

- Nivel I: Ensayo propiamente randomizado y controlado.
- Nivel II-1: Bien diseñado, y controlado pero sin randomización.
- Nivel II-2: Estudio de corte analítico de cohorte o casos-contróles, preferiblemente realizado por más de un centro o grupo de investigación.
- Nivel II-3: Series múltiples con o sin intervención (p. ej., estudios *cross sectional* e investigaciones sin controles); experimentos no controlados con resultados dramáticos también se incluyen en este tipo de evidencia.
- Nivel III: Opiniones de autoridades respetables, basadas en experiencia clínica, estudios descriptivos y reporte de casos. Reporte del comité experto.

La evidencia de los datos de ensayos para la aprobación de la FDA de flibanserina se consideró baja en el metaanálisis

JASPERS L, FEYS F, BRAMER WM, FRANCO OH, LEUSINK P, LAAN ET.

Efficacy and safety of flibanserin for the treatment of hypoactive sexual desire disorder in women: a systematic review and meta-analysis [published online ahead of print February 29, 2016]. JAMA Intern Med.

Resumen. La Administración de Alimentos y Fármacos de Estados Unidos (FDA) aprobó la flibanserina en agosto de 2015, como tratamiento para el trastorno del deseo sexual hipoactivo (DSH) en las mujeres premenopáusicas. Los investigadores realizaron una revisión sistemática y metaanálisis para evaluar las pruebas utilizadas para evaluar los efectos beneficiosos y perjudiciales de la flibanserina. Las investigaciones elegibles seleccionadas fueron estudios aleatorizados, y ensayos clínicos con flibanserina en mujeres premenopáusicas y posmenopáusicas. Se incluyeron cinco estudios publicados y tres estudios no publicados que incluyeron 5.914 mujeres.

La calidad de las pruebas fue clasificada de acuerdo con las recomendaciones de los Grados de Recomendación, Evaluación, Desarrollo y Grupo de Trabajo de Evaluación. Los resultados primarios de eficacia incluyeron el número de eventos satisfactorios sexuales (ESS), el deseo sexual diario y el índice de deseo de función sexual femenina (FSF). Los resultados de seguridad incluyen cuatro eventos comunes adversos (EA): mareos, somnolencia, náuseas y fatiga. Las diferencias agrupadas de medias para el cambio desde la

línea base SSE fueron 0,49 (95% intervalo de confianza [IC]: 0,32 a 0,67) entre 100 mg placebo flibanserina; 1,63 (IC 95%, 0,45-2,82) para diario de deseo sexual; y 0,27 (IC 95%, 0,17-0,38) para deseo FSF. El RR para el mareo fue 4,00 (IC del 95%, 2,56-6,27) en la flibanserina versus placebo; 3,97 (IC del 95%, 03/01 a 05/24) para la somnolencia; 2,35 (IC 95%, 1,85-2,98) para las náuseas; y 1,64 (IC del 95%, 1,27 a 2,13) para la fatiga. La impresión media global de las mujeres en las puntuaciones de mejoría indica una mejora mínima o ningún cambio.

En general, los investigadores calificaron la calidad de las pruebas utilizadas para la aprobación de la flibanserina como muy baja para los resultados de eficacia y seguridad.

Comentario

La flibanserina es el primer medicamento aprobado por la FDA para las mujeres premenopáusicas con trastorno del deseo sexual hipoactivo, adquirido, generalizado (DSH).¹ El DSH afecta a casi el 6% y el 10% de las mujeres, tiene una base biológica, y afecta negativamente la calidad de vida y las relaciones de la mujer.

La flibanserina se aprobó con base en una revisión exhaustiva de los datos de tres ensayos

aleatorios grandes, doble ciego, controlados con placebo, así como un estudio adicional, un ensayo de alcohol y un estudio de conducción.²⁻

⁵ Los tres ensayos fundamentales demostraron una diferencia estadísticamente significativa de mejoría en ESSs, la mejora en el deseo, y una disminución de la angustia asociada con un deseo bajo.³⁻⁵ Aunque la flibanserina no está aprobada para las mujeres posmenopáusicas, un ensayo aleatorizado, controlado, demostró similar seguridad y eficacia.⁶

En su metaanálisis, Jaspers y colegas se oponen a la aprobación de la flibanserina y animan a los médicos a no prescribir la misma, pues han llegado a la conclusión de que los «beneficios modestos del medicamento no superan los daños». No obstante, sus argumentos son inexactos en su relación con los beneficios, EAs, y el significado clínico de flibanserina.

El metaanálisis incluye datos de estudios publicados y no publicados; se encontraron estudios que utilizaron dosis que son ineficaces y estudios con programas de dosificación conocidos que aumentan los EAs. La inclusión de esos estudios adicionales sesga los datos frente a la flibanserina, lo cual afecta negativamente a la eficacia informada y amplía la de los EAs. Este metaanálisis muestra que las mujeres que reciben tratamiento con flibanserina tienen un aumento medio de 0,5 ESSs por mes (a partir de una línea de base de 2,5 eventos por mes), en comparación con un aumento medio de un ESS adicional reportado en los tres ensayos fundamentales, con una diferencia estadística que es clínicamente significativa para las mujeres. El incremento medio de ESSs reportado por Jaspers y asociados es engañoso, ya que incluye los no respondedores y los datos de los ensayos con dosis más bajas de la flibanserina que, se sabe, no serán efectivas.

De hecho, los ensayos fundamentales demostraron que aproximadamente el 40% a 50% de las mujeres responden a la flibanserina en forma similar a la tasa de respuesta de numerosos antidepresivos. En particular, las encuestadas, si se mira exclusivamente, tuvieron, en promedio, de 2,5 a 4 ESSs adicionales por mes en comparación con el placebo; más significativamente, el 25% de las encuestadas tenía más de 4 ESSs adicionales al mes.

También es importante registrar el incremento medio de un ESS por mes en perspectiva. Las mujeres que participaron en los ensayos lo hicieron en su mayor parte en el de larga data, las relaciones comprometidas, con altas tasas de ESS al inicio del estudio, y se les anima a tener al menos un ESS adicional por mes. Por lo tanto, es sustancial un aumento medio reportado de un ESS en las mujeres tratadas con flibanserina en los ensayos fundamentales. El perfil de EA que se informó en el metaanálisis también debe tomarse en su contexto. La flibanserina es un medicamento activo sobre el sistema nervioso central (SNC), y el perfil de EA ??debe ser visto a través del lente de otros medicamentos similares aprobados por la FDA. Los datos de los ensayos fundamentales con la dosis al acostarse demostraron que aproximadamente el 11% de las mujeres tratadas experimentaron mareos y somnolencia comparadas con el 2% al 3% del grupo de control.⁷ Estos eventos adversos reportados son similares, y de hecho menos graves, en relación con la EAs y las interacciones entre medicamentos, incluyendo antidepresivos recetados comúnmente, como el bupropión.

El metaanálisis también informa tasas más altas de eventos adversos, pero esto es engañoso, ya que incluye ensayos con una dosis diaria que se sabe que aumenta los EAs. Incluso los autores concluyen correctamente que los eventos adversos en los ensayos son leves, lo cual «se refleja positivamente en la seguridad de la flibanserina».

Los autores argumentan que un medicamento con cualquier EAs es inadecuado para una condición que no amenaza la vida, y sin embargo, para otras condiciones, este es un lugar común. Todos los medicamentos tienen EAs, y una discusión de riesgo-beneficio con los pacientes es necesaria, como con todos los medicamentos.

Además, hay que recordar que antes de la aprobación de flibanserina por la FDA solo había opciones de tratamiento no regulado, no aprobado, con beneficios no probados y riesgos de incertidumbre para las mujeres con DSH. Ahora, con un producto aprobado por la FDA, los proveedores y las mujeres pueden estar seguros acerca de la dosis y la pureza de la

medicación y están completamente informados acerca de las posibles reacciones adversas e interacciones medicamentosas, documentadas en un prospecto. Para muchos clínicos, esto hace que la flibanserina sea una opción preferida, incluso con los acontecimientos adversos conocidos.

La flibanserina no es apropiada o indicada para todas las mujeres con DSH. Se ha establecido EAs, pero las mujeres sopesarán el beneficio potencial y el riesgo con sus médicos, a través de la toma de decisiones compartida, y al tomar, entonces, una decisión informada de tratamiento.

Lisa Larkin, MD, FACP,
NCMP, IF
Director, UC Health Women's
Center
Associate Professor and Division
Director of Midlife Women's
Health and Primary Care University of Cincinnati
College
of Medicine
Department of OB/GYN
Cincinnati, Ohio

Sharon J. Parish, MD, NCMP, IF
Professor of Medicine
in Clinical Psychiatry
Professor of Clinical Medicine
Weill Cornell Medical School
Director of Medical Services
NY Presbyterian Hospital
Westchester Division
New York, New York

Conflicto de intereses:

Dr. Parish reports Consultant/Advisory Board for Emotional Brain, Bayer, and Pfizer. Dr. Larkin reports Consultant/Advisory Board for Valeant and Advisory Board for the 2016 meeting of the International Society for the Study of Women's Sexual Health

Referencias

1. Joffe HV, Chang C, Sewell C, et al. FDA approval of flibanserina—treating hypoactive sexual desire disorder. *N Engl J Med.* 2016; 374(2): 101-104.
2. FDA Briefing Document. Joint Meeting of the Bone, Reproductive and Urologic Drugs Advisory Committee (BRUDAC) and the Drug Safety and Risk Management (DSaRM) Advisory Committee. NDA 022526: Flibanserina. June 4, 2015. Table 11. [www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommitteesmeetingMaterials/Drugs/DrugSafetyandRiskManagementAdvisoryCommittee/UCM449088.pdf](http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/AdvisoryCommitteesmeetingMaterials/Drugs/DrugSafetyandRiskManagementAdvisoryCommittee/UCM449088.pdf). Accessed March 24, 2016.
3. DeRogatis LR, Komer L, Katz M, et al.; VIOLET Trial Investigators. Treatment of hypoactive sexual desire disorder in premenopausal women: efficacy of flibanserina in the VIOLET study. *J Sex Med.* 2012; 9(4): 1074-1085.
4. Thorp J, Simon J, Dattani D, et al.; DAISY trial investigators. Treatment of hypoactive sexual desire disorder in premenopausal women: efficacy of flibanserina in the DAISY study. *J Sex Med.* 2012; 9(3): 793-804.
5. Katz M, DeRogatis LR, Ackerman R, et al.; BEGONIA trial investigators. Efficacy of flibanserina in women with hypoactive sexual desire disorder: results from the BEGONIA trial. *J Sex Med.* 2013; 10(7): 1807-1815.
6. Simon JA, Kingsberg SA, Shumel B, Hanes V, Garcia M Jr, Sand M. Efficacy and safety of flibanserina in postmenopausal women with hypoactive sexual desire results of the SNOWDROP trial. *Menopause.* 2014; 21(6): 633-640.
7. Gao Z, Yang D, Yu L, Cui Y. Efficacy and safety of flibanserina in women with hypoactive sexual desire disorder: A systematic review and meta-analysis. *J Sex Med.* 2015; 12(11): 2095-2104.