orale giornaliere comprendenti il componente di estetrolo ed una seconda unità di confezionamento distinta, ad esempio un secondo blister, distinto, contenente le unità di dosaggio orale giornaliere comprendenti il componente progestinico.

Il tecnico del ramo saprà inoltre che, nell'ambito della presente invenzione, ciascuna unità di confezionamento, ad esempio blister, può essere numerata o contrassegnata in altro modo.

Nell'ambito dell'invenzione, ciascuna unità di confezionamento può essere una confezione blister sigillata con un supporto di cartone, cartoncino, pellicola di plastica e racchiusa in un involucro adatto.

In una particolare forma di realizzazione dell'invenzione l'unità di confezionamento comprende 28 contenitori o un multiplo di 28 contenitori, come da 2 a 12 multipli di 28 contenitori.

Descrizione dettagliata dell'invenzione

#### Definizioni

Il termine "componente di estetrol", come utilizzato in questo documento, comprende sostanze scelte nel gruppo costituito da estetrol, esteri dell'estetrol in cui l'atomo di idrogeno di almeno uno dei gruppi ossidrilici è stato sostituito da un radicale acilico di un idrocarburo carbossilico, acido solfonico o acido solfamminico di 1-25 atomi di carbonio; e loro combinazioni. Ancora più preferibilmente, il componente di estetrol è estetrol (inclusi idrati di estetrol). Più preferibilmente, il componente di estetrol contenuto nell'unità di dosaggio è estetrol monoidrato.

Il termine "estetrol" come utilizzato nel presente documento si riferisce a 1,3,5(10)-estratrien-

3,15alfa,16alfa,17beta-tetrolo o 15alfa-idrossiestriolo inoltre idrati di estetrololo, ad esempio estetrololo monoidrato.

Il termine "componente progestinico" è definito come una sostanza che è in grado di innescare una risposta progestinica in vivo o un precursore che è in grado di liberare una tale sostanza in vivo. Di solito i componenti progestinici sono in grado di legarsi ad un recettore del progestinico.

Nel contesto della presente invenzione, altri composti possono essere usati insieme al componente di estetrololo per la somministrazione a donne che hanno un utero. I modulatori selettivi del recettore degli estrogeni (SERM) definiscono una categoria di tali composti, che sono contemplati come utili complementi del componente di estetrololo nei metodi dell'invenzione. Un SERM preferito per uso nel contesto della presente invenzione è bazedoxifene.

Nei metodi e nelle composizioni ulteriormente descritte nel presente documento, si deve intendere che quando si fa riferimento ad un "componente progestinico", tale riferimento include SERM ed in particolare bazedoxifene.

"Circa" come utilizzato nel presente documento in riferimento ad un valore misurabile come un parametro,

una quantità, una durata temporale e simili, intende comprendere variazioni di +/-10% o inferiore, più preferibilmente +/-5% o inferiore, ancor più preferibilmente +/-1% o inferiore di e dal valore specificato, nella misura in cui tali variazioni sono appropriate da eseguire nell'invenzione descritta. Tuttavia, è inteso che il valore a cui si riferisce il modificatore "circa" è anche esso stesso descritto in modo specifico.

Il termine "quantità efficace" si riferisce ad una quantità necessaria per ottenere un effetto fisiologico. L'effetto fisiologico può essere raggiunto mediante una dose o mediante dosi ripetute.

Il termine "perimenopausa" come utilizzato nel presente documento (anche nel contesto di "donne in perimenopausa" e "soggetti in perimenopausa" e simili) si riferisce ad un periodo di vita che inizia circa tre o quattro anni prima della menopausa e termina un anno dopo l'ultimo ciclo mestruale. La perimenopausa è caratterizzata da cicli mestruali irregolari persistenti, fluttuazioni estreme nei livelli ormonali, frequenti anovulazione e la comparsa di VMS (per riferimento: Harlow et al., *Menopause*, vol. 19, n. 4, 2012, *"Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the*

*unfinished agenda of staging reproductive aging*" - vedere in particolare la figura 2 in esso). Durante questo periodo di transizione, l'enfasi dell'assistenza clinica cambia. Sebbene le donne abbiano ancora bisogno di una contraccezione efficace durante la perimenopausa, devono essere presi in considerazione anche problemi quali la perdita di densità minerale ossea, i cambiamenti del ciclo mestruale e l'instabilità vasomotoria. Un numero significativo di donne sperimenta anche sintomi depressivi, come sbalzi d'umore, irritabilità e scarsa concentrazione (Bosworth et al., *Psychosom Med.*, 2001, Jul-Aug;63(4):603-8, "*Depressive symptoms, menopausal status, and climacteric symptoms in women at midlife*").

Il termine "postmenopausa" come utilizzato nel presente documento (anche nel contesto delle "donne in postmenopausa" e "soggetto in postmenopausa" e simili) si intendono in primo luogo le donne spontanee in postmenopausa, cioè le donne che hanno incontrato una menopausa naturale definita come la cessazione definitiva del ciclo mestruale, determinato retrospettivamente dopo che una donna ha sperimentato 12 mesi di amenorrea senza qualsiasi altre evidenti cause patologiche o fisiologiche. Si verifica ad

un'età media di 51,4 anni nelle donne normali ed è un riflesso della deplezione follicolare ovarica completa o quasi completa, con conseguente ipoestrogenemia (con livelli di estradiolo spesso inferiori a 20 pg/mL) e livelli elevati di ormone follicolo-stimolante (livello di FSH >40 IU/L). Il termine "postmenopausa" include anche la menopausa come la conseguenza di insufficienza ovarica prematura, interventi chirurgici (ad esempio ovariectomia), chemioterapia o radioterapia per il cancro ed alcune malattie (ad esempio infezioni o ipotiroidismo).

Il termine "VMS" come utilizzato nel presente documento (in alternativa nella sua forma non abbreviata, "sintomi vasomotori") corrisponde a disturbi termoregolatori caratteristici della menopausa. VMS include vampate vasomotorie (a volte anche scritte "vampate di calore"), attacchi di sudorazione come sudorazioni notturne, brividi e aumento della traspirazione e palpitazioni. I VMS sono episodi di calore abbondante accompagnato da sudorazione e vampate di calore, sperimentati principalmente intorno alla testa, al collo, al torace ed alla parte superiore della schiena. Come ulteriormente definito di seguito, i VMS sono classificati in categorie lievi, moderate e gravi.

I termini "Sintomi associati alla menopausa", come utilizzati nel presente documento, sono utilizzati per descrivere VMS come sopra definiti, ma includono anche gli aspetti emotivi della transizione menopausale (inclusi, ma non limitati a, depressione, irritabilità, cambiamenti di umore, insonnia, disturbi del sonno, ansia e tensione nervosa) e gli aspetti fisiologici della transizione menopausale (inclusi, ma non limitati a dolore articolare, perdita di densità ossea, infezioni del tratto urinario, incontinenza urinaria, secchezza della vagina, prolasso uterino, cambiamenti nella struttura cutanea, aumento di peso e dispareunia, inoltre malattie cardiovascolari e diabete).

Come utilizzati nel presente documento, i termini "Qualità della vita" (e l'abbreviazione "QoL") si riferiscono ad un parametro che può essere valutato, ad esempio, mediante l'utilizzo di questionari, quali, a titolo esemplificativo e non limitativo, il "Menopause Rating Scale" questionario (Heinemann et al., 2003, "International versions of the Menopause Rating Scale (MRS)" *Health Qual Life Outcomes* 1: 28; Heinemann et al., 2004, "*The Menopause Rating Scale (MRS) scale: A methodological review*". *Health Qual Life Outcomes* 2: 45; Heinemann et al., 2004, "*The*

*Menopause Rating Scale (MRS) as outcome measure for hormone treatment? A validation study". Health Qual Life Outcomes 2:67; come ulteriormente dettagliato di seguito nell'esempio 1 Sezione C.) o il questionario MENQOL (The Menopause-specific Quality of Life (MENQOL) questionnaire, Hilditch et al.; Maturitas 1996; A menopause-specific quality of life questionnaire: development and psychometric properties; 24(3); p.161-175).*

Come utilizzato nel presente documento, "BMI" (o "Indice di Massa Corporea" nella sua forma non abbreviata si riferisce ad un indice relativo al peso ed all'altezza di un soggetto, che viene calcolato dividendo il peso del soggetto in chilogrammi per l'altezza del soggetto in metri quadrati. Un BMI di 27,3 o superiore classifica il soggetto femminile come "sovrappeso" mentre un BMI di 30 o superiore classifica il soggetto come "obeso".

#### Determinazione della dose minima efficace

Per determinare la dose minima efficace (MED), in primo luogo i criteri di selezione richiedevano che i pazienti presentassero almeno 7 VMS da moderati a gravi/al giorno o almeno 50 VMS da moderati a gravi/alla settimana nella settimana precedente la randomizzazione. In secondo luogo, un gruppo placebo

è stato incluso in modo doppio cieco. In terzo luogo, il numero totale di pazienti era tale che la significatività statistica potrebbe essere ottenuta tra bracci separati dello studio. In quarto luogo, è stato preso in considerazione il cambiamento assoluto rispetto alla linea di base nella frequenza settimanale di VMS da moderata a grave. È stata eseguita un'analisi di covarianza (ANCOVA) sulla base del cambiamento non trasformato nella frequenza settimanale di VMS da moderata a grave rispetto alla linea di base. Infine, è stato valutato il cambiamento nella gravità rispetto alla linea di base. Per questo, il sistema di punteggio di gravità di VMS è stato documentato dai soggetti come segue:

- un punteggio di Lieve (1) per una sensazione di calore senza sudorazione;
- un punteggio di Moderato (2) per una sensazione di calore con sudorazione / il soggetto è in grado di continuare l'attività; e
- un punteggio di Grave (3) per una sensazione di calore con sudorazione / che provoca la cessazione dell'attività.

Inoltre, è stato attribuito un punteggio di gravità pari a zero ai pazienti che hanno avuto un sollievo dal VMS del 100% durante una determinata settimana.

Da questi registri di punteggio, la gravità alla linea di base è stata calcolata prendendo in considerazione solo VMS moderato e severo, in modo tale che il numero totale di VMS moderati durante i 7 giorni della settimana di linea di base è stato moltiplicato per 2 e aggiunto al numero totale di VMS severi durante i 7 giorni della settimana di linea di base moltiplicato per 3. Questo totale è stato quindi diviso per il numero totale di VMS moderati e gravi durante la settimana di linea di base.

La gravità alle settimane 4 e 12 è stata calcolata utilizzando la seguente formula per ciascuna di queste settimane:

- il numero di VMS lievi durante 7 giorni moltiplicato per 1;
- il numero di VMS moderati durante 7 giorni moltiplicato per 2;
- il numero di VMS gravi durante 7 giorni moltiplicato per 3.

e sommando i 3 numeri risultanti prima di dividere questo totale per il numero totale di VMS lievi, moderati e gravi durante i 7 giorni della settimana.

Questo metodo è stato utilizzato per generare i dati inclusi nell'esempio 1 più avanti, nella sezione A. b) "Gravità VMS".

In una forma di realizzazione alternativa, la gravità di VMS è valutata come segue: la gravità alla linea di base è calcolata anche tenendo conto solo di VMS moderato e severo, in modo tale che il numero totale di VMS moderati durante i 7 giorni della settimana di linea di base sia moltiplicato per 2 ed aggiunto al numero totale di VMS gravi durante i 7 giorni della settimana di linea di base moltiplicato per 3. Questo totale viene quindi diviso per il numero totale di VMS moderati e gravi durante la settimana di linea di base. La gravità alle settimane 4 e 12, tuttavia, viene calcolata utilizzando la seguente formula per ciascuna di queste settimane:

- il numero di VMS moderati durante 7 giorni moltiplicato per 2;
- il numero di VMS gravi durante 7 giorni moltiplicato per 3.

e sommando i 2 numeri risultanti insieme prima di dividere questo totale per il numero totale di VMS moderati e gravi durante i 7 giorni della settimana.

In un'altra forma di realizzazione, il punteggio di gravità può essere calcolato secondo il metodo descritto in Archer et al, 2014 (*A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the lowest effective dose of drospirenone with 17A-estradiol for*

*moderate to severe vasomotor symptoms in postmenopausal women*; Menopause, 2014; 21(3); p.227-

235). Secondo questo metodo, viene calcolato un punteggio di gravità giornaliero utilizzando la seguente formula per ciascun giorno durante 7 giorni

- il numero di VMS moderati durante 1 giorno viene moltiplicato per 2;
- il numero di VMS gravi durante 1 giorno è moltiplicato per 3;
- i 2 numeri risultanti vengono sommati insieme;
- il risultato dell'addizione è a sua volta diviso per il numero totale di VMS durante la stessa giornata (moderata e grave).

La stessa formula viene applicata per 7 giorni consecutivi, i 7 numeri risultanti vengono sommati insieme e divisi per 7 per calcolare il punteggio di "gravità giornaliera media settimanale" di VMS da moderato a severo.

Inoltre, i termini "Punteggio ponderato settimanale delle vampate di calore", come utilizzati nel presente documento, corrispondono ad un punteggio che tiene conto della frequenza e della gravità che viene calcolato utilizzando il punteggio di gravità (come calcolato sopra):  $[(1 \times \text{n. di VMS lieve}) + (2 \times \text{n. di VMS moderato}) + (3 \times \text{n. di VMS grave})]$  durante un

periodo di 7 giorni.

Tale punteggio ponderato è stato ad esempio utilizzato da Notelovitz et al. ("*Initial 17 $\beta$ -Estradiol Dose for Treating Vasomotor Symptoms*"; *Obstetrics and Gynaecology*, Vol. 95 (5), maggio 2000, p. 726-731). Questo punteggio è stato utilizzato per generare i dati inclusi nell'esempio 1 più avanti, nella sezione A. c) "Punteggio ponderato settimanale delle vampate di calore".

In forme di realizzazione alternative, qualsiasi combinazione dei metodi sopra descritti può essere impiegata per valutare la gravità settimanale e/o la frequenza di VMS.

#### Terapia ormonale sostitutiva

La presente terapia impiega solitamente la somministrazione continua del componente di estetrolo durante un periodo di almeno 10 giorni, preferibilmente di almeno 20 giorni.

Quando la presente terapia viene somministrata ad un paziente che ha subito un'isterectomia, il componente di estetrolo viene preferibilmente somministrato come unico ingrediente attivo.

Quando la presente terapia viene somministrata ad un paziente che ha ancora un utero, il componente di estetrolo può essere somministrato come unico

ingrediente attivo o può essere somministrato insieme ad un componente progestinico opzionale. Detto componente progestinico opzionale può essere somministrato in modo continuativo (cioè ogni giorno in aggiunta al componente di estetrol) o in sequenza (in cui sequenzialmente si intende una somministrazione del componente progestinico durante, ad esempio, da 10 a 14 giorni ciascun mese o per 14 giorni ogni 3 mesi).

I termini "continuo" / "in modo continuo" come utilizzati nel presente documento, significano che i componenti vengono somministrati ad intervalli relativamente regolari, senza interruzioni (terapeuticamente) significative. Naturalmente, possono verificarsi piccole interruzioni che non influiscono sull'efficacia complessiva del presente metodo ed in effetti tali aberrazioni sono comprese nella presente invenzione. In una forma di realizzazione preferita e più aritmeticamente, il regime di somministrazione è ritenuto essere continuo se l'intervallo più lungo tra 2 somministrazioni successive non è più di 3,5 volte più lungo dell'intervallo medio. Ancora più preferibilmente detto intervallo più lungo non è più di 2,5 volte, più preferibilmente non più di 1,5 volte più lungo

dell'intervallo medio.

In una forma di realizzazione, il componente progestinico opzionale viene somministrato per via non orale, ad esempio utilizzando un dispositivo intrauterino (IUD). In una forma di realizzazione, detto IUD rilascia il componente progestinico levonorgestrel. In una tale forma di realizzazione, lo IUD è il Mirena® IUD o il Levosert® IUD.

In una forma di realizzazione, la presente terapia impiega la somministrazione orale, sublinguale, buccale o sublabiale del componente di estetrol. Queste ultime 3 modalità di somministrazione offrono i vantaggi che il componente di estetrol non deve passare attraverso il sistema digestivo ed evita l'esposizione epatica di primo passaggio. Inoltre, queste modalità di somministrazione forniscono un rapido insorgenza di azione.

Il termine "sublinguale" come utilizzato nel presente documento si riferisce alla via di somministrazione farmacologica mediante la quale il componente di estetrol si diffonde nel sangue attraverso i tessuti sotto la lingua.

Il termine "buccale" come utilizzato nel presente documento si riferisce alla via di somministrazione farmacologica mediante la quale il componente di

estetrololo si diffonde nel sangue attraverso i tessuti del vestibolo buccale, l'area all'interno della bocca tra il rivestimento della guancia (la mucosa buccale) ed i denti/gengive.

Il termine "sublabiale" come utilizzato nel presente documento si riferisce alla via farmacologica di somministrazione mediante la quale il componente di estetrololo è posto tra il labbro e la gengiva.

Nel presente metodo, i componenti estetrololo e progestinico possono essere somministrati in unità di dosaggio separate. Tuttavia, è anche possibile e anzi molto conveniente combinare questi due componenti in una singola unità di dosaggio.

Nel metodo secondo la presente invenzione la combinazione del componente progestinico ed estetrololo viene opportunamente somministrata in continuo durante un periodo di almeno 10 giorni.

L'invenzione può essere opportunamente ridotta alla pratica sotto forma di una varietà di metodi di somministrazione che sono noti al tecnico del ramo nella tecnica. Tra questi metodi figurano i metodi che fanno uso di preparazioni monofasiche, che contengono unità di dosaggio con una quantità costante del componente di estetrololo e dell'eventuale componente progestinico.

Nella forma di realizzazione dell'invenzione dove viene scelta la somministrazione sequenziale del componente progestinico, è anche possibile e conveniente combinare i componenti in una singola unità di dosaggio per i giorni quando i due componenti vengono somministrati.

In una forma di realizzazione dell'invenzione, la terapia ormonale sostitutiva viene somministrata ad un soggetto in perimenopausa. In questa forma di realizzazione, il soggetto beneficerà dall'attenuazione di VMS attraverso la somministrazione della composizione dell'invenzione, beneficiando contemporaneamente da un effetto contraccettivo. Nella specifica popolazione in perimenopausa, infatti, è spesso necessaria la contraccezione e poiché i VMS compaiono durante questo periodo della vita, il trattamento dell'invenzione affronterà in modo univoco queste due esigenze in un singolo e semplice trattamento. In una particolare forma di realizzazione dell'invenzione, una terapia ormonale sostitutiva per soggetti in perimenopausa consiste nel somministrare quantità giornaliere di circa 15 mg di estetrol insieme a quantità giornaliere di circa 3 mg di drospirenone, secondo un regime di somministrazione 24/4. Come utilizzato nel presente

documento, un "regime di somministrazione 24/4" è un regime di somministrazione monofasico combinato che prevede la somministrazione giornaliera degli ingredienti farmaceutici attivi per circa 24 giorni seguiti da un intervallo privo di somministrazione di circa 4 giorni.

In un'altra forma di realizzazione dell'invenzione, la terapia ormonale sostitutiva viene somministrata ad un soggetto in postmenopausa.

In una particolare forma di realizzazione dell'invenzione, la terapia ormonale sostitutiva viene somministrata vantaggiosamente per sfruttare l'assenza di effetto dello stato di fumatore del soggetto sulla terapia dell'invenzione. È infatti noto da tempo che il fumo riduce significativamente le concentrazioni sieriche di estrogeni, come riportato ad esempio nell'analisi dello studio clinico di Bjarnason et al. (Bjarnason et al.; *Climacteric* 2012; *Acute and long-term estradiol kinetics in smoking postmenopausal women*; 15:5; p.449-454) che hanno trovato che nel gruppo degli estrogeni, il fumo porta a livelli significativamente più bassi sia di estrone sierico sia di estradiolo sierico in tutti i momenti successivi alla randomizzazione, mentre non sono state osservate differenze tra fumatori e non fumatori con il placebo.

Bjarnason et al. concludere che il fumo riduce gli estrogeni sierici sia a valle sia dopo 2 ore nelle donne in postmenopausa in trattamento con estrogeni, che l'effetto del fumo sulle concentrazioni di estrogeni è pienamente espresso nelle donne che fumano dieci o meno sigarette al giorno e che l'influenza del fumo sul metabolismo della terapia con estrogeni è costante e senza dose-risposta per le intensità standard del fumo.

In questa particolare forma di realizzazione, sulla base del sorprendente trovato che la terapia dell'invenzione non è influenzata dallo stato di fumatore del soggetto, la terapia ormonale sostitutiva viene preferibilmente somministrata ad una popolazione di pazienti che fuma 5 o più sigarette al giorno, ad una popolazione di pazienti che fuma 10 o più sigarette al giorno, o ad una popolazione di pazienti che fuma 15 o più sigarette al giorno.

In ancora un'altra forma di realizzazione particolare dell'invenzione, la terapia ormonale sostitutiva viene somministrata vantaggiosamente per sfruttare l'assenza di effetto di BMI del soggetto sulla terapia dell'invenzione. È stato infatti sorprendentemente trovato che contrariamente alle terapie ormonali sostitutive della tecnica nota, l'efficacia della

terapia dell'invenzione non è influenzata dal valore di BMI del soggetto. In questa particolare forma di realizzazione, la terapia ormonale dell'invenzione viene preferibilmente somministrata ad un soggetto il cui BMI è 25 o superiore, 28 o superiore, 30 o più superiore 33 o superiore, 35 o superiore, 37 o superiore, o 40 o superiore, In questa particolare forma di realizzazione, la terapia ormonale dell'invenzione viene preferibilmente somministrata ad un soggetto in sovrappeso o ad un soggetto obeso.

La terapia ormonale sostitutiva dell'invenzione si è trovata essere particolarmente benefica per alleviare i sintomi associati alla menopausa pur avendo un impatto estremamente limitato su un gran numero di parametri epatici, emostatici, endocrini e metabolici. È infatti vero che i trattamenti HRT della tecnica nota hanno un impatto negativo su questi parametri. Sorprendentemente ed in modo molto vantaggioso, il trattamento della presente invenzione è stato invece trovato per non modificare o per modificare solo minimamente, la maggior parte dei parametri.

#### Composizioni

Il componente di estetrol della presente invenzione comprende sostanze scelte nel gruppo costituito da estetrol, esteri di estetrol in cui l'atomo di

idrogeno di almeno uno dei gruppi ossidrile è stato sostituito da un radicale acilico di un acido solfonico, idrocarburico carbossilico o acido solfammino di 1-25 atomi di carbonio; e loro combinazioni. Più preferibilmente, il componente di estetrolo è estetrolo (inclusi idrati di estetrolo). Più preferibilmente, il componente di estetrolo contenuto nell'unità di dosaggio è estetrolo monoidrato.

Il componente di estetrolo dell'invenzione viene utilizzato ad una dose giornaliera equivalente a circa 15 mg di estetrolo monoidrato. In altre parole, quando il componente di estetrolo non è estetrolo monoidrato stesso, la dose giornaliera del componente di estetrolo viene regolata per produrre un effetto terapeutico equivalente a quello di una dose giornaliera di 15 mg di estetrolo monoidrato.

In una forma di realizzazione particolarmente preferita dell'invenzione la composizione farmaceutica secondo l'invenzione è progettata per la somministrazione giornaliera, cioè rappresenta un'unità di dosaggio giornaliera.

Nel caso di somministrazione orale, l'unità di dosaggio orale secondo l'invenzione è preferibilmente una forma di dosaggio solida o semisolida come

compresse, capsule, cachet, pellet, pillole, polveri e granuli. Il termine "forma di dosaggio solida o semisolida" comprende anche capsule che contengono un liquido, ad esempio un olio, in cui il presente componente di estetrol e/o l'eventuale componente progestinico è disciolto o disperso. Le compresse e le forme di dosaggio solide e semisolidi equivalenti possono opportunamente contenere materiali quali leganti (ad esempio idrossipropilmetilcellulosa, polivinilpirrolidone, altri materiali cellulosici ed amido), diluenti (ad esempio lattosio ed altri zuccheri, amido, fosfato bicalcico e materiali cellulosici), agenti disintegranti (ad esempio polimeri di amido e materiali cellulosici) ed agenti lubrificanti (ad esempio, stearati e talco). Queste compresse e forme di dosaggio solide equivalenti possono essere preparate mediante granulazione ad umido, ad esempio utilizzando una soluzione acquosa o una soluzione organica, inoltre mediante compressione diretta.

Nel caso di somministrazione sublinguale, buccale o sublabiale, la composizione farmaceutica secondo l'invenzione è preferibilmente un'unità di dosaggio orodispersibile.

Il termine "unità di dosaggio orodispersibile" come

utilizzato nel presente documento si riferisce ad un'unità di dosaggio che è progettata per disintegrarsi rapidamente nella cavità orale quando viene a contatto con la saliva e per disperdere il componente di estetrol nella saliva in modo che possa essere assorbito attraverso il rivestimento della mucosa del cavo orale.

Quando l'unità di dosaggio è un'unità di dosaggio orodispersibile, la velocità di rilascio del componente di estetrol dall'unità di dosaggio può essere opportunamente determinata utilizzando il test di disintegrazione secondo Ph.Eur. 2.9.1 ("Disintegration of tablets and capsules") e USP <701> ("Disintegration"), ad esempio utilizzando acqua come il mezzo di disintegrazione. Un'unità di dosaggio solido orodispersibile della presente invenzione, quando sottoposta al soprammenzionato test di disintegrazione, si disintegra tipicamente entro meno di 5 minuti, più preferibilmente entro meno di 2 minuti, ancora più preferibilmente entro meno di 1,5 minuti, ancora più preferibilmente entro meno di 1 minuto, ancora più preferibilmente entro meno di 45 secondi e più preferibilmente entro meno di 30 secondi. Quando il paziente ha ancora un utero, oltre al componente di estetrol può essere somministrato un

componente progestinico opzionale.

Esempi di componenti progestinici che possono essere opportunamente utilizzati secondo la presente invenzione includono: levonorgestrel, norgestimato, noretisterone, didrogesterone, drospirenone, 3-beta-idrossidesogestrel, 3-ketodesogestrel, 17-deacetyl norgestimato, 19-norprogesterone, acetossipregnenolone, allilestrenolo, amgestone, clormadinone, ciproterone, demegestone, desogestrel, dienogest, diidrogesterone, dimetisterone, etisterone, etinodiolo diacetato, fluorogestone acetato, gastrinone, gestodene, gestrinone, idrossimetilprogesterone, idrossiprogesterone, lynestrenol, mecirogestone, medrossiprogesterone, megestrol, mele, gestrol, nomegestrol, noretindrone, norethynodrel, norgestrel (incluso d-norgestrel e dl-norgestrel), norgestrienone, normetisterone, progesterone, quingestanolo, (17 alfa)-17-idrossi-11-metilene-19-norpregna-4, 15-dien-20-in-3-one, tibolone, trimegestone, algestone-acetofenide, nestorone, promegestone, 17-idrossiprogesterone esteri, 19-nor-17idrossiprogesterone, 17alfa-etiniltestosterone, 17alfa-etinil-19-nortestosterone, d-17beta-acetossi-13beta-etil-17alfa-etinilgon-4-en-3-one ossima, 6beta, 7beta;15beta,16beta-dimetilene-

3-ossopregna-4,9(11)-diene-21, 17beta-carbolattone o tanaproget e precursori di questi composti che sono in grado di liberare questi progestinici in vivo quando usati nel presente metodo. Preferibilmente il componente progestinico utilizzato nel presente metodo è scelto nel gruppo costituito da progesterone, drospirenone, didrogesterone, precursori di questi progestinici e loro miscele.

In una forma di realizzazione, l'invenzione fornisce una composizione combinata comprendente un componente di estetrolo insieme a progesterone.

In una forma di realizzazione, l'invenzione fornisce una composizione combinata comprendente un componente di estetrolo insieme a drospirenone.

In una forma di realizzazione, l'invenzione fornisce una composizione combinata comprendente un componente di estetrolo insieme a didrogesterone.

Quando il componente progestinico dell'invenzione è il drospirenone, esso viene preferibilmente utilizzato ad una dose giornaliera da 0,5 mg a 10 mg, ancor più preferibilmente da 1 mg a 4 mg.

Quando il componente progestinico dell'invenzione è il didrogesterone, viene preferibilmente utilizzato ad una dose giornaliera da circa 5 mg a circa 10 mg, più preferibilmente ad una dose giornaliera di circa 5 mg.

Quando il componente progestinico dell'invenzione è il progesterone, esso viene preferibilmente utilizzato ad una dose giornaliera da 50 mg a 200 mg. In una forma di realizzazione, il progesterone viene utilizzato ad una dose giornaliera da 50 mg a 100 mg quando viene utilizzato continuamente. In un'altra forma di realizzazione, il progesterone viene utilizzato ad una dose giornaliera da 100 mg a 200 mg quando viene utilizzato in sequenza, ad esempio quando viene somministrato per circa 14 giorni ogni mese.

Quando si utilizza un diverso componente progestinico, la dose giornaliera viene regolata in modo da dare lo stesso effetto farmacologico di una dose da 50 mg a 200 mg di progesterone.

In una forma di realizzazione preferita dell'invenzione, la composizione combina il componente di estetrol e il componente progestinico opzionale in una singola unità di dosaggio, preferibilmente un'unità di dosaggio giornaliera. In una forma di realizzazione più preferita dell'invenzione, detta unità di dosaggio giornaliera combinata è un'unità di dosaggio giornaliera combinata orale.

In una forma di realizzazione, l'invenzione fornisce un'unità di dosaggio giornaliera combinata orale comprendente un componente di estetrol e

progesterone.

In una forma di realizzazione, l'invenzione fornisce un'unità di dosaggio giornaliera combinata orale comprendente un componente di estetrol e drospirenone.

In una forma di realizzazione, l'invenzione fornisce un'unità di dosaggio giornaliera combinata orale comprendente un componente di estetrol e didrogesterone.

In una particolare forma di realizzazione dell'invenzione in cui i soggetti trattati sono soggetti in perimenopausa, le composizioni dell'invenzione sono fornite come kit di parti, in cui in una confezione adatta come un blister, vengono fornite singole unità di dosaggio giornaliera per un periodo di somministrazione di circa 28 giorni. Preferibilmente, dette unità di dosaggio giornaliera sono unità di dosaggio giornaliera orali. In una forma di realizzazione preferita per il trattamento di soggetti in perimenopausa, viene fornito un kit di parti contenente 24 unità di dosaggio giornaliera comprendenti estetrol e drospirenone oltre a 4 unità di dosaggio giornaliera di placebo. In ancora una forma di realizzazione preferita per il trattamento di soggetti in perimenopausa, il kit di parti contiene 24

unità di dosaggio giornaliera ciascuna comprendente circa 15 mg di estetrol e circa 3 mg di drospirenone, oltre a 4 unità di dosaggio giornaliera di placebo.

In una forma di realizzazione preferita dell'invenzione, la composizione combina estetrol ad una dose giornaliera di circa 15 mg con progesterone ad una dose giornaliera di circa 100 mg.

In un'altra forma di realizzazione dell'invenzione, il componente di estetrol viene somministrato a un paziente che ha ancora un utero in combinazione con un modulatore selettivo del recettore degli estrogeni (SERM), in particolare in combinazione con bazedoxifene. Preferibilmente il bazedoxifene viene somministrato ad una dose giornaliera da circa 10 mg a 50 mg. Più preferibilmente, il bazedoxifene viene somministrato ad una dose giornaliera di circa 20 mg.

In una forma di realizzazione, l'invenzione fornisce una terapia combinata comprendente un componente di estetrol insieme a bazedoxifene.

In una forma di realizzazione, l'invenzione fornisce un'unità di dosaggio giornaliera orale combinata comprendente un componente di estetrol e bazedoxifene.

La presente invenzione è stata sopra descritta con riferimento ad un numero di forme di realizzazione

esemplificative. Sono possibili modifiche e implementazioni alternative di alcune parti o elementi, che rientrano nell'ambito della protezione come definito nelle rivendicazioni allegate.

Esempi

*Esempio 1 - Uno studio di determinazione di dose per selezionare la dose orale giornaliera di estetrol (E4) per il trattamento dei sintomi vasomotori nelle donne in post-menopausa*

Iscrizione allo studio e durata:

L'iscrizione era di circa 18 mesi. La partecipazione del singolo soggetto è stata fino a 27 settimane: fino a 6 settimane di pre-screening e washout, fino a 4 settimane di screening e periodo di run-in, fino a 91 giorni (13 settimane) di trattamento con E4/placebo seguiti da 2 settimane (14 giorni) di terapia progestinica e una visita di follow-up di 1 settimana dopo il completamento della terapia progestinica solo in soggetti non isterectomizzati.

Obiettivo primario di efficacia:

Definire la dose minima efficace (MED) della dose orale di E4 valutando i cambiamenti nella frequenza e nella gravità dei sintomi vasomotori da moderati a gravi (VMS).

Metodologia

Si trattava di uno studio prospettico, multicentrico, randomizzato, controllato con placebo, in doppio cieco, di determinazione della dose.

Popolazione del soggetto:

I soggetti eleggibili erano donne in post-menopausa isterectomizzate e non isterectomizzate di età compresa tra 40 e 65 anni inclusi, che presentavano almeno 7 vampate di calore/giorno da moderate a gravi o almeno 50 vampate di calore/settimana da moderate a gravi.

Diagnosi e criteri di inclusione:

I soggetti hanno soddisfatto tutti i seguenti criteri di inclusione alla visita di randomizzazione. Questi criteri sono stati valutati durante il periodo di screening:

1. Donne di età compresa tra 40 e 65 anni inclusi, che presentano almeno 7 vampate di calore/giorno da moderate a gravi o almeno 50 vampate di calore/settimana da moderate a gravi nella settimana precedente la randomizzazione.
2. Indice di massa corporea (BMI) tra 18,0 e 35,0 kg/m<sup>2</sup>, incluso.
3. Stato di post-menopausa definito come livelli di ormone stimolante follicolo (FSH) >40 IU/L e:
  - amenorrea per almeno 12 mesi consecutivi o,

- amenorrea per almeno 6 mesi con estradiolo (E2) < 20 pg/mL o,

- è richiesta almeno 6 settimane di ovariectomia bilaterale post-chirurgica con o senza isterectomia con una copia del referto della patologia o una dichiarazione su carta intestata del medico del soggetto che documenta che entrambe le ovaie sono state rimosse.

4. Per le donne non isterectomizzate: utero intatto con spessore endometriale a doppio strato  $\leq 5$  mm su TVUS.

5. Test di gravidanza negativo.

6. Buona salute fisica e psichica, a giudizio del responsabile della ricerca (PI), sulla base dell'anamnesi medica, chirurgica e ginecologica, dell'esame obiettivo, dell'esame ginecologico, del laboratorio clinico e dei parametri vitali.

7. Il soggetto ha fornito il consenso informato scritto firmato e datato prima dell'ammissione allo studio.

8. Il soggetto è in grado di comprendere e rispettare i requisiti del protocollo, le istruzioni e le restrizioni stabilite dal protocollo.

Criteri di esclusione:

I potenziali soggetti dello studio sono stati esclusi se alla visita di randomizzazione era presente uno dei

seguenti criteri di esclusione. Questi criteri sono stati valutati durante il periodo di screening:

1. Per le donne non isterectomizzate: malattie uterine o condizioni mediche tra cui:

a. Spessore endometriale a doppio strato >5 mm come determinato da TVUS;

b. Presenza di fibroma/i che oscura/oscurano la valutazione dell'endometrio da TVUS;

c. Storia o presenza di cancro uterino;

d. Presenza di iperplasia endometriale;

e. Presenza di un polipo endometriale con epitelio iperplastico o maligno.

2. Sanguinamento vaginale non diagnosticato negli ultimi 12 mesi.

3. Qualsiasi storia di malignità ad eccezione del carcinoma a cellule basali (escluso se entro i 2 anni precedenti) o a cellule squamose (escluso se entro un anno precedente) della pelle. Eventuali reperti clinicamente significativi all'esame del seno e/o alla mammografia sospetta di neoplasia mammaria che richiederebbero ulteriori test clinici per escludere il cancro al seno (tuttavia, erano consentite cisti semplici confermate dall'ecografia). Nota: era richiesta una mammografia di screening a meno che il soggetto non avesse una documentazione scritta di una

mammografia eseguita negli ultimi 9 mesi.

4. Pap test cervicale anomalo in soggetti non isterectomizzati (documentazione scritta di test precedente entro 18 mesi o test all'esame di screening) con evidenza di displasia cervicale maggiore rispetto a lesione intraepiteliale squamosa di basso grado (LSIL). Sono state iscritte donne con diagnosi di cellule squamose atipiche di significato indeterminato (ASCUS).

5. Pressione arteriosa sistolica (BP) al di fuori dell'intervallo da 90 a 140 mmHg, PA diastolica al di fuori dell'intervallo da 60 a 90 mmHg e/o frequenza cardiaca al di fuori dell'intervallo da 40 a 100 bpm. I soggetti con ipertensione da lieve a moderata che erano controllati con un regime antipertensivo stabile sono stati iscritti se soddisfacevano i criteri di inclusione/esclusione.

6. Qualsiasi anomalia clinicamente significativa identificata sull'ECG di screening a 12 derivazioni.

7. Storia di malattia tromboembolica venosa o arteriosa (ad esempio, trombosi venosa profonda, embolia polmonare, ictus, infarto del miocardio, angina pectoris, ecc.), storia di coagulopatia nota o fattori di coagulazione anomali.

8. Diabete mellito con scarso controllo glicemico

negli ultimi 6 mesi valutato da valori di laboratorio di glucosio al di fuori dei normali intervalli ed emoglobina glicata superiore al 7%.

9. La dislipoproteinemia predispone il soggetto alla malattia cardiovascolare aterosclerotica (ASCVD). Se un soggetto aveva un punteggio ASCVD a 10 anni  $\geq 5\%$  calcolato utilizzando lo stimatore del rischio ASCVD (Linea guida per la valutazione del rischio cardiovascolare ACC/AHA, 2013), non veniva incluso nello studio. In tutti i casi, erano esclusi il livello di colesterolo LDL  $\geq 190$  mg/dL o il livello plasmatico di trigliceridi  $> 400$  mg/dL.

Se un soggetto stesse ricevendo una terapia ipolipemizzante, il suo trattamento avrebbe dovuto essere a una dose stabile per almeno 1 mese prima dello screening e dovevano essere utilizzati gli stessi criteri di ammissibilità.

10. Fumo  $>10$  sigarette/giorno o uso  $>1$  ml/giorno di liquido contenente nicotina per sigaretta elettronica.

11. Presenza o storia di malattia della cistifellea, a meno che non sia stata eseguita la colecistectomia.

12. Lupus eritematoso sistemico.

13. Sclerosi multipla.

14. Malattia epatica acuta o cronica.

15. Insufficienza renale acuta o cronica, inclusa

grave insufficienza renale.

16. Disturbi della tiroide incontrollati.

17. Il soggetto aveva una storia di depressione maggiore o disturbo da stress post-traumatico (PTSD) entro 2 anni o una storia di altri disturbi psichiatrici maggiori in qualsiasi momento (ad esempio schizofrenia, disturbo bipolare, ecc.).

18. Uso di farmaci contenenti estrogeni o progestinici. È richiesto un periodo di wash-out prima del periodo di run-in in caso di utilizzo di:

a. Prodotti ormonali vaginali (anelli, creme, gel):

washout di almeno 4 settimane;

b. Estrogeni transdermici o estrogeni/progestinici:

washout di almeno 4 settimane;

c. Estrogeni e/o progestinici orali: washout di almeno 4 settimane;

d. Terapia progestinica intrauterina: washout di almeno 4 settimane;

Gli attuali utenti di impianti progestinici o terapia farmacologica iniettabile con soli estrogeni non potevano partecipare a meno che il trattamento non fosse interrotto più di 3 mesi fa. Gli attuali utenti della terapia con pellet di estrogeni o della terapia con farmaci progestinici iniettabili non potevano partecipare a meno che il trattamento non fosse

interrotto più di 6 mesi fa.

19. Uso di trattamenti non ormonali per ridurre le vampate di calore. È stato richiesto un periodo di washout di 1 settimana prima del periodo di run-in in caso di utilizzo di trattamenti non ormonali da prescrizione e da banco (OTC) per vampate di calore (come antidepressivi paroxetina, escitalopram, venlafaxina, desvenlafaxina e clonidina; o fitoestrogeni, cohosh nero, ecc.). Se uno di questi trattamenti veniva assunto in concomitanza con un farmaco contenente estrogeni o progestinici, i periodi di washout potevano essere combinati e non dovevano essere sequenziali.

20. Uso di farmaci che possono influenzare l'esito degli endpoint di VMS entro 28 giorni prima del periodo di run-in. Ciò includeva (ma non era limitato a): SSRI [inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina], SNRI [inibitori della ricaptazione della serotonina e della noradrenalina], farmaci dopaminergici o antidopaminergici o gabapentin.

21. Anamnesi o presenza di allergia al prodotto sperimentale o ai farmaci di questa classe, o anamnesi di allergia al farmaco o altra allergia che, a giudizio dello sperimentatore, controindicava la partecipazione del soggetto.

22. Anamnesi o presenza di allergia o intolleranza a qualsiasi componente del prodotto sperimentale.

23. Anamnesi di abuso o dipendenza da alcol o sostanze nei 12 mesi come determinato dallo sperimentatore, ovvero il soggetto ha consumato alcol in eccesso, abusato di droghe o ha avuto una condizione che potrebbe compromettere la capacità del soggetto di soddisfare i requisiti di studio secondo l'opinione dello sperimentatore.

24. Dipendenti dello sponsor o dell'organizzazione di ricerca a contratto (CRO) o personale del dipartimento dello sperimentatore e parenti affiliati a questo studio.

25. Soggetti con porfiria e soggetti con storia nota o sospetta di una malattia sistemica clinicamente significativa, disturbi medici instabili, malattie potenzialmente letali o neoplasie maligne in corso che, secondo il parere dello sperimentatore, rappresenterebbero un rischio per il soggetto.

26. Partecipazione a un altro studio clinico sperimentale su un farmaco entro 1 mese (30 giorni) o aver ricevuto un farmaco sperimentale negli ultimi 3 mesi (90 giorni).

27. Per qualsiasi motivo è stato giudicato inidoneo dall'investigatore.

Numero di soggetti:

Principio dell'intenzione di trattare

Questo principio afferma che l'effetto di una politica di trattamento può essere valutata al meglio valutando sulla base dell'intenzione di trattare un soggetto (cioè il regime di trattamento pianificato) piuttosto che sul trattamento effettivo somministrato. Ha la conseguenza che i soggetti assegnati a un gruppo di trattamento dovrebbero essere seguiti, valutati e analizzati come membri di quel gruppo indipendentemente dalla loro conformità al ciclo di trattamento pianificato.

Inoltre, il principio dell'intenzione di trattare implica che l'analisi primaria dovrebbe includere tutti i soggetti randomizzati.

La conservazione della randomizzazione iniziale nell'analisi è importante per prevenire le distorsioni e per fornire una base sicura per i test statistici. In molti studi clinici l'uso dell'intero insieme di analisi fornisce una strategia conservativa. In molte circostanze può anche fornire stime degli effetti del trattamento che hanno maggiori probabilità di rispecchiare quelli osservati nella pratica successiva.

Nel presente studio, il gruppo dell'intenzione di

trattare includeva un totale di 257 pazienti.

I soggetti sono stati assegnati in modo casuale a uno dei 5 bracci di trattamento in un rapporto di 1:1:1:1:1. La randomizzazione è stata stratificata per centro.

Visite di studio:

Settimana	Visita	Notazione utilizzata in tutte le tabelle, elenchi e figure	Parte di studio
Settimana da -7 a -4	Visita 1 (pre-screening)	V1	Screening
Settimana da -4 a -3	Visita 1a (screening)	V1a	Screening
Settimana 1	Visita 2 (linea di base)	V2	Randomizzazione
Settimana 5	Visita 3	V3	Periodo di trattamento
Settimana 13	Visita 4 (EOT)	V4	Fine del trattamento
Settimana 16	Visita 5 (EOS)	V5	Fine dello studio

Prodotto di test e terapia di riferimento, dose e modalità di somministrazione

Tutti i trattamenti (Estetrolo, di seguito E4, [2,5 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg] in capsule) sono stati somministrati una volta al giorno (QD) per os per almeno 12 settimane consecutive fino a quando sono state eseguite le ultime valutazioni biologiche (giorno 91 massimo).

Placebo, 1 capsula somministrata QD per os per almeno 12 settimane consecutive fino a quando sono state eseguite le ultime valutazioni biologiche (giorno 90 massimo).

Se nel corso della sperimentazione è stato rilevato su TVUS uno spessore endometriale a doppio strato  $\geq 15$  mm e/o un sanguinamento uterino anomalo (a giudizio del ginecologo alla luce della terapia estrogenica) è stato segnalato da una donna non isterectomizzata, lei è stata sottoposta a biopsia endometriale ed è stata trattata con progestinico (10 mg didrogesterone) una volta al giorno fino alla fine della settimana 11 in modo sequenziale (cioè un periodo di trattamento con progestinico di 14 giorni seguito da una pausa di trattamento con progestinico di 14 giorni) in aggiunta al trattamento con E4/placebo. Se la biopsia endometriale avesse mostrato iperplasia endometriale, la partecipazione del soggetto sarebbe stata immediatamente interrotta ed il trattamento dell'iperplasia sarebbe stato eseguito come da linee guida locali. Se si fosse verificato nuovamente un sanguinamento uterino anomalo dopo una prima biopsia endometriale normale, sarebbero stati eseguiti un esame ginecologico approfondito e TVUS. Se necessario a giudizio del ginecologo, è stata eseguita una seconda

biopsia endometriale. Dopo il periodo di trattamento con E4/Placebo, tutti i soggetti non isterectomizzati (compresi quelli che avevano ricevuto il progestinico in precedenza) hanno ricevuto una terapia progestinica per 14 giorni con 10 mg di didrogesterone una volta al giorno.

### Risultati

#### A. Parametri dei vasomotori per ciascuno dei 5 gruppi di trattamento

##### a. Frequenza VMS

i. Variazione assoluta (variazione media dalla linea di base) nella frequenza settimanale di VMS da moderata a grave

a) Settimana per settimana per ogni gruppo

Settimana	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

Al fine di analizzare i dati registrati in questo studio, i gruppi di trattamento sono stati confrontati

utilizzando un ANCOVA (analisi della covarianza) rispetto alla variazione della frequenza settimanale di VMS da moderata a grave dalla linea di base alle settimane 4 e 12. Il modello ANCOVA include il trattamento ("trt1") e centro studi ("SITEPOOL") come effetto fisso e linea di base ("base") come covariata.

b) Significato della covariata

La tabella seguente presenta un confronto su tutti i gruppi di trattamento.

<i>Punto temporale dell'analisi (N)</i>	<i>Covariata</i>	<i>Valore p (p-value)</i>
4	trt1	0,0164
4	base	<,0001
4	SITEPOOL	0,2214
12	trt1	0,0384
12	base	<,0001
12	SITEPOOL	0,2706

Dopo la revisione si è ritenuto che l'effetto dovuto al centro studi non fosse molto importante ed è stato eseguito un secondo ANCOVA senza contabilizzare i centri di studio.

Senza effetto di sito

<i>Punto temporale dell'analisi (N)</i>	<i>Covariata</i>	<i>Valore p</i>
4	trt1	0,0130
4	base	<,0001
12	trt1	0,0254
12	base	<,0001

c) La tabella seguente presenta la variazione media rispetto alla linea di base per settimana e

trattamento:

<i>Punto temporale dell'analisi (N)</i>	<i>Trattamento programma (mg)</i>	<i>Media regolata LS</i>	<i>Limite di confidenza inferiore al 95%</i>	<i>Limite di confidenza superiore al 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

Senza effetto di sito

<i>Punto temporale dell'analisi (N)</i>	<i>Trattamento programma (mg)</i>	<i>Media regolata LS</i>	<i>Limite di confidenza inferiore al 95%</i>	<i>Limite di confidenza superiore al 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
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

Tutti i test statistici sono supportati dalla presentazione della media regolata dei minimi quadrati (media regolata LS: il gruppo significa dopo aver controllato per una covariata; indicato anche come medie marginali o medie marginali stimate) e

intervalli di confidenza del 95% per i rispettivi effetti del trattamento.

Queste medie regolate LS e intervalli di confidenza si basano sui modelli statistici utilizzati per l'analisi.

Gli intervalli di confidenza implicano che se la stessa popolazione viene campionata in numerose occasioni e ogni volta vengono effettuate stime di intervallo, gli intervalli risultanti metterebbero tra parentesi il parametro della popolazione reale in circa il 95% dei casi.

d) La tabella seguente presenta le differenze con il placebo per settimana e trattamento

<i>Punto tempo rale dell' analisi si (N)</i>	<i>Dose più alta (mg)</i>	<i>Dose più bassa (mg)</i>	<i>Media regolata LS</i>	<i>Limite di confidenza inferiore al 95%</i>	<i>Limite di confidenza superiore al 95%</i>	<i>Valore 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

Senza effetto di sito

Punto temporal e dell'ana lisi (N)	Dose più alta (mg)	Dose più bass a (mg)	Media regolata LS	Limite di confidenza inferiore al 95%	Limite di confidenza superiore al 95%	Valore p
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

Da queste tabelle, si può vedere che la dose giornaliera di 15 mg genera una differenza quasi statisticamente significativa con il placebo a 4 settimane (valore p di 0,10653 nella prima analisi statistica e di 0,06834 nell'analisi senza sito raggruppato) e a 12 settimane (valore p di 0,10838 nella prima analisi statistica e di 0,07057 nell'analisi senza sito raggruppato).

ii. Variazione relativa (% dalla linea di base) nella frequenza settimanale di VMS da moderata a grave

a) Settimana per settimana per ogni gruppo

Setti mana	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%

Settimana	2,5mg		5mg		10mg		15mg		Placebo	
	Media	SD	Media	SD	Media	SD	Media	SD	Media	SD
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%

Da questa tabella, si può vedere che la dose giornaliera di 15 mg ha comportato una riduzione di oltre 80% della frequenza di VMS da moderata a grave rispetto alla linea di base.

b) Significato della covariata

La tabella seguente presenta un confronto su tutti i gruppi di trattamento.

<i>Punto temporale dell'analisi (N)</i>	<i>Covariata</i>	<i>Valore 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

Senza effetto di sito

<i>Punto temporale dell'analisi (N)</i>	<i>Covariata</i>	<i>Valore p</i>
4	trt1	0,0107
4	base	0,2264
12	trt1	0,0065

<i>Punto temporale dell'analisi (N)</i>	<i>Covariata</i>	<i>Valore p</i>
12	base	0,077 4

c) La tabella seguente presenta la variazione relativa media (%) rispetto alla linea di base per settimana e trattamento

<i>Punto temporale dell'analisi (N)</i>	<i>Trattamento programmato (mg)</i>	<i>Media regolata LS</i>	<i>Limite di confidenza inferiore al 95%</i>	<i>Limite di confidenza superiore al 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

Senza effetto sito

<i>Punto temporale dell'analisi (N)</i>	<i>Trattamento programmato (mg)</i>	<i>Media regolata LS</i>	<i>Limite di confidenza inferiore al 95%</i>	<i>Limite di confidenza superiore al 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 tabella seguente presenta le differenze con il placebo per settimana e trattamento

<i>Punto temporal e dell'analisi (N)</i>	<i>Dose più alta (mg)</i>	<i>Dose più bassa (mg)</i>	<i>Media regolata LS</i>	<i>Limite di confidenza inferiore al 95%</i>	<i>Limite di confidenza superiore al 95%</i>	<i>Valore 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

Da questa tabella si può vedere che la dose giornaliera di 15 mg genera una differenza statisticamente significativa con il placebo a 12 settimane (valore p di 0,03771) e una differenza quasi statisticamente significativa con il placebo a 4 settimane (valore p di 0,05622).

È particolarmente sorprendente osservare i bassi valori p ottenuti per la dose da 15 mg rispetto ai valori p elevati ottenuti per la dose da 10 mg.

#### Senza effetto sito

<i>Punto temporale dell'analisi (N)</i>	<i>Dose più alta (mg)</i>	<i>Dose più bassa (mg)</i>	<i>Media regolata LS</i>	<i>Limite di confidenza inferiore al 95%</i>	<i>Limite di confidenza superiore al 95%</i>	<i>Valore 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

<i>Punto tempora le dell'an alisi (N)</i>	<i>Dose più alta (mg)</i>	<i>Dose più bassa (mg)</i>	<i>Media regolata LS</i>	<i>Limite di confidenza inferiore al 95%</i>	<i>Limite di confidenza superiore al 95%</i>	<i>Valore p</i>
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

Da questa tabella si può vedere che nell'analisi statistica non tenendo conto degli effetti di sito, la dose giornaliera di 15 mg genera una differenza statisticamente significativa con il placebo a 4 settimane ( $p=0,03206$ ) e a 12 settimane ( $p=0,02210$ ).

È particolarmente sorprendente osservare i bassi valori p ottenuti per la dose da 15 mg rispetto ai valori p elevati ottenuti per la dose da 10 mg.

iii. Variazioni di frequenza nei gruppi dei responder nella frequenza settimanale di VMS da moderata a grave. La frequenza di VMS è stata studiata anche raggruppando i pazienti in base al loro grado di risposta. È stato preparato un primo gruppo di pazienti che mostravano una risposta del 50% o superiore (variazione relativa rispetto alla linea di base). Secondo questa analisi, alla settimana 12, il gruppo con dose giornaliera di 15 mg contiene il 91,8% dei responder, mentre il gruppo placebo contiene il 65,5% dei responder. La differenza

tra questi due gruppi ha un valore p inferiore a 0,01, mentre la differenza tra il gruppo con dose giornaliera di 10 mg e il gruppo placebo non è statisticamente significativa (valore p > 0,1).

È stato preparato un secondo gruppo di pazienti che mostravano una risposta del 75% o superiore. Secondo questa analisi, alla settimana 12, il gruppo con dose giornaliera di 15 mg contiene il 77,6% dei responder, mentre il gruppo placebo contiene il 43,6% dei responder. La differenza tra questi due gruppi ha un valore p inferiore a 0,001, mentre la differenza tra il gruppo con dose giornaliera di 10 mg e il gruppo placebo non è statisticamente significativa (valore p > 0,05).

b. Gravità VMS

i. Variazione assoluta (variazione media rispetto alla linea di base) nella gravità settimanale di VMS da moderata a grave

a) Settimana per settimana per ogni gruppo

Settimana	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

Settimana	2,5mg	5mg	10mg	15mg	Placebo
	Media	Media	Media	Media	Media
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

Al fine di analizzare meglio i dati registrati in questo studio, i gruppi di trattamento sono stati confrontati utilizzando ANCOVA (analisi della covarianza) rispetto alla variazione nella gravità di VMS da moderata a grave dalla linea di base a VMS lieve, moderata e grave alla settimana 4 e settimana 12 per ogni trattamento attivo rispetto al placebo. Per le donne che hanno avuto un sollievo da VMS del 100% alla settimana 4 e/o alla settimana 12, è stato attribuito un valore pari a zero. Il modello ANCOVA include il trattamento ("trt1") come effetto fisso e la linea di base ("base") come covariata.

b) Significato della covariata

La tabella seguente presenta un confronto su tutti i gruppi di trattamento.

Punto temporale dell'analisi (N)	Covariata	Valore p
4	trt1	0,0119
4	base	0,3781
12	trt1	0,0032
12	base	0,7990

c) La tabella seguente presenta la variazione media

rispetto alla linea di base per settimana e trattamento:

<i>Punto temporale dell'analisi (N)</i>	<i>Trattamento programmato (mg)</i>	<i>Media regolata LS</i>	<i>Limite di confidenza inferiore al 95%</i>	<i>Limite di confidenza superiore al 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 tabella seguente presenta le differenze con il placebo per settimana e trattamento

<i>Punto temporale dell'analisi (N)</i>	<i>Dose più alta (mg)</i>	<i>Dose più bassa (mg)</i>	<i>Media regolata LS</i>	<i>Limite di confidenza inferiore al 95%</i>	<i>Limite di confidenza superiore al 95%</i>	<i>Valore 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

Da questa tabella si può vedere che la dose giornaliera di 15 mg genera una differenza statisticamente significativa con il placebo a 4 settimane (valore p di 0,0486) e a 12 settimane (valore p di 0,0489). La

dose di 15 mg migliora quindi significativamente la gravità di VMS alle settimane 4 e 12 rispetto al placebo.

Anche per il parametro di gravità, la differenza tra le dosi da 10 mg e 15 mg è impressionante: ciò si riflette in primo luogo nelle variazioni medie rispetto alla linea di base presentate nella tabella della sezione c) sopra, dove ad esempio a 12 settimane la media regolata LS per 10 mg è -0,69 (da confrontare con -0,66 trovato per il gruppo placebo), mentre è -1,04 per il gruppo dose giornaliera 15 mg. Questa chiara differenza è rispecchiata da un miglioramento di quasi 8 volte del valore p a 4 settimane quando si passa da 10 mg a 15 mg al giorno e da un miglioramento di oltre 20 volte del valore p a 12 settimane quando si passa da 10 mg a 15 mg al giorno.

ii. Variazione relativa (% rispetto alla linea di base) della gravità settimanale di VMS da moderata a grave

a) Settimana per settimana per ogni gruppo

Settimana	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%

Settimana	2,5mg	5mg	10mg	15mg	Placebo
	Media	Media	Media	Media	Media
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%

Da questa tabella, si può vedere che la dose giornaliera di 15 mg ha comportato una riduzione di oltre il 40% della gravità di VMS da moderata a grave rispetto alla linea di base.

b) Significato della covariata

La tabella seguente presenta un confronto su tutti i gruppi di trattamento.

<i>Punto temporale dell'analisi (N)</i>	<i>Covariata</i>	<i>Valore p</i>
4	trt1	0,0126
4	base	0,6594
12	trt1	0,0031
12	base	0,1651

c) La tabella seguente presenta la variazione media relativa rispetto alla linea di base per settimana e trattamento

<i>Punto temporale dell'analisi (N)</i>	<i>Trattamento programma (mg)</i>	<i>Media regolata LS</i>	<i>Limite di confidenza inferiore al 95%</i>	<i>Limite di confidenza superiore al 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

<i>Punto temporale dell'analisi (N)</i>	<i>Trattamento programma (mg)</i>	<i>Media regolata LS</i>	<i>Limite di confidenza inferiore al 95%</i>	<i>Limite di confidenza superiore al 95%</i>
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 tabella seguente presenta le differenze con il placebo per settimana e trattamento

<i>Punto temporale dell'analisi (N)</i>	<i>Dose più alta (mg)</i>	<i>Dose più bassa (mg)</i>	<i>Media regolata LS</i>	<i>Limite di confidenza inferiore al 95%</i>	<i>Limite di confidenza superiore al 95%</i>	<i>Valore 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

Da questa tabella si può vedere che la dose giornaliera di 15 mg genera una differenza quasi statisticamente significativa rispetto al placebo a 12 settimane (valore p di 0,0568). La dose giornaliera di 15 mg migliora la gravità di VMS alle settimane 4 e 12 rispetto al placebo, mentre la dose giornaliera di 10 mg anche in questo caso è difficilmente distinguibile dal placebo, soprattutto a 12 settimane.

C. Punteggio ponderato settimanale della vampata di calore

i. Variazione assoluta (variazione media rispetto alla linea di base) nel punteggio ponderato settimanale

a) Settimana per settimana per ogni gruppo

Settimana	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) Significato della covariata

La tabella seguente presenta un confronto su tutti i gruppi di trattamento.

<i>Punto temporale dell'analisi (N)</i>	<i>Covariata</i>	<i>Valore p</i>
4	trt1	0,0128
4	base	<,0001
12	trt1	0,0107
12	base	<,0001

c) La tabella seguente presenta la variazione media rispetto alla linea di base per settimana e trattamento:

<i>Punto temporale dell'analisi (N)</i>	<i>Trattamento programmato (mg)</i>	<i>Media regolata LS</i>	<i>Limite di confidenza inferiore al 95%</i>	<i>Limite di confidenza superiore al 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 tabella seguente presenta le differenze con il placebo per settimana e trattamento

<i>Punto temporale e dell'analisi (N)</i>	<i>Dose più alta (mg)</i>	<i>Dose più bassa (mg)</i>	<i>Media regolata LS</i>	<i>Limite di confidenza inferiore al 95%</i>	<i>Limite di confidenza superiore al 95%</i>	<i>Valore 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
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. Variazione relativa (% rispetto alla linea di base) nel punteggio ponderato settimanale

a) Settimana per settimana per ogni gruppo

Settimana	2,5mg	5mg	10mg	15mg	Placebo
	Media	Media	Media	Media	Media
0	0%	0%	0%	0%	0%
1	-22%	-22%	-20%	-19%	-24%

Settimana	2,5mg	5mg	10mg	15mg	Placebo
	Media	Media	Media	Media	Media
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) Significato della covariata

La tabella seguente presenta un confronto su tutti i gruppi di trattamento.

<i>Punto temporale dell'analisi (N)</i>	<i>Covariata</i>	<i>Valore p</i>
4	trt1	0,0108
4	base	0,4181
12	trt1	0,0024
12	base	0,0593

c) La tabella seguente presenta la variazione relativa media rispetto alla linea di base per settimana e trattamento

<i>Punto temporale dell'analisi (N)</i>	<i>Trattamento programma (mg)</i>	<i>Media regolata LS</i>	<i>Limite di confidenza inferiore al 95%</i>	<i>Limite di confidenza superiore al 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

<i>Punto temporale dell'analisi (N)</i>	<i>Trattamento programma (mg)</i>	<i>Media regolata LS</i>	<i>Limite di confidenza inferiore al 95%</i>	<i>Limite di confidenza superiore al 95%</i>
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 tabella seguente presenta le differenze con il placebo per settimana e trattamento

<i>Punto temporale e dell'analisi (N)</i>	<i>Dose più alta (mg)</i>	<i>Dose più bassa (mg)</i>	<i>Media regolata LS</i>	<i>Limite di confidenza inferiore al 95%</i>	<i>Limite di confidenza superiore al 95%</i>	<i>Valore 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

Da questa tabella si può vedere che la dose giornaliera di 15 mg genera una differenza statisticamente significativa con il placebo a 4 settimane (valore p di 0,0267) e a 12 settimane (valore p di 0,0276).

È particolarmente sorprendente osservare i bassi valori p ottenuti per la dose da 15 mg rispetto ai valori p elevati ottenuti per la dose da 10 mg.

B. Parametri vasomotori per i gruppi da 10 mg e 15 mg rispetto al placebo e dosi inefficienti (2,5 mg e 5 mg) raggruppate insieme

Sulla base dei risultati osservati nella sezione A sopra, è noto che le due dosi più basse testate (2,5 mg al giorno e 5 mg al giorno) non hanno mostrato efficacia. È stata quindi preparata un'ulteriore analisi dei risultati, in cui i dati di queste due dosi sono stati raggruppati con la dose di placebo e confrontati con le dosi da 10 mg e 15 mg.

1. Variazione relativa (% dalla linea di base) nella frequenza settimanale di VMS da moderata a grave

a) Settimana per settimana per ogni gruppo

Settimana	10mg		15mg		Placebo con 2,5 e 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) Significato della covariata

<i>Punto temporale dell'analisi (N)</i>	<i>Covariata</i>	<i>Valore p</i>
4	trt1	0,0039
4	base	0,3935
4	SITEPOOL	0,3308
12	trt1	0,0017
12	base	0,1244

<i>Punto temporale dell'analisi (N)</i>	<i>Covariata</i>	<i>Valore p</i>
12	SITEPOOL	0,0957

c) Confronti a coppie con placebo (include dosi inefficaci di 2,5 mg e 5 mg)

<i>Punto temporale dell'analisi (N)</i>	<i>Trattamento programmato (mg)</i>	<i>Media regolata LS</i>	<i>Limite di confidenza inferiore al 95%</i>	<i>Limite di confidenza superiore al 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) Differenze con placebo (incluse dosi inefficaci di 2,5 mg e 5 mg)

<i>Punto temporale dell'analisi (N)</i>	<i>Dose più alta (mg)</i>	<i>Dose più bassa (mg)</i>	<i>Media regolata LS</i>	<i>Limite di confidenza inferiore al 95%</i>	<i>Limite di confidenza superiore al 95%</i>	<i>Valore 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

Come già menzionato nella precedente sezione A) è particolarmente sorprendente osservare i bassi valori p ottenuti per la dose giornaliera di 15 mg rispetto ai valori p elevati ottenuti per la dose giornaliera di 10 mg che dimostrano il sollievo unico ottenuto con la dose giornaliera di 15 mg.

2. Variazione relativa (% dalla linea di base) nel punteggio ponderato settimanale della vampata di

calore:

a) Settimana per settimana per ogni gruppo

Settimana	10mg		15mg		Placebo insieme a 2,5 e 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) Significato della covariata

<i>Punto dell'analisi (N)</i>	<i>temporale</i>	<i>Covariata</i>	<i>Valore p</i>
4		trt1	0,0037
4		base	0,5294
4		SITEPOOL	0,3783
12		trt1	0,0015
12		base	0,0770
12		SITEPOOL	0,0487

c) Confronti a coppie con placebo (incluse dosi inefficaci di 2,5 mg e 5 mg)

<i>Punto temporale dell'analisi (N)</i>	<i>Trattamen to programma to (mg)</i>	<i>Media regolata LS</i>	<i>Limite di confidenza inferiore al 95%</i>	<i>Limite di confidenza superiore al 95%</i>
4	0	-0,45362100	-0,506219	-0,401023
4	10	-0,51368261	-0,601866	-0,425499

<i>Punto temporale dell'analisi (N)</i>	<i>Trattamento programma (mg)</i>	<i>Media regolata LS</i>	<i>Limite di confidenza inferiore al 95%</i>	<i>Limite di confidenza superiore al 95%</i>
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) Differenze con placebo (incluse dosi inefficaci di 2,5 mg e 5 mg)

<i>Punto temporale e dell'analisi (N)</i>	<i>Dose più alta (mg)</i>	<i>Dose più bassa (mg)</i>	<i>Media regolata LS</i>	<i>Limite di confidenza inferiore al 95%</i>	<i>Limite di confidenza superiore al 95%</i>	<i>Valore 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

Come già menzionato nella precedente Sezione A), si può vedere che la dose giornaliera di 15 mg genera una differenza statisticamente significativa con il placebo a 4 settimane (valore p di 0,00178) e a 12 settimane (valore p di 0,00097).

Ancora una volta, è particolarmente sorprendente osservare i bassi valori p ottenuti per la dose da 15 mg rispetto ai valori p elevati ottenuti per la dose da 10 mg.

### C. Scala di valutazione della menopausa

La scala di valutazione della menopausa (MRS) è una

scala relativa alla qualità della vita correlata alla salute che consente di misurare la gravità dei disturbi legati all'età/menopausa valutando un profilo di sintomi (Heinemann et al., 2003, "*International versions of the Menopause Rating Scale (MRS)*" Health Qual Life Outcomes 1: 28; Heinemann et al., 2004, "*The Menopause Rating Scale (MRS) scale: A methodological review*". Health Qual Life Outcomes 2: 45; Heinemann et al., 2004, "*The Menopause Rating Scale (MRS) as outcome measure for hormone treatment? A validation study*". Health Qual Life Outcomes 2:67).

Il punteggio aumenta punto per punto con l'aumentare della gravità dei reclami soggettivamente percepiti in ciascuno degli 11 elementi (gravità espressa da 0 a 4 punti in ciascun elemento). Scegliendo queste 5 possibili caselle di "gravità" per ciascuno degli elementi del questionario, l'intervistata fornisce la sua personale percezione. Il punteggio totale di MRS varia da 0 (asintomatico) a 44 (grado massimo di reclami). I punteggi minimo/massimo variano tra tre dimensioni a seconda del numero di reclami assegnati alla rispettiva dimensione dei sintomi (Heinemann et al., 2003, Health Qual Life Outcomes 1: 28):

1. sintomi psicologici: da 0 a 16 punti (4 sintomi: depresso, irritabile, ansioso, esausto);

2. sintomi somato-vegetativi: da 0 a 16 punti (4 sintomi: sudorazione/vampata, disturbi cardiaci, disturbi del sonno, disturbi articolari e muscolari);

3. sintomi urogenitali: da 0 a 12 punti (3 sintomi: problemi sessuali, disturbi urinari, secchezza vaginale).

Punteggio MRS totale

Settimana	2,5mg		5mg		10mg		15mg		Placebo	
	Media	SD	Media	SD	Media	SD	Media	SD	Media	SD
Linea di base	16,5	7,2	16,5	7,3	17,6	7,6	16,4	8,1	18,2	8,9
Settimana 4	10,3	5,6	10,5	6,7	11,7	6,8	8,7	6,2	12,8	8,0
Settimana 12	9,5	6,7	11,0	7,7	9,7	6,9	8,1	5,8	11,4	7,8

La scala di valutazione della menopausa (MRS) indica un miglioramento generale della qualità della vita, con l'effetto più forte per la dose di 15 mg. A questa dose, è stato osservato un effetto statisticamente significativo rispetto al placebo alla settimana 4, con un valore p di 0,0113 e un effetto quasi statisticamente significativo è stato osservato alla settimana 12, con un valore p di 0,0694.

D. Sintomi genito-urinari (GSM)

Sono stati registrate le variazioni dalla linea di base alla settimana 12 nei seguenti sintomi GSM (autovalutazione del soggetto VVA):

a) Secchezza vaginale (sensazione di secchezza o

bruciore vaginale; nessuno=0 lieve=1, moderato=2 o grave=3):

Dose E4 (mg)	Linea di base (media $\pm$ DS)	Settimana 12 (media $\pm$ DS)	Valore $p$ rispetto al 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	

\* $p < 0,05$  rispetto al placebo alla settimana 12.

b) Irritazione/prurito vaginale e/o vulvare (sensazione di irritazione anomala o condizione sensibile nella vagina; nessuno=0, lieve=1, moderato=2 o grave=3):

Dose E4 (mg)	Linea di base (media $\pm$ DS)	Settimana 12 (media $\pm$ DS)	Valore $p$ rispetto al 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 (sensazione di dolore o difficoltà a urinare; nessuno=0, lieve=1, moderato=2 o grave=3):

Dose E4 (mg)	Linea di base (media $\pm$ DS)	Settimana 12 (media $\pm$ DS)	Valore $p$ rispetto al 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) Dolore vaginale associato all'attività sessuale (sensazione di dolore durante il rapporto sessuale nessuno=0, lieve=1, moderato=2 o grave=3):

Dose E4 (mg)	Linea di base (media $\pm$ DS)	Settimana 12 (media $\pm$ DS)	Valore $p$ rispetto al 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	

\* $p < 0,05$  rispetto al placebo alla settimana 12; \*\*

$p < 0,001$  rispetto al placebo alla settimana 12

e) Sanguinamento vaginale associato all'attività sessuale (perdita di sangue durante il rapporto sessuale; presenza=1 rispetto ad assenza=0):

Dose E4 (mg)	Linea di base		Settimana 12		Valore $p$ rispetto al placebo
	Presenza (%)	Assenza (%)	Presenza (%)	Assenza (%)	
2,5	0	100	0	100	0,9958
5	6,4	91,5 <sup>#</sup>	0	100	0,903
10	0	100	0	100	0,9955
15	0	97,9 <sup>#</sup>	4,2	95,8	0,9308
Placebo	3,6	92,7 <sup>#</sup>	3,6	96,4	

<sup>#</sup>Alcuni pazienti non hanno avuto attività sessuale

L'evoluzione dei sintomi di VVA indica un miglioramento generale, con l'effetto più forte per la dose giornaliera di 15 mg. Per il dolore vaginale associato all'attività sessuale, si osservano differenze significative rispetto al placebo con le

dosi di 5, 10 e 15 mg al giorno con valore p rispettivamente di 0,0246, 0,0004 e 0,0006. La secchezza vaginale, tuttavia, che è generalmente considerata come il sintomo più fastidioso, è significativamente migliorata solo dalla dose giornaliera di 15 mg, con un valore p di 0,0291.

E. Misurazioni relative agli effetti collaterali del trattamento

1. Numero di pazienti con biopsie

Gruppo di trattamento	Placebo	2,5 mg	5 mg	10 mg	15 mg
Numero di pazienti con biopsie	4	4	5	11	9

2. Eventi avversi (AE)

Gruppo di trattamento	Placebo	2,5 mg	5 mg	10 mg	15 mg
Conteggio di AE emergenti dal trattamento (TEAE)	71	61	63	95	82
Percentuale di pazienti con TEAE grave	9,1	7,7	10,6	7,4	6,1
Percentuale di pazienti con TEAE che ha portato all'interruzione dello studio	3,6	1,9	6,4	5,6	4,1

Dalla tabella sopra si può vedere che i pazienti nel gruppo 15 mg hanno meno TEAE rispetto ai pazienti nel gruppo 10 mg. Nel gruppo da 10 mg di pazienti che hanno avuto AE, la media è stata di 3,2 AE per paziente. In confronto, nel gruppo 15 mg, i pazienti che hanno AE hanno avuto in media 2,6 AE. A livello globale, questi dati mostrano che la dose giornaliera di 15 mg fornisce

un significativo sollievo da VMS senza generare ulteriori AE per i pazienti. Inoltre, c'erano meno requisiti per le biopsie nel gruppo 15 mg al giorno rispetto al gruppo 10 mg al giorno.

Ciò è confermato dalla seguente analisi statistica. Utilizzando un modello di regressione di Poisson con un effetto casuale per il paziente e il gruppo di trattamento come covariata per modellare il conteggio di TEAE nei diversi gruppi di trattamento, è possibile dimostrare che non c'è alcuna differenza statistica tra i gruppi di trattamento (valore p di 0,099). In secondo luogo, è stato utilizzato un test del chi-quadrato per valutare se la prevalenza dei pazienti che riportavano TEAE in ciascun gruppo di trattamento fosse simile. Nessuna differenza statistica è stata trovata tra i gruppi di trattamento (valore p di 0,575).

### 3. Pazienti che lasciano lo studio

Gruppo di trattamento	Placebo	2,5 mg	5 mg	10 mg	15 mg
Numero di pazienti che lasciano lo studio	14	9	11	15	8

### RIVENDICAZIONI

1. Una composizione per uso nell'alleviare i sintomi associati alla menopausa, in cui detta composizione comprende un componente di estetrolo ed in cui detta composizione viene somministrata ad una quantità

giornaliera equivalente a circa 15 mg di estetrol.

2. La composizione per uso della Rivendicazione 1 in cui viene inoltre utilizzata una seconda composizione comprendente un componente progestinico.

3. La composizione per uso della Rivendicazione 2 in cui detto componente progestinico è scelto tra drospirenone, progesterone e didrogesterone.

4. La composizione per uso della Rivendicazione 2 in cui il progesterone viene somministrato ad una dose giornaliera da 50 mg a 200 mg.

5. La composizione per uso della Rivendicazione 1 in cui viene utilizzata inoltre una seconda composizione comprendente bazedoxifene.

6. Una composizione per uso secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 2-5 in cui detta seconda composizione comprendente un componente progestinico o bazedoxifene è la stessa della composizione comprendente il componente di estetrol.

7. Una composizione per uso secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1-6 in cui il componente di estetrol è estetrol, preferibilmente estetrol monoidrato.

8. Una composizione per uso secondo qualsiasi delle rivendicazioni precedenti in cui la composizione è formulata come un'unità di dosaggio orale.

9. La composizione per uso secondo la rivendicazione

8 in cui l'unità di dosaggio orale è formulata per corrispondere ad un'unità di dosaggio giornaliera.

10. Un'unità di confezionamento per uso nell'alleviare i sintomi associati alla menopausa comprendente almeno 21, preferibilmente almeno 28, contenitori per contenere forme di dosaggio orale solide giornaliere confezionate separatamente e rimovibili individualmente, in cui ciascun contenitore comprende almeno una forma di dosaggio orale solida giornaliera comprendente circa 15 mg di estetrol.

11. L'unità di confezionamento per uso secondo la rivendicazione 10, in cui l'unità di confezionamento comprende inoltre almeno 10, preferibilmente 12, più preferibilmente 14, contenitori addizionali per contenere forme di dosaggio orali giornaliere, preferibilmente solide, confezionate separatamente e rimovibili individualmente, in cui ciascun contenitore addizionale comprende almeno una forma di dosaggio orale giornaliera, preferibilmente solida, comprendente un componente progestinico.

12. L'unità di confezionamento per uso secondo la rivendicazione 11, in cui detto componente progestinico è scelto tra drospirenone, progesterone e didrogesterone.

13. L'unità di confezionamento per uso secondo la

rivendicazione 12, in cui detto componente progestinico è progesterone ed in cui ciascuno di detti contenitori addizionali comprende almeno una forma di dosaggio orale giornaliera comprendente circa 200 mg di progesterone.

14. L'unità di confezionamento per uso secondo la rivendicazione 10, in cui l'unità di confezionamento comprende inoltre lo stesso numero di contenitori addizionali per contenere forme di dosaggio orali giornaliere, preferibilmente solide, confezionate separatamente e rimovibili individualmente, in cui ciascun contenitore addizionale comprende almeno una forma di dosaggio orale giornaliera, preferibilmente solida, comprendente un componente progestinico, preferibilmente in cui detto componente progestinico è scelto tra drospirenone, progesterone e didrogesterone, ancora più preferibilmente in cui detto componente progestinico è progesterone ed in cui detto contenitore addizionale comprende almeno una forma di dosaggio orale giornaliera comprendente circa 100 mg di progesterone.

15. L'unità di confezionamento per uso secondo la rivendicazione 10, in cui ciascuna detta forma di dosaggio orale solida giornaliera comprende inoltre un componente progestinico.