



COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS MEDICAMENTOS DE EUSKADI



INFORME DE EVALUACIÓN

TESTOSTERONA parche transdérmico

Nombre Comercial y presentación:	INTRINSA® (Procter & Gamble Pharmaceuticals)
	Envases con 8 parches, 300 mcg/24 horas (49,83 €)
Condiciones de dispensación:	Con receta médica. No financiado
Fecha de evaluación:	Enero 2008
Fecha de comercialización:	Febrero 2008
Procedimiento de autorización:	Procedimiento centralizado

1. Indicaciones aprobadas¹:

Tratamiento del trastorno del deseo sexual hipoactivo (TDSH) en mujeres ooforectomizadas bilateralmente e hysterectomizadas (menopausia inducida quirúrgicamente) que reciben tratamiento concomitante con estrógenos.

Contraindicaciones:

Historia conocida, sospechada o pasada de cáncer de mama o sospecha o historia conocida de neoplasia dependiente de estrógenos, o cualquier otra afección compatible con contraindicaciones para el uso de estrógenos.

2. Mecanismo de acción^{1,2}:

La testosterona, el principal andrógeno circulante en la mujer, es un esteroide natural segregado por los ovarios y las glándulas suprarrenales. En mujeres premenopáusicas, la tasa de producción de testosterona es de 100 a 400 microgramos/24 horas, de los cuales la mitad proceden del ovario en forma de testosterona o de precursor. Los niveles séricos de andrógenos caen al envejecer la mujer. En las mujeres que se han sometido a una ooforectomía bilateral, los niveles séricos de testosterona caen aproximadamente en un 50% en los primeros días tras la intervención¹.

Sin embargo, la disminución de la libido y la actividad sexual está influenciada por múltiples factores emocionales, físicos y ambientales y no se ha establecido una correlación entre los niveles plasmáticos de los andrógenos y la libido en la menopausia, siendo los resultados de los estudios, contradictorios².

3. Datos farmacocinéticos¹:

El parche está diseñado para liberar sistemáticamente 300 microgramos/día. Después de aplicar el parche en la piel del abdomen, las concentraciones séricas máximas de testosterona se alcanzan en 24-36 horas, con una variabilidad interindividual amplia. Las concentraciones séricas de testosterona alcanzan el estado de equilibrio estacionario mediante la aplicación de un segundo parche cuando se aplica en una pauta de administración de dos veces por semana.

La testosterona se metaboliza principalmente en el hígado. Los metabolitos activos de la testosterona son el estradiol y la dihidrotestosterona. Al retirar el parche, las concentraciones séricas de testosterona vuelven cerca de los valores basales en 12 horas, debido a su corta semivida de eliminación (en torno a 2 horas). No ha habido evidencias de acumulación de testosterona más allá de las 52 semanas de tratamiento. La testosterona se excreta principalmente por orina.

4. Posología y forma de administración¹:

La dosis diaria recomendada de testosterona es de 300 microgramos. Esta dosis se consigue aplicando el parche dos veces por semana de forma continuada. El parche debe reemplazarse por uno nuevo cada 3-4 días.

Se debe variar el lugar de aplicación, con un intervalo de 7 días como mínimo entre aplicaciones en un mismo lugar. Sólo se puede llevar un parche a la vez.

El lado adhesivo del parche debe aplicarse sobre una zona de piel limpia y seca de la región inferior del abdomen, por debajo de la cintura. Los parches no se deben aplicar en las mamas. Se recomienda usar una zona de piel sin pliegues y que no esté cubierta con prendas apretadas. La zona no debe estar untuosa, lesionada o irritada. Para impedir interferencias con las propiedades adhesivas del parche, no deben aplicarse cremas, lociones o polvos en la piel donde se va a aplicar el parche.

El parche se debe aplicar inmediatamente después de abrir el sobre y retirar ambas partes del recubrimiento protector. Se debe presionar el parche con firmeza sobre la zona durante unos 10 segundos, asegurándose de que el contacto con la piel es adecuado, especialmente alrededor de los bordes. Si se levanta alguna zona del parche, ésta se debe presionar. Si el parche se desprende prematuramente, puede volver a aplicarse. Si no es posible volver a aplicar el mismo parche, deberá aplicar un parche nuevo en otra zona. En cualquiera de los casos, deberá mantenerse la pauta de tratamiento original. El parche se ha diseñado para mantenerse en su posición durante la ducha, el baño, nadar o el ejercicio.

Sólo se recomienda el uso de parches de testosterona mientras se considere apropiado el uso concomitante de estrógenos (dosis mínima eficaz durante el menor tiempo posible).

El tratamiento debe suspenderse si no hay respuesta en 3 a 6 meses. Como la eficacia de los parches no se ha evaluado en estudios de una duración mayor de un año, se recomienda reevaluar el tratamiento cada 6 meses.

5. Datos de eficacia:

En octubre de 1998 se celebró una conferencia de consenso, financiada por 8 compañías farmacéuticas, con el objetivo de reformular las definiciones de disfunción sexual femenina a partir de las definiciones incluidas en las clasificaciones DSM-IV e ICD-10. En esta conferencia, el trastorno del deseo sexual hipoactivo (TDSH) se definió como una disminución (o ausencia) persistente o recurrente de fantasías sexuales y/o deseo de actividad sexual o receptividad a la misma que causa malestar³. Esta definición es la que se ha utilizado en los ensayos clínicos realizados con los parches de testosterona.

El laboratorio fabricante de Intrinsa® diseñó y validó 3 instrumentos psicométricos para medir el TDSH, que son los utilizados en los ensayos clínicos^{4,7}

1. **Sexual Activity Log (SAL) (Episodios Sexuales Satisfactorios – ESS):** registro semanal de número de episodios sexuales satisfactorios, incluida la masturbación, con o sin orgasmos.
2. **Profile of Female Sexual Function (PFSF) (Perfil de Función Sexual Femenina – PFSF):** este cuestionario de 37 preguntas mide 7 dominios de la función sexual (deseo, placer, receptividad, excitación, orgasmo, autoimagen sexual y preocupación por aspectos sexuales) y está diseñado específicamente para su uso en mujeres postmenopáusicas con deseo sexual hipoactivo. Se mide en una escala de 0 a 100, y se completa retrospectivamente cada 30 días. (En los estudios de validación⁴, las mujeres con disfunción sexual obtenían valores en torno a 34 y el grupo control en torno a 78. Diferencia absoluta en torno a 44).
3. **Personal Distress Scale (PDS) (Escala de Malestar Personal –EMP):** Es un cuestionario con 9 ítems diseñado para evaluar el nivel de malestar asociado a la disminución de interés por el sexo. Se mide con una escala de 0 a 100 y se completa retrospectivamente cada 30 días.

La eficacia de testosterona 300 µg/día, en 2 parches semanales, ha sido estudiada en 2 ensayos de igual diseño^{5,6}: multicéntricos, aleatorizados, doble ciego controlados con placebo, de 24 semanas de duración, en mujeres con ooforectomía bilateral e histerectomía (menopausia quirúrgica) de 20 a 70 años (edad media 49 años) con TDSH que recibían tratamiento concomitante con dosis estables de estrógenos (orales o transdérmicos).

Se incluyeron mujeres preocupadas por una pérdida significativa de deseo y actividad sexual, y con una relación monógama estable y en tratamiento estrogénico, sin diagnóstico de depresión, cáncer de mama o cervical.

La variable principal fue el cambio desde el inicio en la frecuencia durante 4 semanas de los episodios sexuales satisfactorios (ESS), evaluados al final del ensayo (semanas 21 a 24).

Las variables secundarias incluyeron cambios en el deseo sexual (PFSF), y el malestar asociado a un deseo sexual bajo (EMP).

INTIMATE SM1⁵: Se incluyeron 562 mujeres, de las cuales 279 fueron asignadas al grupo placebo y 283 al grupo de testosterona en parches. A partir de unos valores basales cercanos a 3, ambos grupos experimentaron un aumento en el ESS (placebo: 0,98±0,19 episodios/ 4 semanas y testosterona 2,10±0,25 episodios/ 4 semanas). La diferencia media entre el aumento experimentado en ambos grupos es de 1,11 (IC 95%: 0,5 – 1,73), favorable a testosterona. Las variables secundarias también mejoraron con testosterona.

INTIMATE SM2⁶: El grupo control (n= 266) incrementó el ESS 0,73 episodios/ 4 semanas de media y el grupo de testosterona parche (n= 267) un 1,56 episodios/ 4 semanas de media. Diferencia media de 0,83 episodios/ 4 semanas (IC 95%: 0,07-1,58). Las variables secundarias también mejoraron: PFSF diferencia media de 5,17 y disminuyó la EMP. Según la Agencia Europea del Medicamento⁷ (EMA), en las mujeres con estrógenos vía transdérmica la eficacia fue mayor que en aquellas que usaban estrógenos orales. En un análisis de subgrupos en las mujeres con estrógenos equinos no se observaron diferencias con respecto a placebo.

El análisis combinado de los dos ensayos pivotaes y otros dos ensayos en fase II, muestra de media un incremento frente a placebo de un episodio sexual satisfactorio en un periodo de 4 semanas⁷. En el deseo sexual (PFSF) se observa un incremento de 6 ó 7 puntos y una reducción del malestar asociada a deseo sexual (EMP) de 7 puntos, ambos en una escala de 100 puntos. A pesar de resultar estadísticamente significativo, se ha cuestionado la relevancia clínica de este efecto. La EMA ha aceptado que la mejora en todos los dominios de la escala sugiere un efecto clínicamente significativo.

En el análisis combinado, no se observó diferencias en eficacia con respecto a placebo en mujeres mayores de 65 años⁷.

Por otra parte en estos estudios se ha observado que muchas pacientes no responden al tratamiento. Tomando como corte de respuesta el criterio menos exigente, esto es, un aumento de más de un episodio sexual satisfactorio cada 4 semanas, el 46% de las pacientes se considerarían respondedoras frente a 34,8% con placebo. Se observa un fuerte efecto placebo⁷.

6. Datos de seguridad:

➤ Reacciones adversas^{1,7}

En la ficha técnica¹ se citan como reacciones adversas **muy frecuentes** (≥10%): reacciones en el lugar de aplicación (30,4%). La mayoría de estas reacciones adversas consistieron en eritema leve y picor, y no provocaron el abandono del tratamiento.

Frecuentes (1 a 10%). Insomnio, voz grave, acné, migraña, alopecia, hirsutismo, dolor de mama y aumento de peso.

Se ha demostrado que la testosterona no es genotóxica. Los estudios no clínicos sugieren que dosis altas pueden favorecer el crecimiento tumoral en órganos sexuales, glándulas mamarias e hígado en animales de laboratorio. No se conocen datos en relación con la administración de testosterona en parches en pacientes.

En los ensayos⁷, el efecto adverso más frecuente ha sido la reacción en el lugar de aplicación: 30-31% con testosterona y 29-39% con placebo.

Se observaron más efectos adversos relacionados con la medicación con testosterona que con placebo (27% frente 23 %). Se observaron sobre todo efectos adversos androgénicos (acné, alopecia, hirsutismo, voz más grave) en un 18% de las pacientes con testosterona frente al 14% con placebo. La mayoría de estos efectos fueron leves y en el 2% provocó abandono del tratamiento. Estos efectos adversos androgénicos pueden ser irreversibles. En los ensayos, el 27% de los casos de acné, el 57,5% de los hirsutismos, 39% de las alopecias y el 40% de los agravamientos de la voz han sido irreversibles, lo cual indica la importancia del seguimiento. Los efectos adversos podrían aumentar con la duración de tratamiento.

Hubo más pacientes que incrementaron su peso en un porcentaje ≥7% en el grupo de testosterona (4,7%)

que en el de placebo (1,6%).

Según la EMEA, dos pacientes del grupo de testosterona sufrieron eventos adversos graves posiblemente debidos al tratamiento: un accidente isquémico transitorio en una paciente y otra paciente con tirantez en el pecho, diarrea, sofoco, aumento de frecuencia cardiaca, náuseas, picor en el paladar y diaforesis.

Los estudios de evaluación de testosterona en parches han sido a corto plazo (24 semanas y seguimiento abierto hasta 52 semanas) y no hay información sobre la seguridad a largo plazo que incluya los efectos en la mama, en el sistema cardiovascular o sobre el aumento de resistencia a la insulina⁷.

Puesto que los estudios se han realizado en mujeres histerectomizadas, no se conoce su posible efecto en el incremento de cáncer de endometrio (precaución con la posible utilización en indicaciones no aprobadas).

En EE.UU, la FDA ha acordado por unanimidad recomendar la no autorización de testosterona para los problemas de deseo sexual de las mujeres con castración quirúrgica. Consideran que no está claro que las diferencias de eficacia estadísticamente significativas sean clínicamente relevantes y que los potenciales riesgos a largo plazo del tratamiento concomitante de estrógenos y testosterona son preocupantes. El estudio WHI mostró que los estudios a corto plazo o no controlados no son adecuados para estimar el riesgo del tratamiento hormonal. Las mujeres en las que está aprobada la indicación de testosterona en parches, están ya con un tratamiento con estrógenos. El estudio WHI mostró que en mujeres histerectomizadas el tratamiento con estrógenos aumentaba el riesgo de accidente cerebrovascular. No se sabe si la adición de otra hormona, la testosterona, podría aumentar el riesgo de cáncer de mama o efectos adversos cardiovasculares⁸.

➤ **Advertencias y precauciones¹**

El médico debe controlar el tratamiento periódicamente por la posible aparición de efectos adversos androgénicos (p.ej.: acné, cambios en el crecimiento del pelo o pérdida de pelo) y aconsejar a las pacientes que vigilen la aparición de estos efectos. Los signos de virilización, como voz más grave, hirsutismo o clitoromegalia, pueden ser irreversibles y debe considerarse la interrupción del tratamiento.

Puede aparecer eritema cutáneo grave, edema local y ampollas por hipersensibilidad al parche en el lugar de aplicación. Si esto ocurre, se deberá suspender el uso del parche.

La seguridad de testosterona en parche no se ha evaluado en estudios doble ciego controlados con placebo de una duración mayor de un año. Hay poca información sobre la seguridad a largo plazo, incluyendo los efectos sobre el tejido mamario, el sistema cardiovascular y el aumento de resistencia a la insulina. Los datos publicados acerca de la influencia de testosterona sobre el riesgo de cáncer de mama en mujeres son escasos, no concluyentes y contradictorios. Actualmente se desconoce el efecto a largo plazo del tratamiento con testosterona sobre la mama, por lo que debe **controlarse estrechamente la aparición de cáncer de mama** en las pacientes según la práctica clínica aceptada actualmente y las necesidades de cada caso.

No se han estudiado pacientes con enfermedad cardiovascular conocida. **Se vigilará estrechamente a las pacientes con factores de riesgo cardiovascular**, en particular, **hipertensión, y pacientes con enfermedad cardiovascular conocida**, monitorizando específicamente los cambios de la presión arterial y el peso.

Los efectos metabólicos de **la testosterona pueden disminuir la glucemia en pacientes diabéticas y, por tanto, las necesidades de insulina.** No se han estudiado pacientes con diabetes mellitus.

La información sobre los efectos de la testosterona sobre el endometrio es escasa. Los pocos datos que evalúan el efecto de la testosterona sobre el endometrio no permiten extraer conclusiones sobre la incidencia del cáncer de endometrio.

El edema (con o sin insuficiencia cardiaca congestiva) puede ser una complicación grave en pacientes con enfermedad cardiaca, renal o hepática previa, debido a dosis altas de testosterona u otros esteroides anabolizantes. No obstante, no se espera este efecto debido a la baja dosis de testosterona que libera el parche.

No se recomienda usar parches de testosterona en mujeres con menopausia quirúrgica mayores de 60 años de edad.

No se recomiendan parches de testosterona en mujeres con menopausia natural. No se han evaluado la eficacia y la seguridad.

Los parches de testosterona no deben usarse en mujeres que reciben estrógenos equinos conjugados concomitantemente ya que en este subgrupo no se mostró una mejoría significativa de la función sexual.

➤ **Interacciones con alimentos y medicamentos**¹

No se han realizado estudios de interacciones. El efecto de los anticoagulantes puede aumentar cuando se administran junto a testosterona, por lo que se debe vigilar estrechamente a las pacientes que reciben anticoagulantes orales, especialmente al principio y al final del tratamiento con testosterona.

➤ **Utilización en grupos especiales**^{1,7}

La función renal no afecta a los niveles de testosterona. No se elimina por vía renal. La mayoría de pacientes en los estudios tenían función renal normal.

Función hepática: No se han realizado estudios en pacientes con función hepática alterada. No se espera que se necesiten cambios de dosis.

No se espera que aparezcan edemas en pacientes con función renal o hepática alterada, debido a los bajos niveles de testosterona.

RESUMEN DEL ANÁLISIS COMPARATIVO

¿Tenemos realmente una enfermedad?

COMPARADOR: No tratamiento. No hay ningún otro medicamento comercializado en esta indicación.

1. **Eficacia:** Mejor que placebo pero su efecto es pequeño, considerado por muchos irrelevante, además muchos pacientes no responden. No ha mostrado eficacia en mujeres con tratamiento con estrógenos equinos o mayores de 65 años.
2. **Seguridad:** Peor que placebo. Se desconocen los efectos adversos a largo plazo. El tratamiento hormonal a largo plazo se ha relacionado con efectos adversos graves.
3. **Pauta:** No procede.
- 4.- **Coste:** No procede.
Coste del tratamiento: 49,83 € mes, 1,78 €/día.

5. Lugar en terapéutica

El trastorno del deseo sexual hipoactivo (TDSH) se define como una disminución (o ausencia) persistente o recurrente de fantasías/pensamientos sexuales y/o deseo de o receptividad de actividad sexual que causa estrés³.

En la actualidad, no hay unanimidad sobre el hecho de que la disminución del deseo sexual en las mujeres se considere una entidad clínica e, incluso, hay quien opina que la disfunción sexual o el deseo sexual hipoactivo femenino es una enfermedad creada por la industria farmacéutica⁹.

La controversia también afecta al establecimiento de una asociación entre la disminución de los niveles de testosterona y la reducción de la libido y la actividad sexual¹⁰. De hecho, hay múltiples factores (emocionales, psico-sociales, físicos) que influyen sobre la disminución del deseo sexual y, a menudo, se trata de una respuesta adaptativa no patológica.

Por otra parte, los efectos adversos de los andrógenos son abundantes y a veces graves (virilización, problemas hepáticos, cardiovasculares, anomalías lipídicas...), incluso a veces irreversibles. No se puede descartar el aumento de riesgo de cáncer de mama y de problemas cardiovasculares.

Se deberá valorar el riesgo de estos potenciales efectos adversos frente al beneficio observado en los ensayos: si el número de episodios sexuales mensuales satisfactorios era de en torno a 3 antes del ensayo, las mujeres del grupo testosterona tuvieron en torno a 5 episodios sexuales satisfactorios, frente a 4 en el grupo placebo.

6. Dictamen: No supone avance terapéutico.

Frase resumen: No utilizar parches de testosterona para el trastorno del deseo sexual hipoactivo ya que no está clara la necesidad de un tratamiento farmacológico en esta situación y los escasos beneficios observados con los parches de testosterona no compensan los posibles efectos adversos.

POSIBILIDADES DE CALIFICACIÓN:

- Importante mejora terapéutica
- Modesta mejora terapéutica
- Aporta en situaciones concretas
- No supone un avance terapéutico
- No valorable: información insuficiente

7.- Conclusión

Los parches de testosterona se han comercializado exclusivamente para su uso en mujeres con trastorno del deseo sexual hipoactivo, con ooforectomía bilateral e histerectomía y en tratamiento con estrógenos. No hay unanimidad sobre si realmente es una entidad clínica, incluso se la ha citado como una enfermedad creada por la industria. La controversia también afecta al establecimiento de una asociación entre la disminución de los niveles de testosterona y la reducción de la libido y la actividad sexual.

Eficacia: Ha mostrado mejorar la actividad sexual (aumento de 1 episodio sexual satisfactorio mensual respecto a placebo, siendo la actividad basal de 3 episodios sexuales satisfactorios mensuales) y la función sexual y disminuir el malestar asociado al trastorno sexual hipoactivo. Sin embargo, el efecto es pequeño y su relevancia clínica cuestionable. Muchas pacientes no responden al tratamiento: el 46% de las mujeres que recibieron testosterona consiguieron un aumento de más de un episodio sexual satisfactorio cada 4 semanas frente al 35% con placebo. No ha mostrado eficacia en mujeres con estrógenos equinos o en mayores de 60 años.

Seguridad: Los efectos adversos más frecuentes han sido las reacciones en el lugar de aplicación (30%) y los efectos adversos androgénicos (17,7% frente a 14,4% placebo) como hirsutismo, acné o alopecia, que son irreversibles en un 30-60% de los casos. La corta duración de los ensayos no permite conocer sus efectos a largo plazo a nivel cardiovascular o de cáncer de mama.

El parche de testosterona se ha aprobado para su uso en mujeres que están en tratamiento con estrógenos. El estudio WHI (sobre terapia hormonal sustitutiva) mostró que en mujeres histerectomizadas en tratamiento con estrógenos aumentaba el riesgo de accidente cerebrovascular. Se desconoce si la adición de testosterona podría aumentar el riesgo de cáncer de mama o efectos adversos cardiovasculares.

El potencial riesgo relacionado con el tratamiento con testosterona no justifica su empleo a la vista de los escasos beneficios demostrados. Además, no está clara la necesidad de medicamentos para el trastorno del deseo sexual hipoactivo.

7. Bibliografía

1. Ficha técnica Intrinsa® (Lab Procter & Gamble Pharmaceuticals). Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/procoralan/H-597-Pl-es.pdf>. Accedido el 6/8/07.
2. Pas d'androgène après la ménopause pour les troubles de la libido. La revue prescrire. 2001;21(223):809-10
3. Basson R, Berman J, Burnett A, Derogatis L, Ferguson D, Fourcroy J, et al. Report of the international consensus development conference on female sexual dysfunction: definitions and classifications. J Urol. 2000 Mar;163(3):888-93.
4. McHorney CA, Rust J, Golombok S, Davis S, Bouchard C, Brown C, et al. Profile of Female Sexual Function: a patient-based, international, psychometric instrument for the assessment of hypoactive sexual desire in oophorectomized women. Menopause. 2004;11(4):474-83.
5. Simon J, Braunstein G, Nachtigall L, Utian W, Katz M, Miller S, Waldbaum A, Bouchard C, Derzko C, Buch A, Rodenberg C, Lucas J, Davis S. Testosterone patch increases sexual activity and desire in surgically menopausal women with hypoactive sexual desire disorder. J Clin Endocrinol Metab. 2005. 90(9):5226-33.
6. Buster JE, Kingsberg SA, Aguirre O, Brown C, Breaux JG, Buch A, Rodenberg CA, Wekselman K, Casson P. Testosterone patch for low sexual desire in surgically menopausal women: a randomized trial. Obstet Gynecol. 2005; 105(5 Pt 1):944-52. Comment in: Obstet Gynecol. 2005;105(5 Pt 1):938-40
7. European Public Assessment Report: Scientific discussion for Intrinsa. EMEA, London.12/09/07. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/intrinsa/063406en6.pdf>. Accedido el 9/1/08
8. FDA Intrinsa Advisory Committee Background Document Overview December 2, 2004. Disponible en: http://www.fda.gov/OHRMS/DOCKETS/ac/04/briefing/2004-4082B1_02_A-FDA-Intrinsa-Overview.htm. Accedido el 09/01/08
9. Moynihan R. The making of a disease: female sexual dysfunction. BMJ. 2003;326:45-7

10. Guzik DS. Can postmenopausal women match up their sex lives with testosterone? *Obstet Gynecol.* 2005 May;105(5 Pt 1):938-40

Otras evaluaciones realizadas por organismos independientes:

Prescrivere News-Nuove entità terapeutiche. Testosterone. *Dialogo sui farmaci* 2007 N°5

Testosterone Transdermal Patch (Intrinsa) for female hypoactive sexual desire disorder. Issue n°07/03ª. UKMi. Disponible en: www.nelm.nhs.uk/Documents/TestosteroneNMP0407.pdf?id=578766. Accedido el 09/01/08

Testostérone en patch. Pas pour stimuler le désir sexuel féminin! *La revue prescrire.* 2007;27 (284):409-1

Testosterone patch (Intrinsa) for the treatment of female hypoactive sexual disorder. MTRAC October 2007. Disponible en: <http://www.keele.ac.uk/schools/pharm/MTRAC/ProductInfo/verdicts/T/Testosterone%20patch.pdf>. Accedido el 09/01/08

Testosterone 300 microgram/24 hours transdermal patch (Intrinsa®). Scottish Medicines Consortium. 2007; No. (398/07). Disponible en: [http://www.scottishmedicines.org.uk/smc/files/testosterone%20300%20microgram24hours%20transdermal%20patch\(Intrinsa\)%20Final%20August%202007amended%20for%20website.pdf](http://www.scottishmedicines.org.uk/smc/files/testosterone%20300%20microgram24hours%20transdermal%20patch(Intrinsa)%20Final%20August%202007amended%20for%20website.pdf). Accedido el 09/01/08

La evaluación de novedades terapéuticas en el momento de su comercialización se apoya en información cuya validez puede verse limitada con el paso del tiempo, por lo que debe ser empleada con precaución.

Esta evaluación ha sido realizada de acuerdo con el Procedimiento Normalizado de Trabajo de los Comités de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Andalucía, Aragón, Cataluña, Euskadi y Navarra.

Queda totalmente prohibido el uso de este documento con fines promocionales.

COMITÉ DE REDACCIÓN

- Iñigo Aizpurua Imaz. Farmacéutico de CEVIME. Departamento de Sanidad.
- Susana Fernández Gallastegui. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Uribe. Osakidetza.
- Julia Fernández Uribe. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Bilbao. Osakidetza.
- Juan José García Albás. Farmacéutico de Farmacia Hospitalaria; Hospital de Txagorritxu. Osakidetza.
- Josu Ibarra Amarica. Médico de Atención Primaria; Comarca Araba. Osakidetza.
- Nekane Jaio Atela. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Interior. Osakidetza.
- Itxasne Lekue Alkorta. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Ezkerraldea-Enkarterri. Osakidetza.
- Eulali Mariñelarena Mañeru. Médica de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Este. Osakidetza.
- Carmela Mozo Avellaned. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Este. Osakidetza.
- Justo Mugica Campos. Médico de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Oeste. Osakidetza.
- Margarita Odriozola Altuna. Médica de Atención Primaria; Comarca Interior. Osakidetza.
- Isabel Porras Arregui. Farmacéutica de CEVIME. Departamento de Sanidad.
- María Teresa Santamarta Lozano. Farmacéutica de BIOEF. Fundación Vasca de Innovación e Investigación Sanitarias.
- Luisa Ugedo Urruela. Farmacóloga; Facultad de Medicina y Odontología. Universidad del País Vasco.
- Elena Valverde Bilbao. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Oeste. Osakidetza.

INFORME TESTOSTERONA PARCHES: TABLA RESUMEN ENSAYOS CLÍNICOS

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (Criterios de inclusión/exclusión)	Pauta de tratamiento	Variables de medida (end-point)	Resultados (tamaño del efecto/ valores p/ intervalos de confianza)	Comentarios	Calidad estudio (escala Jadad)
<p>Simon J. J Clin Endocrinol Metab. 2005; 90:5226-5233</p> <p>Estudio INTIMATE SM 1 (Ref 5)</p> <p>Financiado por Procter& Gamble Pharmaceuticals</p>	<p>aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, frente placebo</p> <p><u>Objetivo:</u> Evaluar eficacia y seguridad de 300 mcg /día de testosterona en parche para el tto del deseo sexual hipoactivo en mujeres con menopausia inducida quirúrgicamente y con tto concomitante con estrógenos orales o transdérmicos</p>	<p>Criterios de inclusión: menopausia quirúrgica (salpingo-ooforectomía bilateral e histerectomía) por lo menos desde hace 6 meses, tto estrogénico (oral o transdérmico) por lo menos durante 3 meses previos, relación monógama estable y preocupada por la pérdida de deseo sexual</p> <p>562 mujeres (20 a 70 años), edad media 49 años.</p> <p>Criterios de exclusión: otros factores que afecten a la función sexual como la dispareunia, enfermedad psiquiátrica, consumo de fármacos que afectan la función sexual, diabetes, enfermedad cerebrovascular, cáncer de mama o estrógeno-dependiente. Aproximadamente 75% con estrógenos orales y 25% con transdérmicos</p> <p>Valores basales:</p> <p>ESS (valor absoluto): en torno a 2,8 en 4 semanas</p> <p>PFSE: 20 puntos</p> <p>EMP: 63 puntos:</p>	<p>parche transdérmico de testosterona 300mcg/día (n=283)</p> <p>frente</p> <p>parche transdérmico de placebo (n=279)</p> <p>pauta: 2 parches/semana</p> <p>duración: 24 semanas</p>	<p>Variable primaria: incremento medio desde inicio hasta la semana 24 en la frecuencia de episodios sexuales satisfactorios (ESS) en las últimas 4 semanas</p> <p>Variables secundarias: Cambios en niveles de Perfil de Función Sexual Femenina (PFSE) y Escala de Malestar personal (EMP)</p> <p><u>ESS:</u> Registro semanal de nº de episodios, nº de orgasmos y nº de episodios sexuales satisfactorios durante las últimas 4 semanas.</p> <p><u>PFSE:</u> Cuestionario que mide 7 dominios de función sexual (deseo, placer, excitación, receptividad, autoimagen sexual, orgasmos y preocupación por aspectos sexuales. (Escala 0 a 100)</p> <p><u>EMP:</u> Cuestionario que evalúa el nivel de malestar asociado a la disminución de interés por el sexo. (Escala de 0 a100)</p> <p>Estas escalas se miden cada 4 semanas.</p> <p>Seguridad. Frecuencia y nº de efectos adversos</p>	<p>Análisis ITT</p> <p>Variable primaria: ESS/ 4 semanas</p> <p>Testosterona (media [EE]): 2,10 ± 0,25</p> <p>Placebo (media [EE]): 0,98 ± 0,19</p> <p>Diferencia: 1,11 (IC 95%: 0,5 – 1,73; p= 0,0003)</p> <p>Variables secundarias:</p> <p>PFSE</p> <p>Testosterona (media [EE]): 11,06 ± 1,07</p> <p>Placebo (media [EE]): 5,94 ± 1,02</p> <p>Diferencia: 5,12 (IC 95%: 2,20 – 8,04)</p> <p>EMP</p> <p>Testosterona (media [EE]): -22,77 ± 1,70</p> <p>Placebo(media [EE]): -15,07 ± 1,49</p> <p>Diferencia: -7,70 (IC 95%: -12,14 – -3,26; p= 0,0006)</p> <p>Seguridad: Similares porcentajes de pacientes con efectos adversos (78%) y efectos adversos graves: (2,5%).</p> <p>No se ven diferencias en los efectos adversos androgénicos</p> <p>Pérdidas: 20%</p>	<p>Comentarios similares a Intimate SM 2.</p> <p>EMEA:</p> <p>Pequeño tamaño del efecto (1 relación satisfactoria más en 4 semanas, PFSE y EMP: aumentos de 6-7 puntos en escalas de 100 puntos) y, por lo tanto, relevancia clínica cuestionable.</p> <p>46% de respondedoras con testosterona y 35% con placebo en los 2 estudios pivotaes (se define respondedora, a partir del estudio de relevancia clínica, cuando se consigue 1 relación satisfactoria más en 4 semanas)</p> <p>Se observan mayores diferencias en las pacientes en tto. con estrógenos en parche</p>	<p>Aleatorización: 1</p> <p>Ciego:1+1</p> <p>Pérdidas:1</p> <p>Total: ptos: 4</p>

INFORME TESTOSTERONA PARCHES: TABLA RESUMEN ENSAYOS CLÍNICOS

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (Criterios de inclusión/exclusión)	Pauta de tratamiento	Variables de medida (end-point)	Resultados (tamaño del efecto/ valores p/ intervalos de confianza)	Comentarios	Calidad estudio (escala Jadad)
Buster JE. Obstet Gynecol. 2005. 105(5 Pt 1):944-52 Estudio INTIMATE SM 2 (Ref 6) Financiado por Procter & Gamble Pharmaceuticals		<p>Criterios de inclusión Menopausia quirúrgica (salpingo-ooforectomía bilateral e histerectomía) por lo menos desde hace 6 meses, tto estrogénico (oral o transdérmico) por lo menos durante 3 meses previos, relación monógama estable de al menos 1 año y preocupada por una pérdida significativa de deseo y actividad sexual</p> <p>533 mujeres (20 a 70 años), edad media 49 años.</p> <p>Valores basales (EMEA): ESS: Testosterona: 3,04 y placebo: 3,19</p> <p>Criterios de exclusión: Dispareunia, tto androgénico en los últimos 3-7 meses, trastorno psicológico, toma de fármacos que afectan función sexual, diabetes, enfermedad cerebrovascular, cáncer de mama o estrógeno-dependiente, problemas dermatológicos graves, historial de trauma sexual, dependencia a alcohol o a fármacos.</p> <p>Aproximadamente 80% con estrógenos orales y 20% con transdérmicos</p>	<p>parche transdérmico de testosterona 300mcg/día (n=267)</p> <p>frente</p> <p>parche transdérmico de placebo (n=266)</p> <p>pauta: 2 parches/semana</p> <p>duración: 24 semanas</p>		<p>Análisis ITT</p> <p>Variable primaria: ESS/ 4 semanas</p> <p>Testosterona (media [EE]): 1,56. (de 3,04 a 4.60; datos según EMEA)</p> <p>Placebo (media [EE]): 0,73. (de 3,19 a 3,92; datos según EMEA)</p> <p>Diferencia : 0,83 (IC 95%: 0,07-1,58)</p> <p>Variables secundarias:</p> <p><u>PFSE</u></p> <p>Testosterona: 10,57</p> <p>Placebo: 4,29</p> <p>P< 0,001</p> <p><u>EMP</u></p> <p>Testosterona: -22,72</p> <p>Placebo: -16,05</p> <p>p= 0,009</p> <p>Seguridad: Similares porcentajes de pacientes con efectos adversos: 74%, efectos adversos graves: 2% y abandonos por efectos adversos graves: 8.3%.</p> <p>Los más frecuentes: reacción en lugar de aplicación: 28,9% placebo y 29,7% testosterona, infección respiratoria alta: 19,9% placebo y 21,4% testosterona, vello facial: 5,3% placebo y 9,0% testosterona</p>	<p>Eficacia: clínicamente significativo?: (incremento de un episodio sexual satisfactorio adicional cada 2,5 semanas con testosterona y 1 episodio adicional cada 5,5 semanas con placebo)</p> <p>Calculan el tamaño de muestra suponiendo que se van a encontrar una diferencia entre grupos de 0,34 veces/semana, esto es, 1,4 veces en 4 semanas. La diferencia observada no resulta estadísticamente significativa con el método ANCOVA: 0,65 (-0,08 a 1,39) pero si con el test de Wilcoxon rank-sum test: 0,83 (0,07 a 1,58). En la publicación solo aparece esta última prueba estadística. En la EMEA los dos.</p> <p>Variables de eficacia desarrolladas y validadas por la compañía</p> <p>No se evalúa seguridad a largo plazo: efectos a nivel cardiovascular, endometrio, mama?</p> <p>53,4% de las mujeres en el grupo placebo y 39,9% en el grupo testosterona son mayores de 50 años, el uso de estrógenos en este grupo sería más controvertido.</p> <p>Estratifican pacientes por</p>	<p>Aleatorización: 1+1</p> <p>Ciego: 1+1</p> <p>Pérdidas: 1</p> <p>Total: ptos: 5</p>

INFORME TESTOSTERONA PARCHES: TABLA RESUMEN ENSAYOS CLÍNICOS

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (Criterios de inclusión/exclusión)	Pauta de tratamiento	Variables de medida (end-point)	Resultados (tamaño del efecto/ valores p/ intervalos de confianza)	Comentarios	Calidad estudio (escala Jadad)
					Efectos adversos androgénicos: 11,3% placebo y 19,5% testosterona pérdidas: 22%	vía de administración de estrógeno pero no dan resultados en el estudio. Según EMEA se observó mayor eficacia en parches de estrógeno transdérmicos comparado con pacientes con estrógenos orales.	
Davis SR Menopause 2006. 13(3):387-396 (Ref 7) Financiado por Procter& Gamble Pharmaceutical s	Estudio no procedente: Calculan que necesitan 80 participantes en cada grupo para una potencia del 90% para detectar diferencias en la variable principal. Debido al lento reclutamiento realizan el estudio con 37 y 40 participantes en cada grupo. Además tiene un abandono del 21%.						

ITT: Análisis intención de tratar