Клиническое исследование терапевтической гормональной внутриматочной системы «Мирена».

# КЛИНИЧЕСКИЙ ОБЗОР ВМС (внутриматочной спирали ) «Мирена»

Тип заявки Номер заявки Приоритет или стандарт

Дата отправки Дата получения PDUFA Дата цели Отдел/Офис

Имя рецензента Дата завершения обзора

Установленное название

Торговое наименование Терапевтический класс

Заявитель

ФормулировкаРежим дозирования

Индикация

Соглашение о неразглашении

21-225 (SE1- Представление заявителя 027) Приоритет

31 марта 2009 г.

1 апреля 2009 г.

1 октября 2023 г.

Отдел репродуктивной и урологической продукции (DRUP) / Управление оценки лекарств III (ODE III)

Джеральд Уиллетт, доктор медицины, 16 сентября 2009 г.

Левоноргестрел-высвобождающая внутриматочная система (ЛНГ ВМС)

Мирена®

Прогестин содержащая внутриматочная спираль Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc.

Внутриматочная спираль

Введение в полость матки (5-летняя контрацептивная эффективность)

Лечение обильных менструальных кровотечений у женщин, решивших использовать внутриматочную контрацепцию в качестве метода контрацепции.

Женщины детородного возраста

**Оглавление**

1. [РЕКОМЕНДАЦИИ/ОЦЕНКА ВЫГОД РИСКА Спирали Мирена 10](#_bookmark0)
   1. [Рекомендации по нормативным мерам 10](#_bookmark0)
   2. [Оценка риска и выгоды 10](#_bookmark0)
   3. [Рекомендации по постмаркетинговой оценке рисков и стратегиям их смягчения. 13](#_bookmark1)
   4. [Рекомендации по требованиям и обязательствам послепродажного обслуживания Мирена 13](#_bookmark1)
2. [ВВЕДЕНИЕ И НОРМАТИВНАЯ ИНФОРМАЦИЯ 14](#_bookmark2)
   1. [Информация о спирали Мирена 14](#_bookmark2)
   2. [Доступные в настоящее время методы лечения спиралью Мирена 15](#_bookmark3)
   3. [Доступность предлагаемого активного ингредиента в России Левоноргестрела16](#_bookmark4)
   4. [Важные вопросы безопасности использования Мирены с лекарствами 16](#_bookmark4)
   5. [Краткое изложение регуляторной деятельности ВМС Мирена 16](#_bookmark4)
   6. [Другая важная справочная информация о спирали Мирена 18](#_bookmark5)
3. [ЭТИКА И НАДЛЕЖАЩАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА 19](#_bookmark6)
   1. [Качество и честность подачи 19](#_bookmark6)
   2. [Соблюдение надлежащей клинической практики 19](#_bookmark6)
   3. [Раскрытие финансовой информации о исследовании ВМС «Мирена» 19](#_bookmark6)
4. ВАЖНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ/БЕЗОПАСНОСТИ, СВЯЗАННЫЕ С ДРУГИМИ ОБЗОРАМИ[ДИСЦИПЛИНЫ 20](#_bookmark7)
   1. [Химическое производство и контроль внутриматочной системы Мирена 20](#_bookmark7)
   2. [Клиническая микробиология 20](#_bookmark7)
   3. [Доклиническая фармакология/токсикология 20](#_bookmark7)
   4. [Клиническая фармакология «Мирена» 20](#_bookmark7)
5. [ИСТОЧНИКИ КЛИНИЧЕСКИХ ДАННЫХ 21](#_TOC_250018)
   1. [Таблицы исследований/клинических испытаний спирали Мирена 21](#_TOC_250017)
   2. [Обзор стратегии 31](#_TOC_250016)
   3. [Обсуждение отдельных исследований/клинических испытаний ВМС Мирена 1](#_TOC_250015)
      1. [Основное исследование 309849 (отчет A38313) 31](#_TOC_250014)
      2. Исследование 92549 (отчеты A02916 и B088) 63
      3. Исследование 94548 (Отчет A00630) 67
      4. Исследование 93547 (Отчет A14096) 70
      5. Исследование 302760 (Отчет A36340) 73
      6. Исследование 303003 (Отчет A00696) 75
      7. Исследование 93503 (Отчет BC71) 77
      8. Исследование 90528 (Отчет B086) 79
      9. Исследование 92501 (Отчет AY01) 80
      10. [Исследование 91539 (Отчет AW82) 81](#_bookmark17)
6. [ОБЗОР ЭФФЕКТИВНОСТИ 81](#_bookmark17)

[Резюме эффективности гормональной спирали Мирена 81](#_bookmark17)

* 1. [Показания (лечение обильных менструальных кровотечений) 81](#_bookmark17)
     1. [Методы 81](#_bookmark17)
     2. [Демография 86](#_TOC_250013)
     3. [Тема 87](#_TOC_250012)
     4. [Анализ первичной конечной точки(й) 87](#_TOC_250011)
     5. [Анализ вторичных конечных точек 90](#_TOC_250010)
     6. [Другие конечные точки 92](#_TOC_250009)
     7. [Субпопуляции 92](#_TOC_250008)
     8. [Анализ клинической информации, имеющей отношение к рекомендациям по дозированию 93](#_bookmark18)
     9. [Обсуждение устойчивости эффектов эффективности и/или переносимости 93](#_bookmark18)
     10. [Дополнительные вопросы/анализы эффективности Мирена 93](#_bookmark18)

1. [ОБЗОР БЕЗОПАСНОСТИ 93](#_bookmark18)

[Информация по безопасности спирали Мирена 93](#_bookmark18)

* 1. [Методы исследования Мирена ЛНГ 93](#_bookmark18)
     1. [Исследования/клинические испытания, используемые для оценки безопасности 93](#_bookmark18)
     2. [Классификация нежелательных явлений 93](#_bookmark18)
     3. Объединение данных исследований/клинических испытаний для оценки и сравнения [Заболеваемость 94](#_bookmark19)
  2. [Адекватность оценок безопасности 94](#_bookmark19)
     1. Общее воздействие при соответствующих дозах/длительности и демографические характеристики[Целевые группы населения 94](#_bookmark19)
     2. [Исследования реакции на дозу 94](#_bookmark19)
     3. [Специальное тестирование на животных и/или in vitro 94](#_bookmark19)
     4. [Плановые клинические испытания 95](#_TOC_250007)
     5. [Метаболические исследования, клиренс и взаимодействие 95](#_TOC_250006)
     6. [Оценка потенциальных нежелательных явлений для аналогичных препаратов в классе лекарств 95](#_TOC_250005)
  3. [Основные результаты по безопасности ВМС «Мирена» 95](#_TOC_250004)
     1. [Летальные исходы 95](#_TOC_250003)
     2. [Нефатальные серьезные нежелательные явления 95](#_TOC_250002)
     3. [Прекращение приема из-за побочных эффектов 96](#_bookmark20)
     4. [Значительные нежелательные явления 98](#_bookmark21)
     5. [Основные проблемы безопасности, связанные с отправкой 98](#_bookmark21)
  4. [Подтверждающие результаты по безопасности использования Мирена 98](#_bookmark21)
     1. [Распространенные нежелательные явления 98](#_bookmark21)
     2. [Лабораторные результаты 98](#_bookmark21)
     3. [Жизненно важные признаки 99](#_bookmark22)
     4. [Электрокардиограммы (ЭКГ) 99](#_bookmark22)
     5. [Специальные исследования безопасности/клинические испытания 99](#_bookmark22)
     6. [Иммуногенность 99](#_bookmark22)
  5. [Другие исследования безопасности 99](#_bookmark22)
     1. [Зависимость от дозы нежелательных явлений 99](#_bookmark22)
     2. [Временная зависимость нежелательных явлений 99](#_bookmark22)
     3. [Нарко-демографические взаимодействия 99](#_bookmark22)
     4. [Взаимодействие лекарств и заболеваний 99](#_bookmark22)
     5. [Лекарственное взаимодействие спирали Мирена и других 99](#_bookmark22)
  6. [Дополнительные оценки безопасности 100](#_bookmark23)
     1. [Канцерогенность для человека при использовании Мирена 100](#_bookmark23)
     2. [Данные о репродукции человека и беременности при ВМС Мирена 100](#_bookmark23)
     3. [Педиатрия и оценка влияния на рост 100](#_bookmark23)
     4. [Передозировка, потенциал злоупотребления наркотиками, синдром отмены и рецидив 100](#_bookmark23)
  7. [Безопасность 100](#_bookmark23)

1. [ОПЫТ ПОЧТОВОГО РЫНКА 104](#_bookmark24)
2. [ПРИЛОЖЕНИЯ 106](#_TOC_250001)
   1. [Обзор литературы/ссылки при исследовании ВМС Мирена ЛНГ 106](#_TOC_250000)
   2. [Рекомендации по маркировке спирали 118](#_bookmark25)
      1. [Основные моменты 118](#_bookmark25)
      2. [Содержание 119](#_bookmark26)
      3. [Показания и использование спирали Мирена (внутриматочной системы) 119](#_bookmark26)
      4. [Дозировка и администрирование 119](#_bookmark26)
      5. [Лекарственные формы и сильные стороны 119](#_bookmark26)
      6. [Противопоказания при установке спирали Мирена 119](#_bookmark26)
      7. [Предупреждения и меры предосторожности 119](#_bookmark26)
      8. [Использование в определенных группах населения 120](#_bookmark27)
      9. [Описание 120](#_bookmark27)
      10. [Клиническая фармакология 120](#_bookmark27)
      11. [Доклиническая токсикология 120](#_bookmark27)
      12. [Клинические исследования ВМС «Мирена» 120](#_bookmark27)
      13. [Способ поставки/хранение и обращение препарата Мирена 121](#_bookmark28)
      14. [Информация для консультирования пациентов 121](#_bookmark28)
   3. [Заседание Консультативного комитета по спирали Мирена 121](#_bookmark28)

**Таблица исследований ВМС «Мирена» (внутриматочной спирали)**

Таблица 1. Основное исследование 309849 (отчет A38313) 21

[Таблица 2: Поддерживающее исследование 92549 (отчет B088) 22](#_bookmark8)

[Таблица 3. Поддерживающее исследование 92549, фаза продления (отчет A02916) 23](#_bookmark9)

Таблица 4: Поддерживающее исследование 94548 (отчет A00630) 24

[Таблица 5: Поддерживающее исследование 93547 (отчет A14096) 25](#_bookmark10)

[Таблица 6: Поддерживающее исследование 302760 (отчет A36340) 26](#_bookmark11)

[Таблица 7: Поддерживающее исследование 303003 (отчет A00696) 27](#_bookmark12)

[Таблица 8: Поддерживающее исследование 93503 (отчет BC71) 28](#_bookmark13)

Таблица 9: Поддерживающее исследование 90528 (отчет B086) 29

[Таблица 10: Сводная таблица исследования 92501 (Отчет AY01) 30](#_bookmark14)

Таблица 11: Сводная таблица исследования 91539 (отчет AW82) 31

Таблица 12. Исследование 309849 – исследовательские центры в США с рандомизированными субъектами 33

Таблица 13. Исследование 309849 – исследовательские центры за пределами России с рандомизированными субъектами 34

Таблица 14: Процедуры исследования (исследование 309849) 42

Таблица 15: Исследование 309849 – Общий характер субъектов 49

Таблица 16: Исследование 309849 – Завершение субъектов по циклам и группам лечения 50

Таблица 17: Исследование 309849 – Демография и исходные характеристики 51

Таблица 18: Исследование 309849 – Гинекологический/акушерский анамнез 51

Таблица 19. Исследование 309849 – История контрацепции в течение предыдущих 30 дней 52

Таблица 20. Исследование 309849 – Описательная статистика менструального анамнеза по группам лечения (полный набор анализа) 53

Таблица 21. Исследование 309849 – Сводная информация о средней менструальной кровопотере с течением времени (полный набор анализов) 55

Таблица 22. Исследование 309849 – Абсолютное изменение средней менструальной кровопотери по сравнению с исходным уровнем (полный набор анализов) 55

Таблица 23: Исследование 309849 – Доля субъектов с успешным лечением (полный набор анализа) 56

Таблица 24. Исследование 309849 – Общие критерии успеха исследования (полный набор анализа) 57

Таблица 25. Исследование 309849 – Вторичные конечные точки 58

Таблица 26. Исследование 309849 – Обзор количества (%) субъектов с нежелательными явлениями, возникшими во время лечения (набор анализа безопасности) 59

Таблица 27. Исследование 309849 – Количество (%) субъектов с частыми (≥2%) нежелательными явлениями, возникшими во время лечения, по предпочтительному сроку и убыванию частоты возникновения в группе лечения ЛНГ ВМС (набор анализа безопасности) 60

Таблица 28. Исследование 309849: Субъекты, прекратившие прием исследуемого препарата из-за нежелательного явления 62

Таблица 29. Исследование 92549 – Сводная информация о средней менструальной кровопотере с течением времени (полный набор анализов) 63

Таблица 30. Исследование 92549 – Медиана MBL по времени и лечению (полный набор анализов)

[. 64](#_bookmark15)

Таблица 31. Исследование 92549 – Индивидуальные списки MBL (для субъектов с зарегистрированными MBL на исходном уровне и в цикле 3) 66

Таблица 32. Исследование 92549: Прекращение лечения по группам лечения и причинам 67

Таблица 33. Исследование 94548 – Сводная информация о медиане MBL по моментам времени и лечению (FAS и вторичный анализ, исключая субъектов с исходным уровнем MBL < 80 мл) 69

Таблица 34. Исследование 94548: Прекращение лечения по группам лечения и причинам 70

Таблица 35. Исследование 93547 – Медиана MBL (щелочной гематин) по времени и лечению[(Полный набор анализа) 71](#_bookmark16)

Таблица 36. Исследование 93547 – Медиана MBL (по PBAC) по времени и лечению (полный набор анализа) 72

Таблица 37. Исследование 93547: Прекращение лечения в зависимости от лечения, продолжительности исследования и причины

. 73

Таблица 38. Исследование 302760: Показатели PBAC по времени и лечению (полный набор анализов)

. 74

Таблица 39. Исследование 302760: Прекращение лечения по лечению и причине 75

Таблица 40. Исследование 303003: Показатели PBAC по времени и лечению (полный набор анализов)

. 76

Таблица 41. Исследование 303003: Прекращение лечения 77

Таблица 42. Исследование 93503: Показатели PBAC по времени и лечению (полный набор анализов)

. 78

Таблица 43. Исследование 93503: Прекращение лечения по лечению и причине 79

Таблица 44. Исследование 92501: Медиана MBL по моментам времени (FAS) 80

Таблица 45. Сравнение входных критериев в исследованиях СПГ ВМС с использованием методологии щелочного гематина 82

Таблица 46. Сравнение лабораторных методик оценки кровотечения в исследованиях ВМС СПГ с использованием щелочного гематина 83

Таблица 47: Сравнение входных критериев в исследованиях СПГ IUS с использованием PBAC 84

Таблица 48. Сравнение методологии оценки кровотечения в исследованиях ВМС СПГ с использованием PBAC 85

Таблица 49. Сравнение демографических результатов исследований СПГ ВМС с использованием методологии щелочного гематина 86

Таблица 50: Сравнение демографических результатов исследований СПГ ВМС с использованием PBAC 86

Таблица 51. Сравнение результатов распределения (количество субъектов) в исследованиях СПГ ВМС с использованием методологии щелочного гематина 87

Таблица 52. Сравнение результатов распределения (количество субъектов) в исследованиях СПГ-ВМС с использованием PBAC 87

Таблица 53: Сравнение медианы MBL (мл за цикл) для ЛНГ ВМС в исследованиях щелочного гематина 88

Таблица 54: Сравнение медианы MBL (мл за цикл) для препаратов сравнения в исследованиях щелочного гематина 88

Таблица 55. Основные конечные точки эффективности основного исследования 309849 и поддерживающих исследований

. 89

Таблица 56: Обзор вторичных конечных точек в 9 исследованиях «сильных менструальных кровотечений» с ЛНГ(левоноргестрел) ВМС Мирена 90

Таблица 57: Сравнение средних значений гемоглобина (г/дл) по результатам основного и вспомогательного исследований 91

Таблица 58: Сравнение медианных значений ферритина (мкг/л) по результатам основного и вспомогательного исследований 92

[Таблица 59: Количество субъектов, получающих лечение ЛНГ-ВМС Мирена, в динамике (FAS) 94](#_bookmark19)

Таблица 60: СНЯ для пользователей СПГ ВМС в комплексном анализе безопасности (ФАС, N = 332 субъекта) 95

Таблица 61. Субъекты СПГ-ВМС, прекратившие лечение из-за нежелательных явлений (FAS, N

=332 субъекта) 97

Таблица 62. Подтвержденные с медицинской точки зрения, не включенные в список серьезные и несерьезные нежелательные явления 101

Таблица 63. Подтвержденные с медицинской точки зрения, не включенные в список серьезные и несерьезные нежелательные явления 103

Таблица 64: Информация о литературном справочном исследовании (первый автор – Хурскайнен) 106

Таблица 65: Информация о литературном справочном исследовании (первый автор – Сяо) 107

Таблица 66: Информация о литературном справочном исследовании (первый автор – Криплани) 108

Таблица 67: Информация о литературном справочном исследовании (первый автор – Басфилд) 109

Таблица 68: Информация о литературном справочном исследовании (первый автор – Шоу) 110

Таблица 69: Информация о литературном справочном исследовании (первый автор – Язбек) 111

Таблица 70: ​​Информация о литературном справочном исследовании (первый автор – Андерссон) 111

Таблица 71: Информация о литературном справочном исследовании (первый автор – Милсом) 112

Таблица 72: Информация о литературном справочном исследовании (первый автор – Крозиньяни) 112

Таблица 73: Информация о литературном справочном исследовании (первый автор – Soysal) 113

Таблица 74: Информация о литературном справочном исследовании (первый автор – Баррингтон) 113

Таблица 75: Информация о литературном справочном исследовании (первый автор – Раурамо) 114

Таблица 76: Информация о литературном справочном исследовании (первый автор – Гупта) 114

Таблица 77. Сравнение менструальной кровопотери при ВМС Мирена ЛНГ в ссылочных статьях 115

**Таблица**

Рисунок 1: Средняя менструальная кровопотеря по времени и лечению…

Рисунок 2: Доля субъектов с успешным лечением гормональной терапевтической спиралью Мирена

**Список сокращений**

|  |  |
| --- | --- |
| АЕ | Неблагоприятное событие |
| АНКОВА | Ковариационный анализ |
| АЛЬТ | Аланинаминотрансфераза |
| АСТ | Аспартатаминотрансфераза |
| ИМТ | Индекс массы тела |
| КИ | Доверительный интервал |
| КОК | Комбинированный оральный контрацептив |
| ОФД | Форма отчета о случае |
| Дублирование | Дисфункциональные маточные кровотечения |
| советник | Абляция эндометрия |
| ERS | Резекция эндометрия |
| ФАС | Полный набор анализов |
| FDA | Управление по контролю за продуктами и лекарствами |
| ФСГ | Фолликулостимулирующего гормона |
| GCP | Хорошая клиническая практика |
| ГГТ | Гамма-глутамилтрансфераза |
| ХГЧ | Хорионический гонадотропин человека |
| ИСБ | Сильное менструальное кровотечение |
| ИЧН | Международная конференция по гармонизации |
| МЭК | Независимый комитет по этике |
| ИНД | Исследуемый новый препарат |
| ИРБ | Институциональный наблюдательный совет |
| ИСЭ | Интегрированное резюме эффективности |
| МКС | Комплексное резюме по безопасности |
| ВМС | Внутриматочная спираль |
| ВМС | Внутриматочная система |
| СПГ | Левоноргестрел |
| СПГ ИУС | Левоноргестрел-высвобождающая внутриматочная система |
| LOCF | Последнее наблюдение перенесено |
| НПВП | Нестероидный противовоспалительный препарат |
| МБЛ | Менструальная кровопотеря |
| МедДРА | Медицинский словарь по вопросам регулирования лекарственных средств |
| МИД | Мефенаминовая кислота |
| МПА | Медроксипрогестерона ацетат |
| СЕТЬ | Норэтистерон |
| НЕТА/ЭЭ | Норэтиндрона ацетат/этинилэстрадиол |
| ОК | Оральный контрацептив |
| PBAC | Наглядная таблица оценки кровопотери |
| ППС | Набор для анализа по протоколу |
| ПОСР | Отчет о периодическом обновлении безопасности |
| САЭ | Серьезное нежелательное явление |
| СОЦ | Класс системного органа |
| TCRE | Трансцервикальная резекция эндометрия |
| ТМФЛ | Общая потеря менструальной жидкости |
| Техас | Транексамовая кислота |
| ТТГ | Тиреотропный гормон |
| ВОЗ | Всемирная организация здравоохранения |

# Рекомендации/Оценка рисков и выгод использования ВМС Мирены®

### Рекомендации по нормативным мерам

Рекомендуется утвердить предлагаемое заявителем вторичное показание для применения Мирены® (ЛНГ ВМС) – лечение обильных менструальных кровотечений у женщин, которые решили использовать внутриматочную контрацепцию в качестве метода контрацепции.

### Оценка риска и выгоды

Оценка риска и пользы благоприятна для этого вторичного показания (обильное менструальное кровотечение). Данные по безопасности, представленные в этой заявке, не свидетельствуют о том, что использование ЛНГ (левоноргестрела)-ВМС Мирены® у женщин, которые стремятся как к контрацепции, так и к контролю кровотечения с помощью продукта, подвергается большему риску, чем те, кто ищет только противозачаточные преимущества.

Что касается безопасности предлагаемого нового показания, заявитель представил данные о 332 женщинах, использующих ЛНГ (левоноргестрела) ВМС в 10 спонсируемых компанией исследованиях тяжелых менструальных кровотечений. Типы и частота нежелательных явлений, наблюдаемых в этих исследованиях, были аналогичны тем, которые наблюдались в исследованиях контрацепции ЛНГ-ВМС Мирена и в постмаркетинговых отчетах о безопасности. Общий совокупный опыт обеспечения безопасности при использовании СПГ IUS очень обширен, по оценкам,

44,3 миллиона женщин-лет воздействия с 1990 года. Недавние постмаркетинговые обновленные отчеты по безопасности (PSUR) СПГ-ВМС Мирена не продемонстрировали появления каких-либо существенных новых сигналов безопасности. В этом приложении были рассмотрены два последних PSUR. Охватываемый период времени — с 28 сентября 2007 г. по 1 июня 2009 г.

В 10 исследованиях тяжелых менструальных кровотечений (также называемых исследованиями идиопатической меноррагии) не было случаев смерти и 12 серьезных нежелательных явлений (СНЯ). Из СНЯ у 3 субъектов наблюдались явления (боль в животе, головная боль/тошнота и киста яичника), которые, по мнению автора обзора, возможно, связаны с ВМС ЛНГ (левоноргестрела). Частота часто возникающих нежелательных явлений, таких как нерегулярные маточные кровотечения/кровянистые выделения, головная боль, выпадение спирали Мирена и киста яичника, аналогична частоте, о которой сообщалось для спирали Мирена при использовании исключительно для контрацепции. В 13 исследованиях медицинской литературы, рассмотренных в разделе 9.1 Приложения, не было обнаружено новых данных по безопасности.

Результаты эффективности, представленные заявителем, свидетельствуют о дополнительных преимуществах при рассмотрении соотношения риск/польза от СПГ-ВМС. Заявитель продемонстрировал статистически значимую эффективность спрали Мирена по сравнению с медроксипрогестерона ацетатом в своем основном исследовании 309849 в отношении менструальной кровопотери (таблица А) и доли субъектов с успешным лечением (определяемых как субъекты, у которых MBL составлял < 80 мл и у которых наблюдался снижение до значения не более 50% от базового уровня MBL – Таблица Б).

**Таблица A: Исследование 309849 – Абсолютное изменение средней менструальной кровопотери по сравнению с исходным уровнем (набор для анализа)**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Мо**  **ент времени** | **Группа лечения** | **н** | **Медианный базовый уровеньMBL (мл)** | **Изменение по сравнению с базовым уровнем (мл)** | **P-значение**  **Тест Уилкоксона** |
| Средне- | СПГ ИУС | 79 | 147,96 | - 115,13 |  |
| Изучать |  |  |  |  | Р<0,001 |
|  | МПА | 81 | 154,20 | - 3,15 |  |
| Конец чего-либо- | СПГ ИУС | 79 | 147,96 | - 128,78 |  |
| Изучать |  |  |  |  | Р<0,001 |
|  | МПА | 81 | 154,20 | - 17,77 |  |

ЛНГ ВМС = внутриматочная система, высвобождающая левоноргестрел; MPA = ацетат медроксипрогестерона MBL = менструальная кровопотеря

Источник: Отчет об исследовании A38313, текстовая таблица 14; стр. 68 из 126 и Краткое описание клинической эффективности; страница 12 из 108.

Примечание. Таблица А идентична таблице 22 в тексте данного обзора.

**Таблица B: Исследование 309849 – Доля субъектов с успешным лечением (набор для анализа)**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Оценка** | **СПГ ИУС**  **Н =82** | **МПА**  **Н=83** | **%**  **Разница** | **95% ДИ** | **p-значение (б)** |
| Успех (а) Н  да нет  Завершение обучения MBL  < 80 мл N  да нет  Снижение MBL в конце исследования  ≥50% исходного MBL  Н  да нет | 79 (100%)  67 (84,8%)  12 (15,2%)  81 (100%)  71 (87,7%)  10 (12,3%)  79 (100%)  67 (84,8%)  12 (15,2%) | 81 (100%)  18 (22,2%)  63 (77,8%)  81 (100%)  24 (29,6%)  57 (70,4%)  81 (100%)  22 (27,2%)  59 (72,8%) | 62,6  58,0  57,6 | 50,56-74,61  45,77-70,28  45.14-70.16 | <0,001  <0,001  <0,001 |

ЛНГ ВМС = внутриматочная система, высвобождающая левоноргестрел; MPA = ацетат медроксипрогестерона MBL = менструальная кровопотеря; CI = доверительный интервал

(a) = Успешное лечение определяется как: MBL в конце исследования < 80 мл и снижение MBL в конце исследования.

≥ 50% исходного MBL

(б) = критерий Хи-квадрат Пирсона. Уровень значимости теста составляет 0,05 (двусторонний). Источник: Отчет об исследовании A38313, текстовая таблица 15; страница 70 из 126

Примечание. Таблица B является копией Таблицы 23 из текста данного обзора.

В дополнение к основному исследованию имеются дополнительные подтверждающие доказательства эффективности:

* Подтверждающие вторичные данные эффективности из основного исследования 309849, которое показало увеличение гемоглобина, гематокрита и ферритина от исходного уровня до 6-го цикла.
* Подтверждающие данные об эффективности исследования 92549, которые показали, что ВМС ЛНГ сравнимы с норэтистероном (15 мг в день – дни 5–25 цикла) в отношении снижения MBL. Препарат норэтистерона (норэтиндрон) (Норлютин) с аналогичным режимом дозировки был одобрен FDA много лет назад для лечения кровотечений, но этот продукт больше не продается.
* Подтверждающие данные об эффективности исследования 94548, которые показали, что ВМС с ЛНГ статистически превосходило транексамовую кислоту в отношении снижения MBL.
* Подтверждающие данные об эффективности исследования 93547, которые показали, что ВМС Мирена с ЛНГ статистически превосходили мефенаминовую кислоту в отношении снижения MBL.
* Подтверждающие данные об эффективности исследования 302760, которые показали, что ВМС Мирена ЛНГ статистически превосходило комбинированные пероральные контрацептивы (норэтиндрон 1 мг / этинилэстрадиол 0,02 мг) в отношении снижения MBL.
* Дополнительные данные о поддерживающей эффективности были выявлены в 10 статьях медицинской литературы, представленных заявителем, и в 3 медицинских статьях, определенных медицинским рецензентом. При поиске литературы медицинским рецензентом не было выявлено никаких медицинских статей, не содержащих вспомогательной информации.
* В 13 подтверждающих исследованиях, опубликованных в литературе, представлены подтверждающие данные об эффективности ВМС Мирена с ЛНГ, о чем свидетельствуют
  1. снижение показателей кровопотери (как установлено с помощью щелочного гематина и анализа PBAC [см. Таблицу 77])
  2. повышение гемоглобина и ферритина
  3. доля субъектов с аменореей, развившейся после введения ЛНГ ВМС
  4. сравнимая эффективность с процедурами абляции и резекции эндометрия

Единственным исследованием, в котором ВМС Мирена не превосходила или не сравнивалась, было исследование 303003. В этом исследовании даназол был значительно лучше, чем спираль Мирена, в снижении MBL (по PBAC) от исходного уровня до 3 месяцев. Даназол не одобрен для лечения обильных кровотечений в США и не используется не по назначению при кровотечениях из-за значительных побочных эффектов, связанных с приемом препарата (увеличение веса, задержка жидкости, прыщи, гирсутизм, приливы, понижение голоса и неблагоприятные изменения липидов). .

Заключение доктора Фанга (основного рецензента Управления биостатистики) заключалось в том, что данные исследования 309849 (отчет A38313) были адекватными и подтверждают эффективность ЛНГ ВМС в лечении тяжелых менструальных кровотечений (дополнительные комментарии к этому обзору см. Раздел 4.5)

### Рекомендации по постмаркетинговой оценке рисков и стратегиям их смягчения

Не существует рекомендаций по постмаркетинговой оценке рисков или стратегиям их снижения.

### Рекомендации по требованиям и обязательствам послепродажного обслуживания после установки спирали Мирена

Никаких рекомендаций относительно постмаркетинговых требований и обязательств не существует.

# Введение и нормативная база по установке спирали Мирена

### Информация о товаре

Мирена ® — прогестинсодержащее внутриматочное противозачаточное средство, одобренное FDA 6 декабря 2000 г. Одобренная продолжительность применения для обеспечения контрацептивной эффективности составляет 5 лет. На протяжении всего обзора этот рецензент по большей части будет использовать термин ЛНГ ВМС (внутриматочная система, высвобождающая левоноргестрел) для обозначения Мирены®.

Дополнительная историческая информация об этом продукте включает в себя:

* ЛНГ ВМС содержит 52 мг левоноргестрела. Начальная скорость высвобождения составляет 20 мкг за 24 часа. Через 5 лет этот показатель постепенно снижается до половины этого значения.
* Считается, что спираль мирена оказывает противозачаточный эффект локально в матке.
  1. сгущение цервикальной слизи
  2. ингибирование подвижности и функции сперматозоидов
  3. предотвращение пролиферации эндометрия во время менструального цикла
  4. подавление овуляции происходит в течение нескольких циклов (чаще наблюдается в первый год применения).
* Совокупный уровень беременности в течение 5 лет, указанный на текущей этикетке продукта, составляет 0,7 на 100 женщин.
* «Лечение идиопатической меноррагии» одобрено в качестве показания для установки спирали Мирена в более чем 100 странах. Местное высвобождение левоноргестрела устраняет циклические изменения эндометрия, которые приводят к гистологической картине мелких неактивных желез и псевдодецидуализированной стромы. Слизистая оболочка эндометрия становится тоньше. Нерегулярные кровотечения и кровянистые выделения могут усилиться в краткосрочной перспективе, но было обнаружено, что общая потеря объема крови уменьшается.
* Вероятность беременности при использовании ВМС (внутриматочной терапевтической гормональной спирали) Мирена очень мала. Однако если пациентка забеременела, следует исключить внематочную беременность.
* Если внутриматочная беременность наступает при использовании спирали Мирена, существует риск прерывания беременности, септического аборта, септицемии и, в редких случаях, смерти.
* Вскоре после введения ВМС Мирена наблюдались воспалительные заболевания органов малого таза и редкие случаи стрептококкового сепсиса группы А.
* Использование спирали Мирена может изменить характер кровотечения у женщины (приводя к кровянистым выделениям, нерегулярным кровотечениям, олигоменорее и аменорее).
* ВМС Мирена может проникнуть в матку или перфорировать ее. ЛНГ ВМС может быть частично или полностью удалена из полости матки.
* Увеличенные кистозные фолликулы яичников были диагностированы примерно у 12% пациенток, использующих ЛНГ ВМС. Спираль Мирена не оказывает такого же ингибирующего действия на фолликулярные кисты, как комбинированные пероральные контрацептивы.

### Доступные в настоящее время методы лечения предлагаемых показаний

Вторым показанием, предложенным заявителем для ЛНГ ВМС, является «Лечение обильных менструальных кровотечений у женщин, которые решили использовать внутриматочную контрацепцию в качестве метода контрацепции».

Обильные менструальные кровотечения могут возникать как на фоне патологических изменений (например, лейомиомы матки, полипов, нарушений свертываемости крови и т. д.), так и при отсутствии патологии. К основным хирургическим и медикаментозным методам лечения относятся:

###### Хирургическое лечение

* Гистерэктомия
* миомэктомия
* Абляция/резекция эндометрия
* Эмболизация маточных артерий при лейомиоме матки

###### Одобренные FDA медицинские процедуры

* Норлютин® (норэтиндрон) 10–20 мг (ежедневно в течение 5–23 дней цикла) «при нарушениях менструального цикла и функциональных маточных кровотечениях» [больше не продается]
* Норлутат® (норэтиндрона ацетат) 2,5–10 мг (ежедневно в течение 5–23 дней цикла) при нарушениях менструального цикла и функциональных маточных кровотечениях [больше не продается]
* Айгестин® (норэтиндрона ацетат) по 2,5–10 мг в течение 5–10 дней для проведения секреторной трансформации эндометрия (для лечения аномальных маточных кровотечений, обусловленных гормональным дисбалансом при отсутствии органической патологии).
* Провера® (медроксипрогестерона ацетат) 5–10 мг в течение 5–10 дней (для лечения аномальных маточных кровотечений, обусловленных гормональным дисбалансом при отсутствии органической патологии, например миомы или рака матки)

###### Медицинские процедуры, не относящиеся к прямому назначению

* Комбинированные пероральные контрацептивы часто используются не по назначению для уменьшения менструального кровотечения.

### Доступность предлагаемого активного ингредиента в России

Левоноргестрел, активный лекарственный компонент ЛНГ ВМС, уже давно используется в России по гормональным показаниям. Эти показания включают как контрацепцию (пероральную, внутриматочную и имплантатную), так и менопаузальную терапию. Однако количество продаваемых ВМС остается небольшим: доступны только две (Мирена® и медьсодержащий ПараГард®).

### Важные вопросы безопасности применительно к родственным лекарствам

Внутриматочные противозачаточные средства (ВМС) как общий класс имеют следующие проблемы безопасности:

* Опасения по поводу внематочной беременности, если пациентка забеременеет.
* Опасения по поводу потери беременности, септического аборта и септицемии, если у пациентки имеется внутриматочная беременность во время ношения ВМС.
* Опасения по поводу внедрения, перфорации и изгнания ВМС в матку
* Опасения по поводу инфекций органов малого таза после установки ВМС

Левоноргестрел и прогестины в целом имеют многие из тех же проблем безопасности, что и эстрогены. Однако сами по себе прогестины вызывают меньше тромбоэмболических побочных эффектов, чем препараты эстрогена. Существуют опасения по поводу некоторых классов прогестинов в отношении риска рака молочной железы (особенно у женщин в период менопаузы).

Можно было бы ожидать, что местное высвобождение прогестина в полость эндометрия через ВМС будет вызывать меньше системных побочных эффектов, чем пероральные прогестины. Что касается безопасности эндометрия, было обнаружено, что прогестины оказывают защитное влияние на ткань эндометрия, снижая риск гиперплазии эндометрия и рака эндометрия.

### Краткое изложение регуляторной деятельности перед подачей, связанной с подачей

Хронология регулирующей деятельности для этого дополнительного соглашения о неразглашении следующая:

* 6 декабря 2000 г. – внутриматочная спираль Мирена® одобрена для внутриматочной контрацепции.
* 12 декабря 2002 г. - DRUP встретилась со спонсором (тогда Berlex Inc.), чтобы обсудить добавление идиопатической меноррагии к показаниям для контрацепции Мирены. Учитывая очевидные недостатки завершенных исследований меноррагии, представленных спонсором на тот момент, основные рекомендации DRUP включали следующее:

1. Спонсор настоятельно рассматривает возможность проведения еще одного многоцентрового клинического исследования, в котором продукт сравнивается с плацебо или терапией, одобренной в России.
2. Спонсор должен учитывать все межменструальные кровотечения и кровянистые выделения, возникающие во время исследования.
3. Спонсор должен анализировать использование добавок железа при анализе показателей гемоглобина и ферритина.

***Комментарий врача: Эти три рекомендации были выполнены. Было проведено многоцентровое исследование 309849, в котором Мирену (ВМС ЛНГ) сравнивали с препаратом сравнения, одобренным в России (медроксипрогестерона ацетат). Межменструальные кровотечения и кровянистые выделения учитывались при определении кровопотери, а данные об использовании железа исследовались при анализе гемоглобина и ферритина.***

* 31 октября 2005 г. — Спонсор представил оценку специального протокола (SPA) для основного исследования 309849.
* 16 декабря 2005 г. - DRUP ответил SPA рекомендациями, которые включали:

1. Рекомендуется использовать термин, отличный от be используется по показаниям (поскольку у включенных в исследование женщин, скорее всего, будут очень маленькие подслизистые миомы или другая невыявленная патология, ответственная за их меноррагию).

(б) (4)

1. Рекомендуется добавить измерение сывороточного пролактина на исходном уровне и исключить из исследования женщин с гиперпролактинемией. Повышенный пролактин может быть причиной ановуляции, которая, в свою очередь, может привести к меноррагии.
2. Рекомендуется, чтобы менструальная кровопотеря во время скрининговых менструальных периодов превышала 80 мл в 2 из 2 или 2 из 3 циклов скрининга.
3. Рекомендуется, чтобы средняя исходная менструальная кровопотеря основывалась на измеренной кровопотере во время каждого из циклов, включенных в фазу скрининга, а не ограничивалась средним значением двух циклов с наибольшей кровопотерей.
4. Рекомендуется, чтобы успех для первичной конечной точки определялся следующим образом:
   * Лечение Миреной приведет к статистически большему среднему снижению кровопотери, чем лечение МПА (измеряется как изменение абсолютного значения от исходного уровня MBL до конца лечения MBL) и
   * Разница в точечных оценках среднего снижения MBL между Миреной и МПА должна составлять не менее 50 мл.
5. Рекомендовано, чтобы успех лечения (первоначально вторичная конечная точка) определялся как «MBL  80 мл после 6-го цикла фазы лечения и снижение до значения, не превышающего 50 % от исходного уровня MBL».
6. Рекомендовано, чтобы успех лечения, определенный в пункте 6 настоящего раздела, был повышен до первичной конечной точки.
7. Согласился, что предложенный активный контроль (MPA) является подходящим.

***Комментарии медицинского работника:***

(б) (4)

***Термин имеет был заменен термином «обильное менструальное кровотечение» в предложенной заявителем маркировке в NDA 21-225.***

***Рекомендация по пролактину и гиперпролактинемии была принята и выполнена спонсором в ключевом исследовании 309849.***

***Пункты 3 и 4, касающиеся менструальной кровопотери, были выполнены в базовом исследовании 309849.***

***Основные конечные точки в исследовании 309849 были пересмотрены, и в дополнение к пункту 6 в них был включен первый пункт в № 5. Второе маркированное утверждение в № 5 (разница в точечной оценке) стало одним из общих критериев успеха, определенных заявителем, но они указали 30 мл вместо 50 мл в качестве необходимой разницы в снижении MBL между группами лечения. Однако фактическая разница составила более 70 мл, и, таким образом, первоначальный запрос DRUP был удовлетворен.***

* 21 декабря 2006 г. – DRUP направил спонсору (Berlex) письмо, подтверждающее, что план статистического анализа для основного исследования 309849 является приемлемым.
* 22 сентября 2008 г. – Новый спонсор (Bayer) запросил встречу перед соглашением о неразглашении для обсуждения вторичных показаний для лечения обильных менструальных кровотечений у женщин, желающих использовать внутриматочную контрацепцию. Основные ответы DRUP на вопросы спонсора включали:

1. Согласился со стратегией Bayer по использованию исследования 309849 в качестве основного исследования и представил 9 дополнительных вспомогательных исследований.
2. Согласились, что описание случаев смерти, СНЯ и прекращения лечения из-за ПЭ не потребуется для препаратов сравнения, не продаваемых в России.
3. Согласились, что поиск литературы, проводимый Спонсором, может быть ограничен тяжелыми менструальными кровотечениями без органической патологии у женщин, использующих ЛНГ ВМС.

### Другая важная справочная информация

Соответствующая справочная информация была представлена ​​в предыдущих разделах.

# Этика и надлежащая клиническая практика

### Качество и честность подачи

Заявитель предоставил отчеты по всем представленным им клиническим исследованиям фазы 3 (протоколы исследований 309849, 92549, 94548, 93547, 302760, 303003, 93503, 90528, 92501 и

91539), что исследования соответствуют всем местным законодательным и нормативным требованиям. Протоколы и поправки к протоколам были рассмотрены и одобрены Независимым комитетом по этике (IEC) или Институциональным наблюдательным советом (IRB) каждого исследовательского центра. Заявитель также предоставил сертификат об отстранении, подтверждающий, что ни один из исследователей не был отстранен от медицинской практики во время участия в ключевом исследовании 309849 или не был включен в список отстраненных FDA.

Департамент научных исследований FDA (DSI) по запросу DRUP исследовал лабораторию, ответственную за определение менструальной кровопотери у женщин.

главное испытание 309849

(б) (4)и одна клиническая база в г.

ключевое исследование (д-р Саймон Ясир – Кармайкл, Калифорния). Обе инспекции объекта были признаны приемлемыми для обоснования заявления.

### Соблюдение надлежащей клинической практики

Заявитель предоставил отчеты по всем представленным им клиническим исследованиям фазы 3 (протоколы исследований 309849, 92549, 94548, 93547, 302760, 303003, 93503, 90528, 92501 и

91539), что исследования проводились в соответствии с Надлежащей клинической практикой (GCP) и стандартными рабочими процедурами клинических исследований и документацией, применимыми в Bayer HealthCare Pharmaceuticals (ранее Berlex Inc.).

### Раскрытие финансовой информации

Заявитель представил подписанную форму «Сертификация: финансовые интересы и договоренности клинических исследователей» (OMB № 0910-0396) в соответствии с 21 CFR, часть 54.

Заявитель предоставил таблицу раскрытия информации исследователем для основного исследования (309849). В списке не было следователей, которые ответили бы «да» относительно раскрываемой информации. В таблице перечислены два субследователя, в отношении которых не были собраны формы финансовой сертификации/раскрытия информации:

* – Участок № 20 – Индиана

(б) (6)

(б) (6)

* – Участок № 95 – Мексика

Кроме того, заявитель не уточнил, имелась ли информация, подлежащая раскрытию следователям, на участке 95 в Мексике. Однако сайты 20 и 95 не рандомизировали ни одного субъекта, и поэтому отсутствие этих форм и раскрываемой информации не влияет на проверку NDA.

# Существенные проблемы эффективности/безопасности, связанные с другими дисциплинами проверки внутриматочной системы Мирена

### Химическое производство и контроль

### Клиническая микробиология

### Доклиническая фармакология/токсикология

### Клиническая фармакология

### Биостатистика

Доктор Синь Фан рассмотрел эффективность спирали Мирена при тяжелых менструальных кровотечениях. Согласие на его обзор дал доктор Махбуб Собхан. Ключевые выводы обзора доктора Фанга включают в себя:

* Не было никаких серьезных статистических проблем в отношении анализа эффективности.
* Влияние нарушений протокола мало повлияло на результаты эффективности, поскольку результаты, основанные как на FAS, так и на PPS, были схожими.
* В целом две группы лечения (ЛНГ (левоноргестрел) и МПА) имели сопоставимые исходные демографические характеристики.
* Исследование отсутствующих значений оказалось правильно вменено на основе конкретных правил протокола.
* Спираль Мирена продемонстрировала статистически и клинически значимое снижение менструальной кровопотери у женщин, использующих внутриматочную контрацепцию.
* При анализе подгрупп не было обнаружено убедительных доказательств влияния возраста среди женщин, использующих ЛНГ ВМС.
* ВМС с ЛНГ имели одинаковые эффекты в трех группах с ИМТ (от <25, от 25 до <30 и ≥30).
* ВМС с ЛНГ не выявило существенных различий между субъектами, принимавшими добавки железа, и субъектами, не принимавшими добавки железа.

# Источники клинических данных

### Таблицы исследований/клинических испытаний

**Таблица 1. Основное исследование 309849 (отчет A38313)**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| № протокола (протокол №)  Дата начала  Статус завершения  Страна (количество учебных заведений) | Этап исследования Дизайн исследования Продолжительность исследования | Уходгруппы с дозировкой и продолжительностью | Количество субъектов, получивших лечение | Возрастной диапазон в годах (средний)  СексРаса |
| А38313 (309849)  Июль 2006 г. ЗавершеноАргентина (2)  Бразилия (2)  Канада (10)  США (40) | Этап 3  Многоцентровый рандомизированный открытый методПараллельная группа Активное управление  6 циклов | СПГ ИУС  20 мкг/день  МПА  Таблетка по 10 мг перорально один раз в день в 16-25 дни каждого цикла. | СПГ ВМС = 82 МПА = 83  Всего = 165 | СПГ ВМС = 26-50 (38,3)  МПА = 26-53 (39,3)  165 женщин  118 Кавказский  30 Черный  12 латиноамериканцев  3 азиата  2 Другое |

ЛНГ ВМС = левоноргестреловая внутриматочная система; MPA = медроксипрогестерона ацетат Источник: Раздел 5.2, Табличный перечень всех клинических исследований; страница 3 из 13

**Таблица 2: Поддерживающее исследование 92549 (отчет B088)**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| № протокола (протокол №)  Дата начала  Статус завершения | Этап исследования Дизайн исследования Продолжительность исследования | Уходгруппы с дозировкой и продолжительностью | Количество субъектов, получивших лечение | Возрастной диапазон в годах (средний)  СексРаса |
| Страна (количество учебных заведений) |  |  |  |  |
| Б088 (92549) | Фаза 3, рандомизированная | СПГ ИУС  20 мкг/день | СПГ ИУС = 22 | СПГ ВМС = 32-46 (39,2) |
| Май/1994 г.  ЗавершенныйВеликобритания | Открой надписьПараллельная группа Активное управление  3 цикла | СЕТЬ  Таблетка перорально по 5 мг три раза в день в 5-25 дни каждого цикла. | СЕТЬ = 22  Всего = 44 | НЕТТО = 31-46 (38,8)  44 женщины |
| (1) |  |  |  | 44 Кавказский |

ЛНГ ВМС = левоноргестреловая внутриматочная система; NET = норэтистерон; TID = три раза в день Источник: Раздел 5.2, Табличный перечень всех клинических исследований; страница 4 из 13

**Таблица 3. Поддерживающее исследование 92549, фаза продления (отчет A02916)**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| № протокола (протокол №)  Дата начала  Статус завершения | Этап исследования Дизайн исследования Продолжительность исследования | Группа лечения с дозировкой и продолжительностью | Количество субъектов, получивших лечение | Возрастной диапазон в годах (средний)  СексРаса |
| Страна (количество учебных заведений) |  |  |  |  |
| А02916 (92549) | Фаза 3. Открытая этикетка. | СПГ ИУС  20 мкг/день | СПГ ИУС = 22 | СПГ ВМС = 32-46 (39,2) |
| Май/1994 г. | расширение |  |  |  |
| Завершенный | До 2-3 лет |  |  |  |
| Великобритания (1) |  |  | Всего = 22 | 22 женщины  22 кавказец |

ЛНГ ВМС = левоноргестреловая внутриматочная система

Источник: Раздел 5.2, Табличный перечень всех клинических исследований; страница 5 из 13

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| № протокола (протокол №)  Дата начала  Статус завершения  Страна (количество учебных заведений) | Этап исследования Дизайн исследования Продолжительность исследования | Уходгруппы с дозировкой и продолжительностью | Количество субъектов, получивших лечение | Возрастной диапазон в годах (средний)  СексРаса |
| А00630 (945489)  Декабрь 1995 г. ЗавершеноШвеция (1) | Этап 3  Рандомизированное открытое исследованиеПараллельная группа Активное управление  12 циклов | СПГ ИУС  20 мкг/день  Техас  Таблетки для перорального применения (2 x 500 мг) 4 раза в день в дни кровотечения (максимум 5 дней) | СПГ ВМС = 28 ТХА = 30  Всего = 58 | СПГ ИУС = 20-47 (38,3)  ТХА = 22-47 (38,5)  58 женщин  58 Кавказский |

ЛНГ ВМС = левоноргестреловая внутриматочная система; ТХА = транексамовая кислота; QID = четыре раза в день

Источник: Раздел 5.2, Табличный перечень всех клинических исследований; страница 6 из 13

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Отчет №Исследование фаза (Протокол №)  Дизайн исследования  Дата начала  Продолжительность обучения  Статус завершения  Страна (количество учебных заведений) | Уходгруппы с дозировкой и продолжительностью | Количество субъектов, получивших лечение | Возрастной диапазон в годах (средний)  СексРаса |
| А14096 Фаза3 | СПГ ИУС | СПГ ИУС = 25 | СПГ ИУС = 29-47 |
| (93547) | 20 мкг/день | (19 расширенных) | (39,4) |
| Рандомизированный |  |  |  |
| Май/1996 г. Открой надпись | МФНА | МФНА = 26 | МФНА = 31-46 |
| Параллельная группа | Перорально 500 мг |  | (38,5) |
| Завершенный Активныйконтроль | TID планшета для |  |  |
|  | первые 4 дня |  |  |
| Великобритания Сравнительная степень = 6 | каждая менструация |  |  |
| (1) циклы | цикл |  |  |
|  |  | Всего = 51 | 51 женщина |
| Следовать за |  |  | 47 Кавказский |
| расширение до 5 |  |  | 3 Черный |
| лет для СПГ |  |  | 1 другое |
| ВМС |  |  |  |

ЛНГ ВМС = левоноргестреловая внутриматочная система; MFA = мефенаминовая кислота; TID = три раза в день Источник: Раздел 5.2, Табличный перечень всех клинических исследований; страница 7 из 13

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| № протокола (протокол №)  Дата начала  Статус завершения  Страна (количество учебных заведений) | Этап исследования Дизайн исследования Продолжительность исследования | Уходгруппы с дозировкой и продолжительностью | Количество субъектов, получивших лечение | Возрастной диапазон в годах (средний)  СексРаса |
| А36340 | Этап 3 | СПГ ИУС | СПГ ИУС =20 | СПГ ИУС = 30-47 |
| (302760) |  | 20 мкг/день |  | (41,8) |
|  | Мультицентр |  |  |  |
| Январь 2000 г. | Рандомизированный | Оральный |  |  |
|  | Открой надпись | норэтиндрон | НЕТА/ЭЭ =19 | НЕТА/ЭЭ = 31-49 |
| Завершенный | Параллельная группа | ацетат (1 мг) |  | (42,4) |
|  | Активный контроль | этинилэстрадиол |  |  |
| Канада (9) |  | (20 мкг) |  |  |
|  | 12 месяцев | [НЕТА/ЭЭ] |  |  |
|  |  | 21 день активен |  |  |
|  |  | 7 дней плацебо |  |  |
|  |  |  | Всего = 39 | 39 женщин |
|  |  |  |  | 35 кавказцев |
|  |  |  |  | 2 черных |
|  |  |  |  | 1 латиноамериканец |
|  |  |  |  | 1 другое |

ЛНГ ВМС = левоноргестреловая внутриматочная система; NETA/EE = ацетат норэтиндрона/этинилэстрадиол Источник: Раздел 5.2, Табличный перечень всех клинических исследований; страница 8 из 13

**Таблица 7: Поддерживающее исследование 303003 (отчет A00696)**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| № протокола (протокол №)  Дата начала  Статус завершения  Страна (количество учебных заведений) | Этап исследования Дизайн исследования Продолжительность исследования | Уходгруппы с дозировкой и продолжительностью | Количество субъектов, получивших лечение | Возрастной диапазон в годах (средний)  СексРаса |
| А00696 | Этап 3 | СПГ ИУС | СПГ ИУС =75 | СПГ ИУС = 28-53 |
| (303003) |  | 20 мкг/день |  | (42,2) |
|  | Мультицентр |  |  |  |
| ноябрь 1999 г. | Открой надпись |  |  |  |
|  | Параллельная группа | ДНЗ | ДНЗ = 76 | ДНЗ = 30-53 (42,2) |
| Завершенный | Активный контроль | Таблетка для перорального применения |  |  |
|  |  | 100 мг 2 раза в день |  |  |
| Канада (16) | 6 месяцев |  |  |  |
|  | (СПГ ИУС) |  | Всего = 151 | 151 женщина |
|  |  |  |  | 144 Кавказский |
|  | 3 месяца |  |  | 2 черных |
|  | (даназол) и |  |  | 1 латиноамериканец |
|  | затем 3 месяца |  |  | 1 азиат |
|  | наблюдение с |  |  | 3 Другое |
|  | никакого лечения |  |  |  |

ЛНГ ВМС = левоноргестреловая внутриматочная система; ДНЗ = даназол; Дважды в день = два раза в день Источник: Раздел 5.2, Табличный перечень всех клинических исследований; страница 9 из 13

**Таблица 8: Поддерживающее исследование 93503 (отчет BC71)**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| № протокола (протокол №)  Дата начала  Статус завершения  Страна (количество учебных заведений) | Этап исследования Дизайн исследования Продолжительность исследования | Уходгруппы с дозировкой и продолжительностью | Количество субъектов, получивших лечение | Возрастной диапазон в годах (средний)  СексРаса |
| BC71 | Этап 3 | СПГ ИУС | СПГ ИУС = 30 | СПГ ИУС = 33-48 |
| (93503) |  | 20 мкг/день |  | (41,4) |
|  | Рандомизированный |  |  |  |
| март 1993 г. | Открой надпись |  |  |  |
|  | Параллельная группа | эндометриальный |  |  |
| Завершенный | Активный контроль | резекция (ERS) | ЭРС = 29 | ЭРС = 34-49 (42,1) |
| Норвегия (1) | 36 месяцев |  |  |  |
|  |  |  | Всего = 59 | 59 женщин |
|  |  |  |  | Нет данных о расе |
|  |  |  |  | собранный |

ЛНГ ВМС = левоноргестреловая внутриматочная система; ERS = резекция эндометрия Источник: Раздел 5.2, Табличный перечень всех клинических исследований; страница 10 из 13

**Таблица 9: Поддерживающее исследование 90528 (отчет B086)**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| № протокола (протокол №)  Дата начала  Статус завершения  Страна (количество учебных заведений) | Этап исследования Дизайн исследования Продолжительность исследования | Уходгруппы с дозировкой и продолжительностью | Количество субъектов, получивших лечение | Возрастной диапазон в годах (средний)  СексРаса |
| Б086 (90528)  Ноябрь 1991 г. ЗавершеноФинляндия (3) | Этап 3  Многоцентровый рандомизированный открытый методПараллельная группа Активное управление  Мирена = 6 месяцев лечения и 6 месяцев последующего наблюдения.  Сравнительный показатель = лечение в течение 6 месяцев. | СПГ ИУС  20 мкг/день  Контроль =Продолжение существующего лечения (например, TXA, NET,  мегестрол и НПВП). | СПГ ИУС = 27  Контроль = 27  Всего = 54 | СПГ ВМС = 35-49 (42,7)  Контроль = 28-49  (41,7)  54 женщины  Данных о расе не собрано |

ЛНГ ВМС = левоноргестреловая внутриматочная система; ТХА = транексамовая кислота; NET = норэтистерон; НПВП = нестероидный противовоспалительный препарат

Источник: Раздел 5.2, Табличный перечень всех клинических исследований; страница 11 из 13

**Таблица 10: Сводная таблица исследования 92501 (Отчет AY01)**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| № протокола (протокол №)  Дата начала  Статус завершения  Страна (количество учебных заведений) | Этап исследования Дизайн исследования Продолжительность исследования | Уходгруппы с дозировкой и продолжительностью | Количество субъектов, получивших лечение | Возрастной диапазон в годах (средний)  СексРаса |
| AY01 (92501) | Этап 3 | СПГ ИУС  20 мкг/день | СПГ ИУС = 15 | СПГ ВМС = 29-45 (39,9) |
|  | Открой надпись |  |  |  |
| июль 1993 г. |  |  |  |  |
|  | 12 циклов |  |  |  |
| Досрочное прекращение из-за трудностей с зачислением |  |  | Всего = 15 | 15 женщин  Данные о расе не собраны |
| Италия (3) |  |  |  |  |

ЛНГ ВМС = левоноргестреловая внутриматочная система

Источник: Раздел 5.2, Табличный перечень всех клинических исследований; страница 12 из 13

**Таблица 11: Сводная таблица исследования 91539 (отчет AW82)**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| № протокола (протокол №)  Дата начала  Статус завершения  Страна (количество учебных заведений) | Этап исследования Дизайн исследования Продолжительность исследования | Уходгруппы с дозировкой и продолжительностью | Количество субъектов, получивших лечение | Возрастной диапазон в годах (средний)  СексРаса |
| AW82 (91539)  Май/1993 г.  Досрочное прекращение из-за трудностей с зачислением  Великобритания (1) | Этап 3  Рандомизированное открытое исследованиеПараллельная группа Активное управление  12 циклов | СПГ ИУС  20 мкг/день  эндометриальный абляция (ЭА) | СПГ ИУС = 10  советник = 11  Всего = 21 | СПГ ВМС = < 50  ЭА = < 50  21 женщина  Данные о расе не собираются |

ЛНГ ВМС = левоноргестреловая внутриматочная система; EA = абляция эндометрия Источник: Раздел 5.2, Табличный список всех клинических исследований; страница 13 из 13

### Обзор стратегии

### Обсуждение отдельных исследований/клинических испытаний

##### Основное исследование 309849 (отчет A38313)

* + - 1. Название исследования и исследователь-координатор

«Многоцентровое рандомизированное открытое исследование с активным контролем в параллельных группах для оценки эффективности и безопасности ЛНГ ВМС (Мирена) по сравнению с медроксипрогестерона ацетатом в течение 6 циклов лечения у пациенток с идиопатической меноррагией»

Координатором исследования был Эндрю Кауниц, доктор медицинских наук, работающий в Медицинском колледже Университета Флориды в Джексонвилле, Флорида.

* + - 1. Этика

Заявитель заявил, что а) данное исследование соответствует всем местным законодательным и нормативным требованиям,

б) данное исследование было проведено в соответствии с Надлежащей клинической практикой (GCP), в) данное исследование соответствовало этическим принципам, изложенным в Хельсинкской декларации, г) протокол исследования и поправки были рассмотрены и одобрены Независимым комитетом по этике каждого исследовательского центра ( IEC) или Институционального наблюдательного совета (IRB) до начала исследования или до внедрения поправки, и e) форма информированного согласия на исследование была рассмотрена и одобрена IEC и IRB до ее выпуска.

* + - 1. Следователи и административная структура исследования

В базовом исследовании 309849 было рандомизировано 165 субъектов. Из них 103 человека были из США и 62 человека из Канады или Бразилии. В исследовательских центрах в Мексике и Аргентине не было рандомизировано ни одного участника. Места исследования протокола 309849 показаны в США (38) и за пределами США (18) в Таблице 12 и Таблице 13 соответственно. Исследовательские центры, в которых не было рандомизировано ни одного субъекта для участия в исследовании, отмечены цифрой «0».

Клинический мониторинг в центрах США проводился

(б) (4)определение

менструальной кровопотери (щелочно-гематиновым методом) проводили

(б) (4)

. Лабораторные исследования Пап-тестов, вируса папилломы человека и биопсии эндометрия проводились

(б) (4)

. Большинство других клинических лабораторных исследований были выполнены

(б) (4)

**Таблица 12. Исследование 309849 – исследовательские центры в России с рандомизированными субъектами**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Сайт #**  01 | **Главный следователь**  Акерман | **Субъекты рандомизированы**  5 |
| 02 | Аква | 3 |
| 03 | Лучник | 4 |
| 04 | Ченг / Бахман | 1 |
| 05 | Баллард | 1 |
| 06 | Боргатта | 1 |
| 07 | Дросман | 5 |
| 08 | Гири | 0 |
| 09 | Гольдберг | 5 |
| 10 | Дженсен | 7 |
| 11 | Джонсон | 1 |
| 13 | Кауниц | 5 |
| 14 | Кролл | 3 |
| 15 | Мур | 3 |
| 16 | Нельсон | 2 |
| 17 | Николсон | 4 |
| 18 | Пойндекстер | 3 |
| 19 | Раускаускас | 0 |
| 20 | Роджерс | 0 |
| 21 | Сеид | 1 |
| 22 | Анруччик | 5 |
| 23 | Волк | 3 |
| 24 | Макинтош | 1 |
| 25 | Пакет | 1 |
| 26 | Вольфсон | 0 |
| 27 | Берг | 0 |
| 28 | Брукш | 0 |
| 29 | Уртадо | 0 |
| 30 | Колтун | 8 |
| 31 | Левин | 5 |
| 32 | Маккерман | 2 |
| 33 | Паламара | 0 |
| 34 | Солтес | 7 |
| 35 | Суонсон | 4 |
| 36 | Уильямс | 2 |
| 37 | Мэйс | 1 |
| 38 | Бануни | 0 |
| 39 | Ясир | 10 |
|  |  | всего 103 |
| Источник: Отчет об исследовании A38313, раздел 16.1.4. | | |

**Таблица 13. Исследование 309849 – исследовательские центры за пределами России с рандомизированными субъектами**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Сайт #** | **Главный следователь** | **Страна** | **Субъекты рандомизированы** |
| 41  42  43  44  45  46  47  48  49  51  61  62  71  72  90  91  92  95 | Айотта Бизонет Гамаш Фортье Моро ЛеБутилье Горфинкель Телье Янзен Арндт Баамондес Андраде  Сантьяго / Хиль Эредиа Маягойтиа Васкес / Мендес Рикальде  Агилар | Канада Канада Канада Канада Канада Канада Канада Канада Канада Канада Бразилия Бразилия Аргентина Аргентина Мексика Мексика Мексика Мексика | 6  6  2  1  9  0  8  5  4  4  7  10  0  0  0  0  0  0  62 Всего |

Источник: Отчет об исследовании A38313, раздел 16.1.4.

* + - 1. Цели исследования

Основными задачами исследования были:

* + - * + Определить абсолютное изменение менструальной кровопотери (MBL) от исходного уровня до конца исследования (цикл 6).
        + Определить долю пациентов с успешным лечением (определено в разделе 5.3.1.15).

Второстепенные цели включали в себя следующее:

* + - * + Определить абсолютное и процентное изменение от базового уровня MBL до среднего уровня MBL исследования.
        + Чтобы определить процентное изменение от базового уровня MBL до уровня MBL по окончании исследования.
        + Определить процент продолжения (долю субъектов, завершивших исследование)
        + Определить общее количество дней кровотечений, мажущих выделений, кровотечений и мажущих выделений, а также общее количество эпизодов кровотечений.
        + Оценить процентное изменение гемоглобина, гематокрита и сывороточного ферритина от визита 5 к визиту 8, от визита 8 к визиту 11 и от визита 5 к визиту 11.
        + Определить долю пациентов с улучшением по шкале глобальной оценки исследователя и пациента в циклах 3 и 6.
      1. Дизайн исследования

Основное исследование 309849 представляло собой многоцентровое рандомизированное открытое исследование с активным контролем в параллельных группах, предназначенное для оценки эффективности и безопасности ЛНГ ВМС по сравнению с таблетками МПА у женщин с обильными менструальными кровотечениями (ранее называемыми идиопатической меноррагией).

Исследование проведено в соответствии с окончательно утвержденным протоколом от 10 мая 2006 г. и изменениями к нему (Изм. 1 от 16 ноября 2006 г. и Изменение 2).

от 26 февраля 2008 г.).

В состав исследуемой популяции входили рожавшие женщины 18 лет и старше, не беременные и не кормящие грудью, у которых было диагностировано сильное менструальное кровотечение. Женщины с нормальной продолжительностью менструального цикла, состоящего из 21–35 дней, и MBL кровотечения отмены объемом ≥80 мл, измеренным как минимум в 2 из 3 циклов на этапе скрининга, имели право на участие в исследовании.

Субъекты подходили для участия в исследовании, как только были подтверждены два соответствующих измерения MBL. Из исследования были исключены женщины, у которых были обильные менструальные кровотечения с диагностированной органической причиной или противопоказаниями к установке спирали Мирена или МПА. MBL, измеренный во время менструальных периодов на этапе скрининга, использовался для определения соответствия критериям участия.

Подходящие субъекты были рандомизированы в одну из двух групп лечения:

1. ЛНГ ВМС (содержащая в общей сложности 52 мг левоноргестрела, с начальным высвобождением левоноргестрела 20 мкг/24 часа)
2. Таблетки медроксипрогестерона ацетата по 10 мг внутрь в течение 10 дней подряд, начиная с 16-го дня менструального цикла.

Спираль Мирена вводили в полость матки в течение семи дней после начала менструации во время 1-го цикла 6-цикловой фазы лечения. В группе ЛНГ ВМС (поскольку кровотечение отмены прогестина может возникать не всегда) было назначено 6 циклов лечения по 30 дней каждый. Первый цикл начался в первый день кровотечения цикла 1 (т. е. цикла, в котором была установлена ​​ЛНГ ВМС) и должен был закончиться на 30-й день. Соответственно, циклы 3 и 6 рассчитывались как дни с 61 по 90 и С 151 по 180 день соответственно.

Если во время любого визита было подтверждено смещение, частичное или полное удаление системы СПГ-ВМС, систему можно было заменить, если была исключена беременность и если система не отсутствовала более 2 недель. Повторное введение ЛНГ ВМС можно было проводить только один раз за весь период лечения.

В группе МПА каждый менструальный цикл начинался в первый день кровотечения (кровотечение отмены) и продолжался до последнего дня отсутствия кровотечения перед началом следующего кровотечения отмены. В этой группе кровотечение отмены прогестина обычно возникало в течение 3–7 дней после приема последней таблетки в цикле. Первый эпизод кровотечения, возникший после последнего приема МПА (25-й день), считался эпизодом ожидаемого кровотечения (кровотечение отмены). В случае продолжения эпизода кровотечения в последний день приема препарата (25-й день) и на следующий день (26-й день) данный эпизод кровотечения считался кровотечением отмены при условии, что он начался не более чем за 4 дня до отмены препарата (День 22). Все остальные эпизоды кровотечения (за исключением мажущих выделений) считались неожиданными (внутрициклические кровотечения).

Если циклы событий в группе MPA становились нерегулярными, применялись следующие правила:

* + Если кровотечение возникло в течение 23 дней после последнего приема МПА, первый день кровотечения считался 1-м днем ​​следующего цикла. Субъект начал вести новый дневник и принял MPA на 16-й день согласно протоколу.
  + Если кровотечение не возникало в течение 23 дней после последнего приема МПА в цикле (аменорея), субъекта прекращали прием исследуемого препарата и считали лечение успешным (с 0 мл MBL). Субъект оставался в исследовании максимум 180 дней (рассчитывается с первого дня цикла 1) для всех соответствующих оценок безопасности. В этих случаях данные дневника собирались после прекращения приема МПА, но не использовались для оценки характера кровотечения.

Менструальную кровопотерю в обеих группах лечения измеряли методом щелочного гематина. Субъекты собирали все использованные санитарно-защитные средства (включая тампоны и прокладки, за исключением ежедневных прокладок), которые использовались в течение менструального цикла на протяжении фазы скрининга, а также во время цикла 3 и цикла 6 фазы лечения для центральной лабораторной оценки MBL. Сюда входили любые возможные ожидаемые и неожиданные (межменструальные) кровотечения, возникшие во время менструального цикла.

В течение всего исследования испытуемые ежедневно записывали менструальные кровотечения с помощью дневника. Во время фазы скрининга, а также цикла 3 и цикла 6 фазы лечения субъекты отмечали, были ли собраны все использованные санитарно-защитные средства. Субъекты, рандомизированные в группу MPA, записывали прием таблеток во время фазы лечения в своих дневниках.

Среднее значение MBL (включая межменструальные кровотечения), измеренное во время всех циклов фазы скрининга, использовалось в качестве исходного значения в статистическом анализе. Это значение сравнивали с MBL, измеренным во время цикла 3 и цикла 6 фазы лечения.

Заявитель заявил, что открытый дизайн был необходим, поскольку технически невозможно провести слепое лечение пероральным введением таблеток МПА и внутриматочной системы. Использование внутриматочной системы плацебо (ВМС) в слепом дизайне считалось невозможным, поскольку плацебо-ВМС потенциально могло увеличить менструальное кровотечение.

***Комментарий врача:***

***Этот рецензент согласен с обоснованием заявителя о проведении открытого исследования.***

* + - 1. Критерии включения

Для оценки субъектов для включения в исследование использовались следующие критерии:

1. Подписанное информированное согласие
2. ≥ 18 лет
3. Умеет читать и писать, по мнению исследовательского персонала.
4. Значение ФСГ было ≤ 30 мМЕ/мл.
5. Был как минимум 1 ребенок
6. Состоял в стабильных, взаимно моногамных отношениях (только один половой партнер)
7. У вас было кровотечение отмены, объем MBL ≥ 80 мл, измеренный в 2 из 3 циклов на этапе скрининга
8. Был готов заполнить дневниковые карточки, а также использовать и собирать средства гигиенической защиты (прокладки и тампоны), предоставленные спонсором и совместимые с щелочным тестом на гематин, на протяжении всего исследования.
9. Был готов использовать барьерную контрацепцию (например, презервативы) от скрининга до завершения исследования (для пациентов, рандомизированных в группу MPA)
10. Глубина звука матки от 6 до 9 см.
    * + 1. Критерий исключения

Для исключения субъектов из исследования использовались следующие критерии:

1. Были изменения в регулярности менструального цикла (например, короче, длиннее, отсутствие, нерегулярность), приливы, нарушение сна, изменения настроения (например, депрессия, нервное напряжение и раздражительность) в течение последних 3 месяцев.
2. Менструальные циклы были менее 21 дня или более 35 дней в течение последних 3 месяцев.
3. Была беременна или имела подозрение на беременность
4. Имели врожденную или приобретенную аномалию матки, включая миомы, которые деформировали полость матки или цервикальный канал (аномальная гистеросонография); три или менее субсерозных или интрамуральных миом с общим объемом < 5 см3 были приемлемыми.
5. В анамнезе были органические причины маточных кровотечений, такие как хронический эндометрит, аденомиоз, эндометриоз, полипы эндометрия (если они не были успешно удалены), карциномы эндометрия, смешанные мюллеровы мезенхимальные опухоли, лейомиосаркомы или стромальные опухоли эндометрия.
6. Имели острое воспалительное заболевание органов малого таза или воспалительные заболевания органов малого таза в анамнезе, если не было последующей маточной беременности.
7. Был послеродовой эндометрит, замершая беременность или инфицированный аборт за последние 3 месяца.
8. Если при скрининге была обнаружена или подозревалась неоплазия матки или шейки матки или неразрешенный аномальный мазок Папаниколау - действительный мазок Папаниколау, выполненный в течение 6 месяцев после первого визита, можно использовать, если доступен отчет.
9. Имелись признаки злокачественного новообразования или гиперплазии, определенные биопсией эндометрия при скрининге - можно использовать действительную биопсию эндометрия, выполненную в течение 6 месяцев после первого визита, если доступен отчет.
10. Если у вас нелеченый острый цервицит или вагинит, включая бактериальный вагиноз или другие инфекции нижних отделов половых путей.
11. Имели острое заболевание печени или опухоль печени (доброкачественную или злокачественную)
12. Имели состояния, связанные с повышенной восприимчивостью к инфекциям микроорганизмами - такие состояния включали, помимо прочего, лейкемию, синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД) и внутривенное злоупотребление наркотиками.
13. Был генитальный актиномикоз
14. Была ли ранее установленная ВМС или ВМС, которая не была удалена в течение 30 дней до визита 1
15. Использовали пероральные или интравагинальные контрацептивы в течение 30 дней до визита 1.
16. Принимал лекарства, которые могут повлиять на кровотечение (например, антифибринолитики, ингибиторы агрегации тромбоцитов, антикоагулянты)
17. Использовал лекарства, которые могли взаимодействовать с исследуемыми препаратами, например, препараты, индуцирующие или ингибирующие ферменты.
18. Использовал нестероидные противовоспалительные препараты (например, ибупрофен) во время кровотечения после первого визита.
19. Использовали внутримышечные, трансдермальные или имплантированные противозачаточные средства, которые все еще были эффективны (как указано на этикетке каждого конкретного продукта) в течение 30 дней до визита 1.
20. Использовал депо MPA в течение 6 месяцев до визита 1.
21. Была повышенная чувствительность к любому компоненту ЛНГ ВМС или медроксипрогестерона ацетату.
22. В анамнезе или в настоящее время был диагностирован рак молочной железы.
23. В анамнезе была внематочная беременность или состояния, предрасполагающие к внематочной беременности.
24. Была болезнь фон Виллебранда
25. В анамнезе была абляция или дилатация и выскабливание эндометрия в течение 2 месяцев после визита 1.
26. В настоящее время кормит грудью
27. Имели известное или подозреваемое предраковое или злокачественное заболевание, включая злокачественную меланому (исключая другие успешно вылеченные виды рака кожи) и острые злокачественные новообразования, поражающие кровь, или лейкемии; и недавнее трофобластическое заболевание при повышенном уровне ХГЧ или подобные состояния в анамнезе.
28. Имели аномальные лабораторные показатели, которые были исключительными, как указано в лабораторном руководстве, или считались клинически значимыми по усмотрению исследователя и давали подозрение на дисфункцию конкретного органа или системы.
29. Была неконтролируемая гипертония; систолическое артериальное давление в положении сидя ≥ 140 мм рт. ст. или диастолическое артериальное давление ≥ 90 мм рт. ст.
30. Были неконтролируемые заболевания щитовидной железы
31. Если бы вы знали серповидноклеточную анемию
32. Имел известный, неадекватно контролируемый сахарный диабет с поражением сосудов.
33. Повышенная частота или тяжесть головных болей, включая мигрени, во время предыдущей терапии эстрогенами или мигрени в настоящее время или в анамнезе с очаговыми неврологическими симптомами.
34. Имели историю наркозависимости или злоупотребления алкоголем (в течение последних 2 лет)
35. Имели в настоящее время или в анамнезе клинически значимую депрессию, требующую госпитализации.
36. Была эпилепсия и/или астма
37. Получали исследуемый препарат или участвовали в другом клиническом исследовании в течение 4 месяцев до включения в исследование во время визита 1.
38. имелось какое-либо заболевание или состояние, которое могло поставить под угрозу функцию систем организма и привести к изменению всасывания, чрезмерному накоплению, нарушению метаболизма или изменению выведения исследуемого препарата; измененная функция печени или почек, которая в 3 раза превышала верхний предел нормального диапазона
39. В анамнезе были сосудистые заболевания и нарушения свертываемости крови: наличие или анамнез венозных тромбоэмболических заболеваний (тромбоз глубоких вен, легочная эмболия), наличие или анамнез артериальных тромбоэмболических заболеваний (например, инфаркт миокарда, инсульт).
40. Имел индекс массы тела > 35 кг/м2.
41. Была гиперпролактинемия
    * + 1. Сопутствующая терапия

Все сопутствующие лекарственные средства, использованные в ходе исследования, были записаны в CRF. Подробности, включая дозировку, показания, способ введения и продолжительность, были записаны. Потребление железа регистрировали на протяжении всего исследования. Во время исследования запрещалось принимать следующие лекарства:

* Установка другой ВМС или ВМС
* Оральные контрацептивы или интравагинальные контрацептивы.
* Внутримышечные, депо, трансдермальные или имплантированные контрацептивы.
* Аминоглутетимид (Цитадрен)
* Использование нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) во время эпизодов кровотечения (если было необходимо облегчение боли, субъекты могли использовать продукты, не содержащие НПВП, такие как ацетаминофен)
* Использование лекарств, которые могут повлиять на характер кровотечения (например, антифибринолитики, ингибиторы агрегации тромбоцитов, антикоагулянты).
* Использование лекарств, которые могут взаимодействовать с исследуемыми препаратами, например, препараты, индуцирующие или ингибирующие ферменты.
  + - 1. Процедуры исследования

Процедуры исследования для основного исследования 309849 приведены в Таблице 14.

**Таблица 14: Процедуры исследования (исследование 309849)**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Этап отбора | | | |  | Фаза лечения | | | | | | |  |
| Номер посещения | V1 | V2 | V3 | V4 | ПТ | V5 | V6 | V7 | V8 | V9 | V10 | V11 | V12 |
| Цикл лечения |  |  |  |  |  | С1 | | С2 | С3 | С4 | С5 | С6 |  |
| Информированное согласие | Икс |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Демографические данные | Икс |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Физический осмотр | Икс |  |  |  |  | Икс | Икс | Икс | Икс | Икс | Икс | Икс | Икс |
| Рост, вес, кровяное давление, частота сердечных сокращений | Икс | Икс | Икс | Икс |  | Икс | Икс | Икс | Икс | Икс | Икс | Икс | Икс |
| История болезни | Икс |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Критерии входа | Икс | Икс | Икс | Икс |  | Икс |  |  |  |  |  |  |  |
| Гинекологический осмотр | Икс |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | Икс |  |
| Гинекологический анамнез | Икс |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Биопсия эндометрия (или график) | Икс |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | Икс |  |
| Пап-мазок (или график) | Икс |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Трансвагинальное УЗИ |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | Икс |  |
| Гистеросонография (или график) | Икс |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Дневная карточка выдана | Икс |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Обзор записей в дневнике |  | Икс | Икс | Икс |  | Икс | Икс | Икс | Икс | Икс | Икс | Икс |  |
| Химия, ферритин, гематология, анализ мочи | Икс |  |  |  |  | Икс |  |  | Икс |  |  | Икс |  |
| ФСГ, ТТГ, ПРЛ, фактор Виллебранда, гонорея, хламидиоз | Икс |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Выдача санитарной защиты | Икс | Икс | Икс | Икс |  | Икс | Икс | Икс | Икс | Икс | Икс |  |  |
| Собрать санитарную защиту |  | Икс | Икс | Икс |  |  |  |  | Икс |  |  | Икс |  |
| Раздача презервативов | Икс | Икс | Икс | Икс |  | Икс | Икс | Икс | Икс | Икс | Икс | Икс |  |
| Глобальная шкала оценки субъекта/исследователя |  |  |  |  |  |  |  |  | Икс |  |  | Икс |  |
| Обзор МБЛ |  |  | Икс | Икс | Икс |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Моча ХГЧ | Икс | Икс | Икс | Икс |  | Икс | Икс | Икс | Икс | Икс | Икс | Икс |  |
| Выдача/проверка домашнего теста на беременность |  |  |  |  |  | Икс | Икс | Икс | Икс | Икс | Икс | Икс |  |
| Рандомизация |  |  |  |  |  | Икс |  |  |  |  |  |  |  |
| Начато исследуемое лечение |  |  |  |  |  | Икс |  |  |  |  |  |  |  |
| Количество таблеток (МПА) |  |  |  |  |  |  | Икс | Икс | Икс | Икс | Икс | Икс |  |
| Оценка исходных результатов | Икс | Икс | Икс | Икс |  | Икс |  |  |  |  |  |  |  |
| оценка AE |  |  |  |  |  | Икс | Икс | Икс | Икс | Икс | Икс | Икс | Икс |
| Пересмотрите сопутствующие лекарства | Икс | Икс | Икс | Икс |  | Икс | Икс | Икс | Икс | Икс | Икс | Икс | Икс |

Сокращения: V = посещение; С = цикл; PT = фаза предварительной обработки; ФСГ = фолликулостимулирующий гормон; ТТГ = тиреотропный гормон; ПРЛ = пролактин; MBL = менструальная кровопотеря; ХГЧ = хорионический гонадотропин человека; МПА = медроксипрогестерона ацетат; vWF = фактор Виллебранда

Источник: Протокол исследования 309849; страница 31 из 77

***Комментарии медицинского работника:***

* + - * + ***Визит 4 пропускали, если MBL субъекта подтверждался в первых двух циклах.***
        + ***Визит 12 назначался только в том случае, если возникала необходимость устранить какое-либо нежелательное явление.***
        + ***Спираль Мирена вводили в полость матки в течение семи дней после начала менструации. Первую таблетку МПА начали принимать на 16-й день первого цикла лечения.***
        + ***Физикальные осмотры на этапе лечения включали оценку правильности установки СПГ-ВМС. Физикальные осмотры включали пальпацию молочных желез во время 1, 5, 8 и 11 визитов.***
        + ***Рост измерялся только при посещении 1.***
        + ***Биопсия эндометрия во время первого визита проводилась, если достоверная биопсия эндометрия не проводилась в течение предшествующих 6 месяцев.***
        + ***Биопсия эндометрия во время 11-го визита проводилась любому пациенту с толщиной двойной стенки эндометрия > 12 миллиметров.***
        + ***Анализы во время 8-го визита включали только ферритин, гематокрит и гемоглобин.***
      1. Определения кровотечения

Заявитель предоставил определения в разделе 7.5.2.1 протокола исследования:

* + - * + Днем кровотечения считался день, когда требовалась санитарная охрана.
        + Эпизод кровотечения определялся как легкое, нормальное или сильное кровотечение в течение как минимум одного дня. Легкий, нормальный и тяжелый были определены относительно обычного опыта отдельного пациента.
        + День без кровотечения определялся как день, когда в дневниковой карте отмечалось либо отсутствие кровотечения, либо только кровянистые выделения. Пятнистость определялась как не требующая санитарной защиты (кроме ежедневных прокладок)
        + Один эпизод кровотечения состоял из всех дней кровотечения, разделенных не более чем одним днем ​​без кровотечения. Отдельные эпизоды кровотечений состояли из дней кровотечения, разделенных более чем одним днем ​​без кровотечений. Эпизод прекратился через два последовательных дня без кровотечений.
      1. Щелочной гематиновый метод

Этот лабораторный метод измеряет гемоглобин в фиксированном количестве щелочного раствора с помощью спектрофотометра.

* + - 1. Глобальные оценки

Протокол включал две глобальные оценки, по одной исследователями и субъектами, в отношении общего улучшения симптоматики сильного кровотечения. Оценка исследователя основывалась на информации из дневника субъекта, лабораторных данных, медицинских осмотров и интервью с субъектом. Оценка как для исследователя, так и для испытуемого включала 8 возможных ответов:

0 = не оценивается

1 = очень значительно улучшилось

2 = значительно улучшилось

3 = улучшено

4 = без изменений

5 = хуже

6 = намного хуже

7 = намного хуже

* + - 1. Первичные переменные эффективности

Существовали две основные переменные эффективности:

* + - * + Изменение абсолютного значения от базового MBL до MBL конца исследования. MBL для каждого цикла включал межменструальные кровотечения в дополнение к кровотечениям отмены. Базовый MBL представлял собой средний MBL для каждого цикла на этапе скрининга. MBL в конце исследования измерялся во время цикла 6 фазы лечения (при необходимости применялся расчет с использованием последнего перенесенного наблюдения [LOCF], как описано в разделе 5.3.1.16).
        + Доля пациентов с успешным лечением (определяется как MBL в конце исследования < 80 мл и снижение до значения не более 50% от исходного MBL)
      1. Вторичные переменные эффективности

Вторичные переменные эффективности включали следующее:

* + - * + Абсолютное изменение базового уровня MBL до среднего уровня MBL (цикл 3)
        + Процентное изменение от базового уровня MBL до среднего уровня MBL (цикл 3)
        + Процентное изменение от базового уровня MBL до уровня MBL по окончании исследования.
        + Уровень продолжения лечения (доля субъектов, завершивших исследование в группе лечения ЛНГ ВМС)
        + Изменения и абсолютные изменения от исходного уровня к циклу 3, от исходного уровня к циклу 6 и от цикла 3 к циклу 6 фазы лечения рассчитывались для следующих показателей характера кровотечения:

Общее количество дней кровотечения

Общее количество дней, в течение которых наблюдались кровянистые выделения или кровотечения

Общее количество дней, включающих только споттинг

Общее количество эпизодов кровотечения

Процентное изменение гемоглобина, гематокрита и сывороточного ферритина (эти изменения рассчитывались от исходного уровня до цикла 3, от исходного уровня до цикла 6 и от цикла 3 до цикла 6 фазы лечения)

Доля субъектов с улучшением по шкале глобальной оценки исследователя во время цикла 3 и цикла 6 фазы лечения

Доля субъектов с улучшением по шкале общей оценки субъекта во время цикла 3 и цикла 6 фазы лечения

* + - 1. Общий успех исследования

Заявитель заявил, что исследование будет считаться успешным, если:

* + - * + Лечение с помощью ВМС «Мирена» приводило к статистически значимо большему среднему снижению кровопотери, чем лечение МПА (измерялось как изменение абсолютного значения от исходного уровня MBL до уровня MBL в конце исследования) и
        + Лечение с помощью спирали Мирена привело к статистически значимому большему числу пациентов с успешным лечением, чем лечение с помощью МПА и
        + Разница точечных оценок среднего снижения MBL между СПГ ВМС и МПА составила не менее 30 мл и
        + Точечная оценка среднего значения MBL в конце исследования была как минимум на 50 мл меньше, чем точечная оценка среднего исходного значения MBL в группе ЛНГ ВМС.
      1. План статистического анализа

План статистического анализа (SAP) был завершен 5 сентября 2008 г. Первичные и вторичные переменные эффективности были ранее перечислены в этом разделе обзора (5.3.1.13 и 5.3.1.14). Дополнительными ключевыми элементами SAP являются следующие:

Ключевые моменты, связанные с обработкой недостающих данных

* + - * + Для оценки MBL в целях вменения использовался метод переноса последнего наблюдения (LOCF). Если данные MBL в цикле 6 не были доступны или цикл 6 был недействителен, вместо этого в качестве MBL конца исследования использовались данные MBL из цикла 3. Если данные MBL не были доступны в цикле 6 и цикле 3 или оба цикла были недействительными, вместо этого в качестве MBL конца исследования использовался базовый уровень MBL.
        + Циклы продолжительностью более 10 дней с полным отсутствием оценок кровотечения (учет интенсивности кровотечения, собранных данных санитарной охраны, данных об объеме крови) считались недействительными и в этих циклах применяли LOCF.
        + Если данные о санитарной защите были собраны правильно, но отсутствовали данные об объеме MBL, то данные об объеме рассчитывались с использованием среднего объема MBL для правильно зарегистрированных дней в одном и том же эпизоде ​​кровотечения.

Другие ключевые моменты

* + - * + Если имелся эпизод кровотечения, при котором данные о санитарной защите были собраны не полностью во все дни, то недостающие данные об объеме были рассчитаны с использованием среднего объема MBL предыдущего эпизода кровотечения в том же цикле, в котором данные о санитарной защите были собраны правильно. Если предшествующего эпизода кровотечения не было, использовали последующий эпизод.
        + Промежуточный анализ не планировался
        + Для кодирования всех нежелательных явлений использовался Медицинский словарь нормативной деятельности (MedDRA). Класс системы органов и предпочтительный термин использовались для каждого нежелательного явления.
        + Анализ основных переменных эффективности проводился как для полного набора анализа (FAS), так и для набора анализа по протоколу (PPS). FAS был основным анализом для оценки эффективности. В FAS были включены все рандомизированные субъекты. В ППС вошли все субъекты ФАС, которые:

1. Соответствует всем критериям включения/исключения
2. Не принимал запрещенных препаратов
3. Имели не менее 75% общего соблюдения требований к исследуемому препарату (для ВМС СПГ)
4. Соблюдение режима приема исследуемого препарата для каждого цикла было не менее 75% (для MPA).
5. Имели доступный MBL по окончании обучения
6. Не имел серьезных нарушений протокола
7. Завершены все процедуры завершения обучения.
   * + 1. Анализ безопасности

В этом протоколе использовался стандартный мониторинг безопасности (история болезни, медицинский осмотр, мониторинг жизненно важных функций, мазки Папаниколау, биохимический анализ, гематология, анализ мочи, тестирование на беременность, отчеты о нежелательных явлениях и т. д.).

Оцениваемые химические показатели включали креатинин, калий, натрий, общий белок, альбумин, щелочную фосфатазу, аспартатаминотрансферазу (АСТ), аланинаминотрансферазу (АЛТ), гамма-глутамилтрансферазу (ГГТ), ферритин и сывороточный ХГЧ. Специальный химический анализ включал ФСГ, ТТГ и сывороточный пролактин.

Гематологическое тестирование включало гемоглобин, гематокрит, количество эритроцитов (RBC), количество лейкоцитов (WBC), общее количество нейтрофилов, лимфоцитов, моноцитов, эозинофилов, базофилов, количество тромбоцитов и активность фактора фон Виллебранда (vWF).

Анализы мочи включали pH, белок, глюкозу и ХГЧ.

Гонорея и хламидиоз были проверены с помощью мазка из шейки матки перед установкой ВМС. В начале исследования оценивали биопсию эндометрия и гистеросонографию. В конце исследования была проведена биопсия эндометрия по причине (утолщение эндометрия по данным трансвагинальной сонографии). Расположение спирали Мирена подтверждалось при визитах на этапе лечения путем физического осмотра.

Заявитель перечислил конкретные нежелательные явления, которые могли привести к немедленному исключению субъектов из исследования:

* Первые признаки венозного воспаления или образования тромбов (тромбоз, эмболия), например, выраженная боль или отек в ногах, колющая боль при дыхании или кашель неясного происхождения, боль и ощущение сдавления в грудной клетке.
* Плановые серьезные операции (за 4 недели до этого) и/или в случае длительной неподвижности (например, после несчастного случая)
* Мигрень (гемикраниальная головная боль с внезапным началом, сопровождающаяся головокружением и рвотой), возникающая впервые или чаще с необычной выраженностью
* Внезапные сенсорные нарушения (зрительные, слуховые и т. д.)
* Двигательные нарушения (особенно паралич)
* Документально подтвержденная стойкая гипертензия от умеренной до тяжелой степени или необъяснимое повышение артериального давления.
* Желтуха, зуд по всему телу, нарушения оттока желчи (холестаз) или клинически значимое увеличение показателей функции печени (в 3 раза выше верхней границы нормы)
* Эпилептические припадки
* Частичное или полное изгнание ЛНГ ВМС, если система находится вне матки более двух недель во время исследования.
* Беременность
* Для пациенток, получающих ЛНГ ВМС, инфекции органов малого таза, синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД), заболевания, передающиеся половым путем, эндометрит, симптоматический генитальный актиномикоз, трудноизлечимые боли в области таза, тяжелая диспареуния, злокачественные новообразования эндометрия или шейки матки, а также перфорация матки или шейки матки.
* Тяжелые артериальные заболевания, такие как инсульт или инфаркт миокарда.
  + - 1. Поправки к протоколу

Датой изучения исходного протокола было 10 мая 2006 г. Первая поправка к Протоколу 309849 была датирована 16 ноября 2006 г. Эта поправка включала:

* + - * + Допуск субъектов исследования, которые не искали внутриматочную контрацепцию (например, субъекты, перенесшие перевязку маточных труб или у которых был партнер, перенесший вазэктомию)

***Комментарий врача:***

***Хотя указание на «обильное менструальное кровотечение», на которое указывает заявитель, является вторичным и применимо к женщинам, использующим Мирену в качестве внутриматочной контрацепции, не обязательно, чтобы все участницы исследования «искали внутриматочную контрацепцию». Некоторые из этих субъектов могли иметь в анамнезе перевязку маточных труб или их партнеру была проведена вазэктомия.***

Датой изучения второй и последней поправки к Протоколу 309849 было 26 февраля 2008 г. Эта поправка включала:

* + - * + Изменение имени спонсора (Schering AG и Berlex, Inc. на Bayer HealthCare Pharmaceuticals).
        + Административные изменения, касающиеся контактной информации и системы интерактивного голосового ответа при регистрации.
        + Изменения в утилизации исследуемых препаратов в США

(б) (4))

* + - 1. Расположение предметов

Распределение субъектов в исследовании 309849 указано в Таблице 15. Распределение по циклам и результатам групп лечения показано в Таблице 16.

**Таблица 15: Исследование 309849 – Общий характер субъектов**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Диспозиция/Причина** | **СПГ ИУС** | **МПА** | **Общий** |
| Экранированныйеудачные скрининги Полный набор анализов (a) По набору протоколов (b)  Набор для анализа безопасности (c) Исследование завершено  Досрочное прекращение участия в исследовании   * Отзыв согласия * Отклонение протокола * Неблагоприятное событие * Объект потерян; Никакой дополнительной информации * Другой   Исследуемый препарат никогда не принимался. Завершен прием исследуемого препарата. Статус исследуемого препарата неизвестен.  Причины преждевременного прекращения приема исследуемого препарата (возможно несколько причин)   * Отзыв согласия * Отклонение протокола * Неблагоприятное событие * Объект потерян; Никакой дополнительной информации * Ранний терапевтический успех * Другой | 82 (100%)  37 (45,1%)  80 (97,6%)  73 (89,0%)  9 (11,0%)  1 (1,2%)  0 (0%)  4 (4,9%)  2 (2,4%)  2 (2,4%)  2 (2,4%)  73 (89,0%)  2 (2,4%)  1 (1,2%)  0 (0%)  4 (4,9%)  2 (2,4%)  0 (0%)  2 (2,4%) | 83 (100%)  45 (54,2%)  82 (98,8%)  72 (86,7%)  11 (13,3%)  3 (3,6%)  4 (4,8%)  2 (2,4%)  1 (1,2%)  1 (1,2%)  1 (1,2%)  69 (83,1%)  2 (2,4%)  3 (3,6%)  4 (4,8%)  2 (2,4%)  1 (1,2%)  2 (2,4%)  2 (2,4%) | 807  642  165 (100%)  82 (49,7%)  162 (98,2%)  145 (87,9%)  20 (12,1%)  4 (2,4%)  4 (2,4%)  6 (3,6%)  3 (1,8%)  3 (1,8%)  3 (1,8%)  142 (86,1%)  4 (2,4%)  4 (2,4%)  4 (2,4%)  6 (3,6%)  3 (1,8%)  2 (1,2%)  4 (2,4%) |

ЛНГ ВМС = внутриматочная система, высвобождающая левоноргестрел; МПА = медроксипрогестерона ацетат

а = определяется как все рандомизированные субъекты

b = Определяются как все рандомизированные субъекты, которые соответствовали всем критериям включения/исключения, не принимали никаких запрещенных лекарств, имели не менее 75% общего соблюдения исследуемого препарата, не имели серьезных нарушений протокола и завершили все процедуры завершения исследования.

c = Определяется как все рандомизированные субъекты, которые приняли хотя бы одну таблетку МПА или которым была установлена ​​спираль Мирена или попытались ввести ее.

Источник: Отчет об исследовании A38313, текстовая таблица 4; страница 56 из 126

***Комментарий врача:***

***Из 165 субъектов, рандомизированных в исследовании 309849, 103 субъекта были рандомизированы в 29 исследовательских центрах США и 62 субъекта были рандомизированы в 11 зарубежных исследовательских центрах (9 центров в Канаде и 2 центра в Бразилии).***

**Таблица 16: Исследование 309849 – Завершение субъектов по циклам и группам лечения**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Циклы завершены** | **СПГ ИУС** | **МПА** | **Общий** |
|  | **(n=82)** | **(n=83)** | **(n=165)** |
| Цикл 1 | 79 (96,3%) | 81 (97,6%) | 160 (97,0%) |
| Цикл 2 | 76 (92,7%) | 80 (96,4%) | 156 (94,5%) |
| Цикл 3 | 75 (91,4%) | 77 (92,8%) | 152 (92,1%) |
| Цикл 4 | 74 (90,2%) | 74 (89,2%) | 148 (89,7%) |
| Цикл 5 | 73 (89,0%) | 70 (84,3%) | 143 (86,7%) |
| Цикл 6 | 73 (89,0%) | 70 (84,3%) | 143 (86,7%) |
| Цикл 7 | NA | 16 (19,3%) | 16 (9,7%) |
| Отсутствующий | 3 (3,7%) | 2 (2,4%) | 5 (3,0%) |

ЛНГ ВМС = внутриматочная система, высвобождающая левоноргестрел; МПА = медроксипрогестерона ацетат а = седьмой цикл был возможен только для субъектов, получавших МПА

Источник: Отчет об исследовании A38313, текстовая таблица 5; страница 57 из 126

* + - 1. Отклонения от протокола

Примерно у половины (50,3%) участников исследования было хотя бы одно серьезное отклонение от протокола, а у одной трети (34,5%) было незначительное отклонение от протокола. По мнению заявителя, большинство отклонений были процедурными, связанными с лечением или были связаны с ошибкой критериев включения или исключения при включении в исследование.

***Комментарий врача:***

***Биостатистик доктор Фанг проанализировал влияние отклонений от протокола и не обнаружил никакого влияния на эффективность ЛНГ ВМС.***

* + - 1. Демография

Демографические данные исследования 309849 приведены в Таблице 17.

**Таблица 17: Исследование 309849 – Демография и исходные характеристики**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Диспозиция/Причина** | **СПГ ИУС**  **(n=82)** | **МПА**  **(n=83)** | **Общий**  **(n=165)** |
| Средний возраст (лет [диапазон]) Возрастная группа 18–35 лет Возрастная группа > 35 лет Этническая группа   * Кавказский * Черный * латиноамериканец * Азиатский * ДругойСредний вес (кг) Средний рост (см)   Индекс массы тела (кг/м2) | 38,3 [26–50]  19 (23,2%)  63 (76,8%)  56 (68,3%)  17 (20,7%)  6 (7,3%)  2 (2,4%)  1 (1,2%)  73,4  164,4  27,2 | 39,3 [26-53]  13 (15,7%)  70 (84,3%)  62 (74,7%)  13 (15,7%)  6 (7,2%)  1 (1,2%)  1 (1,2%)  73,4  163,8  27,4 | 38,8 [26–53]  32 (19,4%)  133 (80,6%)  118 (71,5%)  30 (19,4%)  12 (7,3%)  3 (1,8%)  2 (1,2%)  73,4  164,1  27,3 |

ЛНГ ВМС = внутриматочная система, высвобождающая левоноргестрел; MPA = медроксипрогестерона ацетат Источник: Отчет об исследовании A38313, текстовая таблица 8; страница 61 из 126

* + - 1. Медицинский анамнез (включая хирургический и гинекологический анамнез)

Распределение медицинских и хирургических историй по группам лечения было аналогичным.

Исторические данные, относящиеся к событиям, связанным с менархе и беременностью, были схожими в обеих группах лечения, как показано в Таблице 18.

**Таблица 18: Исследование 309849 – Гинекологический/акушерский анамнез**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | **СПГ ИУС**  **(n=82)** | **МПА**  **(n=83)** | **Общий**  **(n=165)** |
| Средний возраст наступления менархе (лет) [диапазон] | 12,5 [9-17] | 12,5 [9-18] | 12,5 [9-18] |
| Среднее количество беременностей [диапазон] | 3,0 [1-8] | 3.2 [1-7] | 3.1 [1-8] |
| Среднее число рождений [диапазон] | 2,5 [1-5] | 2,6 [1-7] | 2,5 [1-7] |
| Среднее количество вагинальных родов [диапазон] | 1,7 [0-4] | 1,7 [0-5] | 1,7 [0-5] |
| Среднее количество абортов [диапазон] | 0,5 [0-4] | 0,5 [0-6] | 0,5 [0-6] |
| Среднее количество кесаревых сечений [диапазон] | 0,7 [0-4] | 0,8 [0-4] | 0,8 [0-4] |
| Среднее количество внематочных беременностей [диапазон] | 0,0 [0-0] | 0,0 [0-1] | 0,0 [0-1] |
| Среднее количество лет с момента последнего рождения или аборта [диапазон] | 8,8 [1-24] | 8,9 [0–23] | 8,9 [0–24] |

ЛНГ ВМС = внутриматочная система, высвобождающая левоноргестрел; MPA = медроксипрогестерона ацетат Источник: Отчет об исследовании A38313, текстовая таблица 10; страница 63 из 126

Распределение методов контрацепции было аналогичным, как показано в Таблице 19.

**Таблица 19. Исследование 309849 – История контрацепции в течение предыдущих 30 дней**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | **СПГ ИУС**  **(n=82)** | **МПА**  **(n=83)** | **Общий**  **(n=165)** |
| Метод контрацепции |  |  |  |
| * Никто | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) |
| * Презерватив | 17 (20,7%) | 22 (26,5 | 39 (23,6%) |
| * Оральный | 1 (1,2%) | 0 (0%) | 1 (0,6%) |
| * Внутриматочное противозачаточное средство | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) |
| * Другой | 56 (68,3%) | 50 (60,2%) | 106 (64,2%) |
| * Отсутствующий | 8 (9,8%) | 11 (13,3%) | 19 (11,5%) |

ЛНГ ВМС = внутриматочная система, высвобождающая левоноргестрел; MPA = медроксипрогестерона ацетат Источник: Отчет об исследовании A38313, текстовая таблица 11; страница 63 из 126

У всех рандомизированных субъектов клинического исследования были регулярные циклы. В следующей таблице (Таблица 20) приведены более подробные сведения о цикле и кровотечениях.

**Таблица 20. Исследование 309849 – Описательная статистика менструального анамнеза по рандомизированным группам лечения**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | **СПГ ИУС**  **(n=82)** | **МПА**  **(n=83)** | **Общий**  **(n=165)** |
| Продолжительность цикла (дни) |  |  |  |
| * Иметь в виду | 27,2 | 27,3 | 27,2 |
| * СД | 3.39 | 2.29 | 2,88 |
| * Диапазон | 7\*-33 | 21-32 | 7\*-33 |
| Продолжительность менструации (дни) |  |  |  |
| * Иметь в виду | 6.2 | 6.3 | 6.3 |
| * СД | 1,64 | 1,54 | 1,59 |
| * Диапазон | 3-14 | 4-14 | 3-14 |
| Интенсивность кровотечения (n) [%] |  |  |  |
| Нормальный | 1 (1,2%) | 2 (2,4%) | 3 (1,8%) |
| Тяжелый | 81 (98,8%) | 81 (97,6%) | 162 (98,2%) |
| Межциклические вагинальные кровотечения (n) [%] |  |  |  |
| Нет | 80 (97,6%) | 75 (90,4%) | 155 (93,9%) |
| Да | 2 (2,4%) | 8 (9,6%) | 10 (6,1%) |
| Дисменорея (n) [%] |  |  |  |
| Нет | 34 (41,5%) | 33 (39,8%) | 67 (40,6%) |
| Да | 48 (58,5%) | 50 (59,4%) | 98 (59,4%) |

ЛНГ ВМС = внутриматочная система, высвобождающая левоноргестрел; MPA = медроксипрогестерона ацетат SD = стандартное отклонение

\* = Эта неожиданно малая длина цикла была проверена по базе данных. Считается, что запись представляет результаты только одного субъекта и считается ошибкой ввода, которая должна была отражать продолжительность менструации, а не продолжительность цикла, но это не может быть подтверждено.

Источник: Отчет об исследовании A38313, текстовая таблица 11; страница 63 из 126

***Комментарий врача:***

***Из таблицы менструального анамнеза следует, что в группу лечения МПА было рандомизировано несколько больше субъектов с историей внутрициклических кровотечений.***

* + - 1. Предыдущее и сопутствующее лечение

Предыдущие препараты применяли 52,1% участников исследования (по данным ФАС). Наиболее часто (>5% испытуемых) ранее применявшимися препаратами были производные пропионовой кислоты (14,5%), анилиды (10,9%) и производные имидазола (7,9%).

Сопутствующие препараты применяли 86,3% участников исследования (FAS). Наиболее часто (>5% испытуемых) сопутствующими препаратами были анилиды (34,5%), пероральное двухвалентное железо (16,4%), поливитамины (14,5%), производные имидазола (11,5%), производные пропионовой кислоты (10,3%). , другие антигистаминные препараты (7,3%), гормоны щитовидной железы (6,7%), натуральные

алкалоиды опия (6,1%), препараты железа (6,1%), селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (6,1%) и поливитамины с минералами (5,5%).

***Комментарий врача:***

***Согласно сопутствующему набору данных, 6 субъектов ЛНГ ВМС и 5 субъектов МПА одновременно использовали гормоны щитовидной железы во время исследования. Нарушения щитовидной железы редко могут быть связаны с маточным кровотечением. Поскольку количество субъектов, принимающих препараты щитовидной железы, примерно одинаково в обеих группах лечения, автор обзора не ожидает какого-либо влияния на эффективность.***

* + - 1. Соблюдение режима лечения

Чтобы контролировать соблюдение режима лечения субъектами в группе лечения MPA, субъекты записывали ежедневное потребление в дневниковую карточку. При каждом посещении записи в дневнике проверялись персоналом исследовательского центра. Кроме того, субъекты должны были возвращать весь неиспользованный исследуемый препарат (MPA) персоналу исследовательского центра при каждом посещении для подсчета таблеток. Флакон с неиспользованными таблетками был повторно выдан субъекту.

Для группы лечения MPA соблюдение режима лечения рассчитывалось как количество дней, в течение которых субъекты принимали таблетку в течение 10 последовательных дней с даты приема первой таблетки (т. е. день 16 ± 1 день) в каждом цикле, разделенное на 10 дней.

Если у субъектов были более короткие менструальные циклы (т. е. <25 дней на цикл на протяжении всего исследования или в течение 6-го цикла), соответствие 6-му циклу рассчитывалось следующим образом: если испытуемые принимали таблетки каждый день с даты первого приема таблетки (т. е. с 16-го дня). ±1 день) в 6-м цикле до последней даты дневника соблюдение режима лечения считалось 100% независимо от общего количества дней приема таблеток.

Для группы лечения спиралью Мирена комплаентность рассчитывалась как количество дней, в течение которых субъекты делали попытку введения или сохраняли введенную ВМС Мирена (т. е. либо дата окончания исследования, либо последняя дата в дневнике, в зависимости от того, что наступило раньше, минус День 1 цикла 1), разделенный на продолжительность лечения.

Общая приверженность лечению была выше для ЛНГ ВМС по сравнению с перорально вводимым МПА: 95,1% против 71,6% пациентов, соответственно, достигли или превысили уровень соблюдения 75%, рассчитанный для всех циклов лечения.

* + - 1. Первичные результаты эффективности – абсолютное изменение исходного уровня MBL по сравнению с уровнем MBL в конце исследования.

Изменение MBL от исходного уровня до середины исследования и от исходного уровня до конца исследования показано в Таблице 21. Показаны как медианные, так и средние результаты.

**Таблица 21. Исследование 309849 – Сводная информация о средней менструальной кровопотере с течением времени (набор для анализа)**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Момент времени** | **Группа лечения** | **н** | **медиана**  **MBL (мл)** | **Диапазон (мл)** | **Иметь в виду** | **СД** |
| Базовый уровень | СПГ ИУС МПА | 79  81 | 147,96  154,20 | 68,3 - 431,4  63,4 – 456,0 | 164,92  170,58 | 70,43  77,67 |
| Середина исследования | СПГ ИУС МПА | 81  81 | 30.30  136,20 | 00 – 317,5  0,0 – 404,8 | 55,81  149,38 | 62.10  88,29 |
| Окончание обучения | СПГ ИУС МПА | 81  81 | 7.10  121,47 | 0,0 – 1435,6  0,0 – 437,7 | 49.14  131,57 | 166,96  84,33 |

ЛНГ ВМС = внутриматочная система, высвобождающая левоноргестрел; MPA = ацетат медроксипрогестерона MBL = менструальная кровопотеря

Источник: Отчет об исследовании A38313, текстовая таблица 13; стр. 68 из 126 и таблица 21; страница 80 из 318

Заявитель рассчитал значения p для изменений по сравнению с базовым уровнем (критерий Уилкоксона).

Результаты как в середине исследования, так и в конце исследования составили P<0,001, как показано в Таблице 22.

**Таблица 22. Исследование 309849 – Абсолютное изменение средней менструальной кровопотери по сравнению с исходным уровнем (набор для анализа)**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Момент времени** | **Группа лечения** | **н** | **медианаMBL (мл)** | **Изменение по сравнению с базовым уровнем (мл)** | **P-значение**  **Тест Уилкоксона** |
| Средне- | СПГ ИУС | 79 | 147,96 | - 115,13 |  |
| Изучать |  |  |  |  | Р<0,001 |
|  | МПА | 81 | 154,20 | - 3,15 |  |
| Конец чего-либо- | СПГ ИУС | 79 | 147,96 | - 128,78 |  |
| Изучать |  |  |  |  | Р<0,001 |
|  | МПА | 81 | 154,20 | - 17,77 |  |

ЛНГ ВМС = внутриматочная система, высвобождающая левоноргестрел; MPA = ацетат медроксипрогестерона MBL = менструальная кровопотеря

Источник: Отчет об исследовании A38313, текстовая таблица 14; стр. 68 из 126 и Краткое описание клинической эффективности; страница 12 из 108.

Среди 165 субъектов с ФАС всего 160 субъектов (79 с ЛНГ ВМС и 81 с МПА) были доступны для анализа MBL.

Субъекты 12505 (ВМС СПГ) и 135005 и 13216 (МПА) не были включены в анализ из-за отсутствия данных дневника, а субъекты 24723 и 24812 (ВМС ЛНГ) не были доступны из-за неверных исходных данных.

Результаты теста Уилкоксона показали статистически значимую разницу в абсолютном MBL от исходного уровня до конца исследования между двумя группами лечения (средние изменения -128,8 мл ЛНГ ВМС против -17,8 мл МПА; p <0,001).

* + - 1. Первичные результаты эффективности – доля субъектов с успешным лечением

Успешное лечение определялось как содержание MBL в конце исследования <80 мл и снижение до значения, не превышающего 50 % от исходного уровня MBL. Доля субъектов с успешным лечением и рассчитанные значения p приведены в Таблице 23.

**Таблица 23: Исследование 309849 – Доля субъектов с успешным лечением (набор для анализа)**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Оценка** | **СПГ ИУС**  **Н =82** | **МПА**  **Н=83** | **%**  **Разница** | **95% ДИ** | **p-значение (б)** |
| Успех (а) Н  да нет  Завершение обучения MBL  < 80 мл N  да нет  Снижение MBL в конце исследования  ≥50% исходного MBL  Н  да нет | 79 (100%)  67 (84,8%)  12 (15,2%)  81 (100%)  71 (87,7%)  10 (12,3%)  79 (100%)  67 (84,8%)  12 (15,2%) | 81 (100%)  18 (22,2%)  63 (77,8%)  81 (100%)  24 (29,6%)  57 (70,4%)  81 (100%)  22 (27,2%)  59 (72,8%) | 62,6  58,0  57,6 | 50,56-74,61  45,77-70,28  45.14-70.16 | <0,001  <0,001  <0,001 |

ЛНГ ВМС = внутриматочная система, высвобождающая левоноргестрел; MPA = ацетат медроксипрогестерона MBL = менструальная кровопотеря; CI = доверительный интервал

(a) = Успешное лечение определяется как: MBL в конце исследования < 80 мл и снижение MBL в конце исследования.

≥ 50% исходного MBL

(б) = критерий Хи-квадрат Пирсона. Уровень значимости теста составляет 0,05 (двусторонний). Источник: Отчет об исследовании A38313, текстовая таблица 15; страница 70 из 126

Хотя протокол исследования предусматривал наличие двух основных конечных точек, заявитель также определил два дополнительных критерия успеха, которые показаны в Таблице 24.

***Комментарий врача:***

***В разделе «Клинические исследования» на этикетке упоминаются только две предварительно определенные совместные первичные конечные точки.***

**Таблица 24. Исследование 309849 – Общие критерии успеха исследования (полный набор анализа)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Критерий успеха** | **Полученные результаты** | **Критерии**  **Встретил?** |
| 1. Лечение спиралью Мирена приводило к статистически значимому большему снижению кровопотери, чем лечение МПА (измерялось как изменение абсолютного значения от исходного уровня MBL до уровня MBL в конце исследования). 2. Лечение с помощью спирали Мирена привело к статистически значимо большему количеству субъектов с успешным лечением, чем лечение с помощью МПА. 3. Разница точечных оценок среднего снижения MBL между СПГ ВМС и МПА составляла не менее 30 мл (от исходного уровня до конца исследования). 4. Точечная оценка среднего показателя MBL в конце исследования составила   по крайней мере на 50 мл меньше точечной оценки среднего базового уровня MBL в группе ЛНГ ВМС | р<0,001  р<0,001  -75,67 мл  -114,68 мл | Да  Да  Да  Да |

ЛНГ ВМС = внутриматочная система, высвобождающая левоноргестрел; MPA = ацетат медроксипрогестерона MBL = менструальная кровопотеря

Источник: Отчет об исследовании A38313, текстовая таблица 16; страница 71 из 126

Примечание. Критерий успеха № 1 выражается в виде медианного значения, как показано в Таблице 22.

* + - 1. Вторичные результаты эффективности

Результаты вторичной эффективности обобщены в Таблице 25.

**Таблица 25. Исследование 309849 – Вторичные конечные точки**

|  |  |
| --- | --- |
| **Вторичные конечные точки** | **Полученные результаты** |
| Абсолютное изменение от базового MBL до MBL среднего уровня по сравнению с MPA  Процентное изменение от базового MBL до MBL в середине исследования по сравнению с MPA  Процентное изменение от базового уровня MBL до уровня MBL, полученного в конце исследования, по сравнению с MPA.  Скорость продолжения в течение 180 дней для СПГ ВМС  Среднее количество дней кровотечения (исходный уровень/цикл 3/цикл 6) для ЛНГ ВМС  Среднее количество дней кровотечения (исходный уровень/цикл 3/цикл 6) для МПА  Среднее количество дней кровотечения и кровянистых выделений (исходный уровень/3-й цикл/6-й цикл) для спирали Мирена  Среднее количество дней кровотечения и кровянистых выделений (исходный уровень/3-й цикл/6-й цикл) для МПА  Среднее количество дней мазков (исходный уровень/цикл 3/цикл 6) для СПГ ВМС  Среднее количество дней мазков (исходный уровень/цикл 3/цикл 6) для MPA  Общее процентное увеличение гемоглобина (от исходного уровня до 6-го цикла) для ЛНГ ВМС (медиана)  Общее процентное увеличение гемоглобина (от исходного уровня до 6-го цикла) для МПА (медиана)  Общее процентное увеличение гематокрита (от исходного уровня до 6-го цикла) для ЛНГ ВМС (медиана)  Общее процентное увеличение гематокрита (от исходного уровня до 6-го цикла) для МПА (медиана)  Общее процентное увеличение ферритина (от исходного уровня до 6-го цикла) для ЛНГ ВМС (медиана)  Общее процентное увеличение ферритина (от исходного уровня до 6-го цикла) для МПА (медиана)  Доля субъектов с улучшением по шкале глобальной оценки Investigator для СПГ ВМС на цикле 6 Доля субъектов с улучшением по Investigator  Глобальная шкала оценки MPA на этапе 6  Доля субъектов с улучшением по шкале общей оценки пациентов после применения ЛНГ ВМС в 6-м цикле Доля субъектов с улучшением показателей пациентов  Шкала общей оценки MPA на 6-м цикле | р<0,001  (Тест Уилкоксона) p>0,0001  (t-тест) p>0,0001  (t-тест) 90,12%  5,6/5,9/4,2  5,6/5,2/5,2  6,3/11,9/8,6  6,8/6,9/6,9  1,2/7,3/5,4  1,8/2,3/2,2  7,5%  1,9%  5,4%  0%  68,8%  14,3%  93,6%  61,0%  93,6%  67,1% |

ЛНГ ВМС = внутриматочная система, высвобождающая левоноргестрел; MPA = ацетат медроксипрогестерона MBL = менструальная кровопотеря

Источник: Отчет об исследовании A38313 — Таблица 37 (Из раздела таблиц исследования, стр. 98 из 318); Текстовые таблицы 18, 19, 20, 21, 22, 23, 25, 27, 28, 29 (Из отчета об исследовании, страницы 73–85 из 126)

***Комментарий врача:***

***Как показано в предыдущей таблице, все вторичные конечные точки эффективности подтверждают показания, за исключением увеличения количества дней кровотечения/кровянистых выделений для ЛНГ ВМС по сравнению с МПА. Этот рецензент считает, что выраженное уменьшение объема кровопотери перевешивает недостатки наличия еще нескольких дней легкого кровотечения или кровянистых выделений.***

* + - 1. Безопасность – степень воздействия

В набор для анализа безопасности (SAF) вошли все рандомизированные субъекты, которые получили по крайней мере 1 дозу МПА или которым была введена спираль Мирена или предпринята попытка введения (т. е. неудачное введение). Эта популяция включала 162 субъекта (98,2% рандомизированных субъектов), 80 из которых получали лечение ЛНГ ВМС и 82 получали лечение МПА.

* + - 1. Безопасность после установки сприали Мирена – Обзор событий

Обзор событий безопасности Мирена показан в Таблице 26.

**Таблица 26. Исследование 309849 – Обзор количества (%) субъектов с нежелательными явлениями, возникшими во время лечения (набор анализа безопасности)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Предметы** | **СПГ ИУС**  **N = 80 n (%)** | **МПА**  **N= 82 n (%)** | **Общий**  **N = 162 n (%)** |
| По крайней мере с 1 НЯ  С НЯ тяжелой интенсивности С НЯ средней интенсивности С НЯ легкой интенсивности  С НЯ, связанными с препаратом С СНЯ  Кто прекратил приём исследуемого препарата из-за НЯ  Который умер | 68 (85,0)  13 (16,3)  29 (36,3)  26 (32,5)  38 (47,5)  1 (1,3)  4 (5,0)  0 | 52 (63,4)  7 (8,5)  29 (35,4)  16 (19,5)  31 (37,8)  0  2 (2,4)  0 | 120 (74,1)  20 (12,3)  58 (35,8)  42 (25,9)  69 (42,6)  1 (0,6)  6 (3,7)  0 |

ЛНГ ВМС = внутриматочная система Мирена, высвобождающая левоноргестрел; MPA = медроксипрогестерона ацетат, AE = нежелательное явление; SAE = серьезное нежелательное явление

Источник: Отчет об исследовании A38313, текстовая таблица 33; страница 90 из 126

* + - 1. Безопасность – распространенные нежелательные явления

Часто встречающиеся нежелательные явления (>2%) представлены в Таблице 27.

**Таблица 27. Исследование 309849 – Количество (%) субъектов с частыми (≥2%) нежелательными явлениями, возникшими во время лечения, по предпочтительному сроку и по убыванию частоты возникновения в группе лечения ЛНГ ВМС (набор анализа безопасности)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Предпочтительный срок** | **СПГ ИУС N =80**  **п (%)** | **МПА N=82**  **п (%)** | **ОбщийН = 162**  **п (%)** |
| Головная больКиста яичника Бактериальный вагинит  Инфекция мочевыводящих путей, акне  Гипертонический синусит  Инфекция верхних дыхательных путей. Болезненность груди.  УсталостьБоль в области таза  Увеличение веса Боль в животе Боль в нижней части живота Артралгия  Киста молочной железы Меноррагия Спазм матки Боль в спине Боль в груди Бронхит Коитальное кровотечение Кашель Депрессия Дисменорея Метеоризм Гастроэнтерит  Генитальные выделения  Осложнение при использовании внутриматочной спирали Выделение внутриматочной спирали Раздражительность  Снижение либидо Метроррагия Назофарингит Лейомиома матки Выделения из влагалища  Вирусная инфекция верхних дыхательных путей  Вульвовагинальная микотическая инфекция | 13 (16,3)  10 (12,5)  9 (11,3)  6 (7,5)  5 (6,3)  5 (6,3)  5 (6,3)  5 (6,3)  4 (5,0)  4 (5,0)  4 (5,0)  4 (5,0)  3 (3,8)  3 (3,8)  3 (3,8)  3 (3,8)  3 (3,8)  3 (3,8)  2 (2,5)  2 (2,5)  2 (2,5)  2 (2,5)  2 (2,5)  2 (2,5)  2 (2,5)  2 (2,5)  2 (2,5)  2 (2,5)  2 (2,5)  2 (2,5)  2 (2,5)  2 (2,5)  2 (2,5)  2 (2,5)  2 (2,5)  2 (2,5)  2 (2,5)  2 (2,5) | 9 (11,0)  2 (2,4)  3 (3,7)  3 (3,7)  5 (6,1)  1 (1,2)  3 (3,7)  1 (1,2)  3 (3,7)  2 (2,4)  2 (2,4)  5 (6,1)  2 (2,4)  5 (6,1)  4 (4,9  1 (1,2)  1 (1,2)  1 (1,2)  1 (1,2)  0  1 (1,2)  0  0  1 (1,2)  3 (3,7)  0  1 (1,2)  0  0  0  0  3 (3,7)  0  3 (3,7)  4 (4,9)  1 (1,2)  0  3 (3,7) | 22 (13,6)  12 (7,4)  12 (7,4)  9 (5,6)  10 (6,2)  6 (3,7)  8 (4,9)  6 (3,7)  7 (4,3)  6 (3,7)  6 (3,7)  9 (5,6)  5 (3,1)  8 (4,9)  7 (4,3)  4 (2,5)  4 (2,5)  4 (2,5)  3 (1,9)  2 (1,2)  3 (1,9)  2 (1,2)  2 (1,2)  3 (1,9)  5 (3,1)  2 (1,2)  3 (1,9)  2 (1,2)  2 (1,2)  2 (1,2)  2 (1,2)  5 (3,1)  2 (1,2)  5 (3,1)  6 (3,7)  3 (1,9)  2 (1,2)  5 (3,1) |

ЛНГ ВМС = внутриматочная система, высвобождающая левоноргестрел; MPA = медроксипрогестерона ацетат Источник: Отчет об исследовании A38313, текстовая таблица 37; страница 94 из 126

***Комментарий врача:***

***Процент кист яичников (12,5%) соответствует процентному значению, указанному на текущей этикетке Мирены®.***

* + - 1. Безопасность – несмертельные серьезные нежелательные явления

Об одном SAE было сообщено в исследовании 309849. У субъекта 24514, получавшего лечение с помощью ЛНГ ВМС, в конце исследования была обнаружена киста яичника. Дальнейший анамнез примерно через 4 месяца включал гистерэктомию и двустороннюю сальпингоофорэктомию по поводу эндометриоза. Заявитель не считал, что это событие связано с лечением исследуемым препаратом.

***Комментарий врача:***

***В истории болезни субъекта 24514 (записанного как пациентка 014 в отделении 245 в Канаде) не было упоминания об эндометриозе. Эндометриоз был критерием исключения. Субъекту было 43 года, в анамнезе было четыре беременности. Ее муж перенес вазэктомию. В CRF указана умеренная дисменорея в анамнезе, которая продолжалась в течение 2 лет до исследования. Умеренная меноррагия продолжалась в течение 11 лет. В конце исследования была обнаружена киста правого яичника размером 5 см. Киста не рассосалась. На решение о гистерэктомии и двусторонней сальпингоофорэктомии также повлиял сильный семейный анамнез рака молочной железы первой степени. Заявитель не указал никакой информации о генетических исследованиях (например, мутациях BRCA 1 или 2). Во время операции ВМС удалили вместе с маткой. Патология выявила эндометриоз.***

***Хотя вполне вероятно, что эндометриоз у нее уже существовал на момент включения в исследование, автор обзора не ожидал какого-либо влияния на общую эффективность исследования. Также маловероятно, что спираль мирена могла бы усугубить ее эндометриоз. Мощные прогестины могут облегчить состояние при эндометриозе, но эффект ЛНГ ВМС, вероятно, будет слишком далек от очага эндометриоза в яичниках, чтобы улучшить течение заболевания.***

* + - 1. Безопасность – Смерти

В ходе исследования 309849 не было зарегистрировано ни одного случая смерти.

* + - 1. Безопасность – прекращение приема из-за побочных эффектов

Субъекты, прекратившие участие в базовом исследовании 309849 из-за нежелательных явлений, перечислены в Таблице 28.

**Таблица 28. Исследование 309849: Субъекты, прекратившие прием исследуемого препарата из-за нежелательного явления**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Номер субъекта** | **Группа лечения** | **Прекращение производства** |
| 10101  10120  12219  12505  10703  12308 | СПГ ИУС СПГ ИУС СПГ ИУС СПГ ИУС МПА  МПА | Боль внизу живота  Вывих ВМС, меноррагия, спазмы матки Боли внизу живота,  Меноррагия Головокружение  Задержка жидкости |

ЛНГ ВМС = внутриматочная система, высвобождающая левоноргестрел; МПА = медроксипрогестерона ацетат

Источник: Отчет об исследовании A38313; текстовая таблица 38, стр. 97 из 126 и набор данных IN.TERMIA через JMP

***Комментарий врача:***

***Меноррагия, о которой сообщалось у субъекта 10120, началась 2 августа 2007 г. и, как сообщается, исчезла 1 сентября 2007 г. В анамнезе не было хирургического вмешательства или переливания крови. В анамнезе была маленькая миома.***

***Меноррагия, о которой сообщалось у субъекта 12505, началась 18 ноября 2007 г. и, как сообщается, исчезла через три дня, 20 ноября 2007 г. В анамнезе не было хирургического вмешательства или переливания крови. Сообщалось также, что у этого субъекта была миома.***

* + - 1. Безопасность – Клиническая лаборатория

Средние значения химического состава сыворотки находились в пределах нормы во все моменты времени для каждого аналита. Средние изменения от исходного уровня к каждому моменту времени были небольшими и одинаковыми в группах лечения.

Увеличение гемоглобина, гематокрита и ферритина было отмечено во вторичных результатах эффективности, представленных ранее в этом обзоре. Никаких проблем с безопасностью гематологических лабораторий не было. Анализы мочи не выявили никаких проблем с безопасностью.

* + - 1. Безопасность – жизненно важные признаки

Следующие жизненно важные показатели и показатели тела анализировались и суммировались при каждом визите в рамках исследования: вес, систолическое и диастолическое артериальное давление и частота сердечных сокращений. Никаких различий в среднем весе, систолическом артериальном давлении, диастолическом артериальном давлении или частоте сердечных сокращений не наблюдалось между группами лечения или с течением времени.

##### Поддерживающее исследование 92549 (отчеты A02916 и B088)

* + - 1. Поддерживающее исследование 92549 – эффективность

Это было открытое рандомизированное сравнительное исследование в параллельных группах эффективности и безопасности ЛНГ ВМС по сравнению с пероральным норэтистероном (норэтиндроном), назначаемым в дозе 15 мг/день в течение 5-25 дней каждого цикла при лечении идиопатических заболеваний. меноррагия (MBL ≥80 мл за цикл, определяемая щелочно-гематиновым методом) у здоровых рожавших женщин в возрасте от 18 до 45 лет.

Исследование состояло из трехцикловой сравнительной фазы (Отчет B088) и дополнительной фазы (Отчет A02916). Исследование проводилось в 1 центре в Великобритании. Фаза продления была запланирована на 5 лет, но из-за небольшого числа субъектов (17 субъектов), вступивших в фазу продления, исследование было прекращено, и субъекты находились под наблюдением без лечения в течение 2 или 3 лет.

Первичные переменные эффективности включали сравнительный анализ MBL и анализ успеха лечения.

Что касается MBL, заявитель сравнил снижение MBL в 3-м цикле лечения с MBL до лечения, а также сравнил снижение MBL между группами лечения. Сравнение редукции проводилось с помощью непараметрического критерия суммы рангов Уилкоксона. Лабораторный анализ маннан-связывающего лектина проводили щелочно-гематиновым методом. Успех лечения определялся на основе количества субъектов с MBL менее 80 мл в третьем цикле. Прекращение использования любого метода по любой причине интерпретировалось как неудача. Сводная информация по MBL приведена в Таблице 29.

**Таблица 29. Исследование 92549 – Сводная информация о средней менструальной кровопотере с течением времени (полный набор анализов)**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Момент времени** | **Уход**  **Группа** | **н** | **медиана**  **MBL (мл)** | **Диапазон (мл)** | **Иметь в виду** | **СД** |
| Базовый уровеньЦикл 1  Цикл 3 | СПГ ИУС НЕТТО  СПГ ИУС НЕТТО  СПГ ИУС НЕТТО | 22  22  19  20  21  14 | 105,5  119,5  19,0  46,0  6.0  20,5 | 82-780  82-336  0-62  0-213  0-284  4-137 | 165,3  130,3  20,7  70,3  33,4  32,2 | 160,9  60,6  18,4  66,4  72,2  35,0 |

ЛНГ ВМС = внутриматочная система, высвобождающая левоноргестрел; NET = норэтистерон MBL = менструальная кровопотеря

Источник: Отчет об исследовании B088, таблица E.2.1.12; страница 342 из 767

По данным FAS, медиана MBL снизилась от исходного уровня до 3-го цикла на 94% в группе ЛНГ ВМС по сравнению с 87% в группе NET, но разница в снижении по сравнению с исходным уровнем между группами не была статистически значимой.

Медиана MBL была статистически значимо ниже в группе ЛНГ ВМС, чем в группе NET в цикле 1 (P=0,010) и в цикле 3 (P=0,033), как показано в следующей таблице (таблица 30). (Примечание: это не была заранее указанная первичная конечная точка)

**Таблица 30. Исследование 92549 – Медиана MBL по времени и лечению (полный набор анализов)**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Медиана MBL (м N = число | Л)  из | (от мин до максимума) предметы | Разница значений P между группами лечения |
| **Мирена (СПГ ВМС)** | **СЕТЬ** | | **% Разница** |
| Базовый уровень | 106 (82-780) | 120 (82-336) | |  |
|  | Н = 22 | Н = 22 | |  |
| Цикл 1 | 19 (0–62) | 46 (0-213) | |  |
|  | Н = 19 | Н = 20 | | Р = 0,010 |
| Цикл 3 | 6 (0-284) | 21 (4-137) | |  |
|  | Н = 21 | Н = 14 | | Р = 0,033 |

ЛНГ ВМС = внутриматочная система, высвобождающая левоноргестрел; NET = норэтистерон MBL = менструальная кровопотеря; CI = доверительный интервал

Источник: Краткое изложение клинической эффективности; Текстовая таблица 4; страница 14 из 108

Лечение было признано успешным для 86% (95% доверительный интервал: 65,1% - 97,1%) субъектов, получавших ЛНГ ВМС, по сравнению с 65% (95% доверительный интервал: 40,8% - 84,6%) субъектов, получавших НЭТ, но разница не достигла статистической значимости.

***Комментарий врача: В этом исследовании ЛНГ ВМС сравнивали с прогестином, который вводился в дозе 15 мг/день в течение 21 дня цикла. В базовом исследовании 309849 МПА назначали в течение 10 дней. Норэтистерон — это то же самое, что и норэтиндрон.***

***Норэтиндрон одобрен в США под названиями Micronor® и Nor-QD® (0,35 мг в день) для пероральной контрацепции. Ни один из продуктов не указывает на сильное менструальное кровотечение.***

***Норлютин — это одобренный в США препарат норэтиндрона в дозе 5 мг, который больше не продается. Норлютин имел показания при нарушении менструального цикла и функциональных маточных кровотечениях. Рекомендуемая дозировка варьировалась от 5 до 20 мг в день (5–23 дни цикла). Таким образом, дозировка норэтистерона (15 мг/день в течение 5-25 дней цикла) очень похожа на одобренную схему в США, которая использовалась в период 1950-60 годов. Показания в этот период времени могли быть одобрены на основе менее строгих оценок эффективности, поэтому автор обзора не считает, что***

***Для выявления превосходства необходимо провести сравнение между левоноргестрелом и довольно мощным прогестином, используемым в течение 21 дня.***

***Хотя заявителю не удалось продемонстрировать статистическую значимость ни в разнице в снижении по сравнению с исходным уровнем, ни в успехе лечения, автор обзора по-прежнему полагает, что в этом исследовании продемонстрирована поддерживающая клиническая эффективность. Статистическая выгода, показанная при сравнении медиан, заслуживает внимания, хотя это и не было заранее установленной конечной точкой. Медиана точечной оценки MBL, равная 6,0 мл в 3-м цикле для СПГ-ВМС, сама по себе свидетельствует об успехе. Снижение кровопотери заметно уже в первом цикле применения.***

***Кроме того, списки субъектов исследования включены ниже в*** Таблица 31. Как показано в списке для спирали Мирена, только у одного субъекта было больше кровотечений в 3-м цикле, чем на исходном уровне. У еще одного субъекта кровотечение уменьшилось вдвое, но объем все еще превышал 80 мл в цикле 3. В группе NET был один субъект, у которого сохранялся MBL > 80 мл в цикле C. В группе NET было зарегистрировано больше неудач из-за раннего прекращения лечения.

**Таблица 31. Исследование 92549 – Индивидуальные списки MBL (для субъектов с зарегистрированными MBL на исходном уровне и в цикле 3)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Номер субъекта** | **Группа лечения** | **MBL на исходном уровне** | **MBL в цикле 3** |
| 103 | СПГ ИУС | 780 | 47 |
| 104 | СПГ ИУС | 161 | 20 |
| 107 | СПГ ИУС | 104 | 0 |
| 108 | СПГ ИУС | 117 | 4 |
| 112 | СПГ ИУС | 82 | 0 |
| 114 | СПГ ИУС | 94 | 24 |
| 115 | СПГ ИУС | 93 | 7 |
| 117 | СПГ ИУС | 89 | 12 |
| 119 | СПГ ИУС | 468 | 284 |
| 123 | СПГ ИУС | 98 | 6 |
| 124 | СПГ ИУС | 83 | 0 |
| 126 | СПГ ИУС | 99 | 4 |
| 127 | СПГ ИУС | 149 | 13 |
| 131 | СПГ ИУС | 98 | 14 |
| 132 | СПГ ИУС | 122 | 2 |
| 134 | СПГ ИУС | 192 | 59 |
| 135 | СПГ ИУС | 107 | 0 |
| 137 | СПГ ИУС | 91 | 199 |
| 139 | СПГ ИУС | 114 | 6 |
| 142 | СПГ ИУС | 102 | 0 |
| 144 | СПГ ИУС | 243 | 0 |
| 102 | СЕТЬ | 140 | 19 |
| 105 | СЕТЬ | 82 | 5 |
| 106 | СЕТЬ | 82 | 4 |
| 113 | СЕТЬ | 120 | 41 |
| 118 | СЕТЬ | 134 | 9 |
| 121 | СЕТЬ | 138 | 72 |
| 122 | СЕТЬ | 83 | 21 |
| 125 | СЕТЬ | 245 | 33 |
| 128 | СЕТЬ | 92 | 21 |
| 130 | СЕТЬ | 125 | 15 |
| 133 | СЕТЬ | 132 | 16 |
| 138 | СЕТЬ | 336 | 137 |
| 140 | СЕТЬ | 162 | 20 |
| 141 | СЕТЬ | 94 | 38 |

ЛНГ ВМС = внутриматочная система, высвобождающая левоноргестрел; NET = норэтистерон; MBL = менструальная кровопотеряВыделять= субъекты, у которых не удалось снизить объем ниже 80 мл

Источник: Отчет об исследовании B088; Таблица Е.2.1.20; страница 350 из 767

Результаты в отношении гемоглобина и ферритина существенно не отличались между двумя группами лечения. В популяции ITT средний уровень гемоглобина увеличился на 0,5 г/дл и 0,2 г/дл в группах лечения ЛНГ ВМС и НЭТ соответственно от исходного уровня до цикла 3.

* + - 1. Поддерживающее исследование 92549 – Безопасность

В сравнительной фазе 3-х циклов исследования 92549 (Отчет B088) было зарегистрировано только одно СНЯ (плановая тонзиллэктомия – субъект 131 – ЛНГ ВМС) и не было смертельных исходов.

На расширенной фазе исследования 92549 (отчет A02916) было зарегистрировано только одно дополнительное SAE (лимфома – субъект 114 – ВМС ЛНГ) и не было смертельных исходов. Сведения о прекращении производства перечислены ниже в Таблице 32.

**Таблица 32. Исследование 92549: Прекращение лечения по группам лечения и причинам**

|  |  |
| --- | --- |
| **Номер субъекта** | **Уход Группа прекращения производства** |
| 108  111  126  127  135  137  139  144  143  101  110  116  120  136  131  132  114  115  119  123 | **Прекращение приема в первых 3 циклах**  СПГ ИУС Пятнистость  СПГ ИУС Частый нерегулярное кровотечение  СПГ ИУС Предмет переехал из района  СПГ ИУС Предмет не последовало  СПГ IUSЧастые нерегулярныйкровотечение, изгнание СПГ из IUSIUD  СПГ IUSЧастые нерегулярные кровотечения и брюшныеболь, изгнание ЛНГ из IUSIUD  СЕТЬ Акне  СЕТЬ Кровотечениепроблема  СЕТЬ Другойличный  СЕТЬ Головная боль  СЕТЬ Тяжелый менструальные выделения  СЕТЬ Тяжелый менструальные выделения  **Прекращение действия на этапе продления**  СПГ ИУС Лейкорея  СПГ ИУС Головная боль  СПГ IUSNon ХоджкинсЛимфома ЛНГ ВМС Боль в спине  СПГ ИУС ВМСизгнание  СПГ ИУС Пятнистость |

ЛНГ ВМС = внутриматочная система, высвобождающая левоноргестрел; NET = норэтистерон

Источник: Отчет об исследовании A02916; Приложение 16.2.1; стр. 6 из 6 и набор данных IN.TERMIA через JMP

##### Поддерживающее исследование 94548 (отчет A00630)

* + - 1. Поддерживающее исследование 94548 – Эффективность

Это было открытое рандомизированное исследование, в котором сравнивалась эффективность ЛНГ ВМС и пероральной транексамовой кислоты для лечения идиопатической меноррагии (MBL ≥ 80 мл) у здоровых людей.

женщины от 18 до 47 лет. Продолжительность исследования составила 12 циклов. Исследование проводилось в 1 центре Швеции.

Первичной переменной эффективности было сравнение снижения MBL, измеренного методом щелочного гематина в течение 12 циклов.

В общей сложности 28 субъектов начали лечение левоноргестрелом ВМС Мирена и 30 субъектов — транексамовой кислотой.

Оба метода лечения эффективно снижали MBL от исходного уровня до 12-го цикла (таблица 33). Было обнаружено, что исходно критерию MBL ≥80 мл не соответствовал 1 пациент в группе ЛНГ ВМС (MBL 77,40 мл) и 6 пациентов (MBL от 67,67 до 79,66 мл) в группе транексамовой кислоты. Анализ был проведен без этих субъектов и также показан в Таблице 33.

Снижение MBL по сравнению с исходным уровнем было статистически значимо выше в группе ЛНГ ВМС в обе временные точки (FAS: P=0,0007, исходный уровень для цикла 6 и P=0,0031, исходный уровень для цикла 12; популяция вторичного анализа: P=0,0062, исходный уровень для Цикл 6 и P=0,021, исходный уровень для цикла 12). Как в 6-м, так и в 12-м цикле средние значения MBL были значительно меньше в группе ЛНГ ВМС по сравнению с популяцией, принимавшей транексамовую кислоту (P<0,0001 в обе временные точки, FAS и вторичный анализ).

**Таблица 33. Исследование 94548 – Сводная информация о медиане MBL по моментам времени и лечению (FAS и вторичный анализ, исключая субъектов с исходным уровнем MBL < 80 мл)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | **Медиана MBL (мл) FAS (от минимума до максимума)**  **СПГ ИУС Транексамовая кислота** | **Медиана MBL (мл) Популяция для вторичного анализа (a)**  **(от минимума до максимума)**  **СПГ ИУС Транексамовая кислота** | **Разница значений P между обработками** |
| **Момент времени** |  |
| Базовый уровень  Цикл 6  Изменение по сравнению с базовым уровнем  Цикл 12  Изменение по сравнению с базовым уровнем | 168,5 140,0  (77,4-348,0) (67,7-568,9)  Н = 28 Н = 30  10,7 53,3  (0-150,7) (20,7-528,3)  Н = 24 Н = 28  Р = 0,0007  4,5 71,8  (0-350,9) (23,2-250,8)  Н = 23 Н = 27  Р = 0,0031 | 168,8 163,8  (80,2-348,0) (84,5-569,0)  Н =27 Н=24  10.3 66,7  (0-150,7) (30,7-528,3)  Н = 23 Н = 22  Р = 0,0062  4.07 86,8  (0-350,9) (44,1-250,8)  Н = 22 Н = 21  Р = 0,021 | P <0,0001 как для ФАС, так и для вторичного анализа.  P <0,0001 как для ФАС, так и для вторичного анализа. |

ЛНГ ВМС = внутриматочная система, высвобождающая левоноргестрел; MBL = менструальная кровопотеря

(а) Субъекты с MBL <80 мл на исходном уровне исключены

Источник: Краткое изложение клинической эффективности; Текстовая таблица 5; страница 16 из 108

***Комментарий врача: Транексамовая кислота уже много лет одобрена в Европе для лечения обильных менструальных кровотечений и недавно была представлена ​​в США для одобрения маркетинга по аналогичному показанию.***

* + - 1. Поддерживающее исследование 94548 – Безопасность

Смертельных исходов за период исследования не произошло. Одно серьезное нежелательное явление (тяжелые ожоги после посещения солярия) произошло у субъекта 157 в группе лечения транексамом. Тремя наиболее распространенными НЯ по количеству субъектов в группе ЛНГ ВМС были головная боль, дисменорея и осложнение ВМС (частичное и полное вытеснение ЛНГ ВМС). В группе лечения транексамовой кислотой тремя наиболее распространенными НЯ по количеству субъектов были головная боль, дисменорея и инфекция верхних дыхательных путей. Список лиц, прекративших участие в исследовании, представлен в Таблице 34.

**Таблица 34. Исследование 94548: Прекращение лечения по группам лечения и причинам**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Номер субъекта** | **Группа лечения** | **Причина** |
| 102  106  107  114  127  132  133  144  158  104  155 | СПГ ИУС СПГ ИУС СПГ ИУС  СПГ IUS СПГ IUS СПГ IUS СПГ IUS СПГ IUS СПГ IUS TXA  Техас | Неудачная вставка. Удаление.  Увеличение груди, увеличение веса, снижение либидо.  Изгнание Изгнание ИзгнаниеДругое личное Изгнание Депрессия Беременность  Несоответствие |

ЛНГ ВМС = внутриматочная система, высвобождающая левоноргестрел; ТХА = транексамовая кислота

Источник: Отчет об исследовании A00630; Приложение 16.2.1; стр. 4 из 4 и набор данных IN.TERMIA через JMP

Оба метода лечения уменьшили количество дней кровотечений во время исследования, но в группе ЛНГ ВМС количество дней кровотечений было выше в течение первых 60 дней исследования, чем в группе транексамовой кислоты. Увеличение количества дней мазков было выявлено в группе ЛНГ ВМС в течение первых 180 дней исследования, однако в конце исследования наблюдалась тенденция к уменьшению количества дней мазков. В группе перорального приема количество дней мазков уменьшилось в течение первых 180 дней исследования.

##### Поддерживающее исследование 93547 (отчет A14096)

* + - 1. Поддерживающее исследование 93547 – Эффективность

Это было открытое рандомизированное сравнительное исследование эффективности спирали Мирена и пероральной мефенаминовой кислоты для лечения идиопатической меноррагии у здоровых женщин в возрасте 18–47 лет. Продолжительность исследования составила 6 циклов. Исследование проводилось в одном центре в Великобритании.

Первичной переменной эффективности было сравнение снижения MBL между обработками, объективно измеренного методом щелочного гематина.

MBL сравнивали между группами лечения на исходном уровне, в цикле 3 и цикле 6. Подгруппа субъектов в группе ЛНГ ВМС прошла фазу продления продолжительностью 5 лет.

Вторичными переменными эффективности были общая потеря менструальной жидкости, измеренная методом взвешивания, MBL, измеренный по PBAC, гемоглобин, ферритин, вагинальное кровотечение на основе

дневники кровотечений, оценка субъектом лечения, введение и удаление ЛНГ ВМС, прекращение исследования и показатели продолжения.

***Комментарий врача:***

***Весовой метод предполагает взвешивание санитарно-гигиенических изделий. PBAC — это метод, при котором субъекты визуально оценивают и записывают степень насыщения крови их гигиеническими изделиями, а также сгустками. Этот рецензент считает метод щелочного гематина наиболее надежным из трех.***

Кроме того, оценивался ФСГ для мониторинга возможного начала перименопаузы и дефицита эстрогена. Поскольку продолжительность исследования составляла до 5 лет, существовала вероятность того, что во время исследования у женщины могла наступить перименопауза, если она находилась в позднем фертильном возрасте (критерии включения — до 47 лет) на момент начала исследуемого лечения.

Субъекты, у которых значения ФСГ указывали на менопаузу, были исключены из набора согласно протоколу (PPS).

Для сравнительной части исследования были проанализированы 25 пациентов из группы ЛНГ ВМС и 26 человек из группы мефенаминовой кислоты. Девятнадцать пациентов из группы СПГ-ВМС вступили в 5-летнюю фазу продления.

Снижение MBL, измеренное методом щелочного гематина, было статистически значимо выше в группе ЛНГ ВМС через 3 и 6 месяцев (P<0,001 в обе временные точки). Результаты показаны в Таблице 35.

**Таблица 35. Исследование 93547 – Медиана MBL (щелочной гематин) по времени и лечению (полный набор анализов)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Момент времени** | Медиана MBL (м  % Сокращение м  Н = число | L) (от мин до макс) P-значение (изменение  Эдиан от базовой линии в MBL между  лечение)  предметов | |
| **СПГ ИУС** | **Мефенаминовая кислота** | |
| Базовый уровень | 122,0 (81,0-375,0) | 121,0 (85,0-389,0) |  |
|  | Н = 25 | Н = 25 |  |
| Цикл 3 | 12,0 (0–240) | 94,0 (29,0-219,0) |  |
|  | 90,9% | 31,1% | Р <0,001 |
|  | Н = 22 | Н = 23 |  |
| Цикл 6 | 5,0 (0-45,0) | 99,5 (46,0-168,0) |  |
|  | 94,6% | 23,0% | Р <0,001 |
|  | Н = 19 | Н = 20 |  |

ЛНГ ВМС = внутриматочная система, высвобождающая левоноргестрел; MBL = менструальная кровопотеря

(a) = критерий суммы рангов Уилкоксона

Источник: Краткое изложение клинической эффективности; Текстовая таблица 6; страница 18 из 108

В группе ЛНГ ВМС показатель PBAC снизился значительно сильнее от исходного уровня к циклу 3 (P=0,004) и от исходного уровня к циклу 6 (P<0,001), чем в группе, получавшей мефенаминовую кислоту (см. Таблицу 36). В группе мефенаминовой кислоты медианные значения показателя PBAC составляли > 100 в циклах 3 и 6.

**Таблица 36. Исследование 93547 – Медиана MBL (по PBAC) по времени и лечению (полный набор анализа)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Момент времени** | Средний балл PBAC (от мин до максимума) P-значение (изменение  % Снижение медианы по сравнению с исходным уровнем в Оценка PBAC  N = количество субъектов междулечение) | | |
| **СПГ ИУС Мефенамиккислота** | | |
| Базовый уровень | 240 (91-545) | 233 (77-469) |  |
|  | Н = 25 | Н = 25 |  |
| Цикл 3 | 49 (0-286) | 161 (77-262) |  |
|  | 77% | 37% | Р <0,004 |
|  | Н = 22 | Н = 22 |  |
| Цикл 6 | 25 (0-402) | 159 (50-307) |  |
|  | 90% | 37% | Р <0,001 |
|  | Н = 20 | Н = 19 |  |
| 1 год | 13 (1-400) | Н/Д |  |
|  | 94% |  |  |
|  | Н = 11 |  |  |
| 2 год | 14 (0-377) | Н/Д |  |
|  | 94% |  |  |
|  | Н = 13 |  |  |
| 3 год | 8 (0-898) | Н/Д |  |
|  | 96% |  |  |
|  | Н = 11 |  |  |
| 4 год | 7 (0–51) | Н/Д |  |
|  | 97% |  |  |
|  | Н = 9 |  |  |
| 5 год | 5 (0–91) | Н/Д |  |
|  | 98% |  |  |
|  | Н = 10 |  |  |

ЛНГ ВМС = внутриматочная система, высвобождающая левоноргестрел; MBL = менструальная кровопотеря; CI = доверительный интервал

(a) = критерий суммы рангов Уилкоксона

Источник: Краткое изложение клинической эффективности; Текстовая таблица 6; страница 18 из 108

* + - 1. Поддерживающее исследование 93547 – Безопасность

Смертельных исходов за период исследования не произошло. Одно серьезное нежелательное явление с прерывистым головокружением, тошнотой, болью в нижней части живота, левосторонними симптомами в руке и пальцах и гипертонией наблюдалось в группе ЛНГ ВМС у одного субъекта перед 3-м циклом. У одного субъекта в группе ЛНГ ВМС был хламидийный эндометрит. Наиболее часто

зарегистрированными НЯ были головная боль, боль в животе, киста яичника, боль в груди, эмоциональная лабильность и инфекция верхних дыхательных путей в группе ЛНГ ВМС. Перечень выводов из эксплуатации группы СПГ ИУС через 5 лет представлен в таблице 37.

**Таблица 37. Исследование 93547: Прекращение лечения в зависимости от лечения, продолжительности исследования и причины**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Номер субъекта** | **Уход** | **Время прекращения** | **Причина** |
| 103  105  119  127  120  132  143  129  148  136  141  117  125  151  121  135  146  108 | СПГ ИУС СПГ ИУС СПГ ИУС СПГ ИУС МФА МФА МФА СПГ ИУС СПГ ИУС СПГ ИУС СПГ ИУС СПГ ИУС СПГ ИУС СПГ ИУС СПГ ИУС СПГ ИУС СПГ ИУС  СПГ ИУС | Через цикл 6  Через цикл 6  Через цикл 6  Через цикл 6  Через цикл 6  Через цикл 6  Через цикл 6  Через 1 год  Через 1 год  Через 3 года  Через 3 года  Через 3 года  Через 4 года  Через 4 года  Через 4 года  Через 5 год | Удаление ВМС Удаление ВМС Удаление ВМС Удаление ВМС Несоответствие Другое – неэффективно Несоответствие  Не участвовал в дополнительном исследовании Не участвовал в дополнительном исследовании Кровотечение  Вытеснение ВМС. Планирование беременности. Постоянные кровянистые выделения. Снижение либидо. Вытеснение ВМС.  Нерегулярные кровотечения, изменения настроения, утомляемость. Кровотечение, дисменорея.  постоянные кровянистые выделения |

ЛНГ ВМС = внутриматочная система, высвобождающая левоноргестрел; MFA = мефенаминовая кислота

Источник: Отчет об исследовании A14096; Приложение 16.2.1, стр. 4 из 5 и набор данных IN.TERMIA через JMP

##### Поддерживающее исследование 302760 (отчет A36340)

* + - 1. Поддерживающее исследование 302760 – Эффективность

Это было открытое, рандомизированное, многоцентровое, 12-месячное параллельное исследование, в котором сравнивалась эффективность ЛНГ ВМС и комбинированного перорального контрацептива (КОК) Минестрина ® (NET/EE = норэтиндрон 1 мг / этинилэстрадиол 0,02 мг; 21 активная таблетка, 7 таблеток плацебо) в снижении MBL у здоровых женщин старше 30 лет с идиопатической меноррагией (исходный показатель PBAC ≥ 100). Исследование проводилось в 9 центрах Канады.

Первичной переменной эффективности было сравнение абсолютного изменения показателя PBAC от исходного уровня до 12 месяцев между курсами лечения.

Вторичные переменные эффективности включали уровни гемоглобина и ферритина, клинические результаты субъектов, качество жизни и удовлетворенность пациентов.

В отношении клинического результата показатель PBAC ≥ 100 или прекращение лечения считались неудачей лечения.

Полный набор для анализа (FAS) состоял из 39 субъектов (группа LNG IUS: 20; группа NET/EE: 19). В популяции FAS показатель PBAC статистически значимо снизился по сравнению с исходным уровнем в группе ЛНГ ВМС, чем в группе NET/EE (P=0,0024) (оценка медианного различия -62, 95% ДИ: от -89 до -18). Среднее процентное изменение показателя MBL через 12 месяцев составило -83% в группе с Миреной и -68% в группе NET/EE. Оценки PBAC по моментам времени представлены в Таблице 38.

**Таблица 38. Исследование 302760: Показатели PBAC по времени и лечению (полный набор анализов)**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  |  |  | **СПГ ИУС** |  |  |  | **NET/EE** |  |
|  | **Н** | **Иметь в виду** | **СД медиана** | **1/3 квартал** | **Н** | **Иметь в виду** | **СД медиана** | **1/3 квартал** |
| Базовый уровень | 20 | 307 | 215 228 | 158/399 | 19 | 263 | 89 290 | 168/326 |
| 3 месяца | 17 | 61 | 70 51 | 9/85 | 18 | 70 | 50 64 | 31/98 |
| 6 месяцев | 17 | 29 | 44 12 | 33 сентября | 15 | 104 | 81 68 | 50/128 |
| 9 месяцев | 16 | 39 | 101 13 | 27 апреля | 13 | 62 | 50 47 | 15/120 |
| 12 месяцев | 17 | 62 | 166 13 | 3/50 | 12 | 82 | 47 72 | 50/120 |

ЛНГ ВМС = внутриматочная система, высвобождающая левоноргестрел; NET/EE = норэтиндрон/этинилэстрадиол; PBAC = графическая диаграмма оценки кровопотери; Q1/Q3 = первый и третий квартиль; SD = стандартное отклонение. Источник: Обзор клинической эффективности; Текстовая таблица 8; страница 21 из 108

Заявитель обнаружил снижение медианного показателя PBAC от исходного уровня до 12 месяцев, P=0,0024 (LNG IUS против NET/EE).

Значительно более высокая доля пациентов в группе ЛНГ ВМС (80,0%) имела успех в лечении (показатель MBL <100), чем в группе NET/EE (36,8%) (P=0,0095).

* + - 1. Поддерживающее исследование 302760 – Безопасность

В ходе исследования не было зарегистрировано ни одного случая смерти. В ходе исследования было зарегистрировано одно SAE. SAE включало паховую грыжу у пациента, принимавшего ЛНГ ВМС, который выздоровел после операции и не имел отношения к исследуемому препарату. Прекращение применения показано в следующей таблице (Таблица 39).

**Таблица 39. Исследование 302760: Прекращение лечения по лечению и причине**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Номер субъекта** | **Уход** | **Причина** |
| 012  013  036  039  042  003  005  014  025  027  035  037  044 | СПГ ИУС СПГ ИУС СПГ ИУС СПГ ИУС СПГ ИУС NET/EE NET/EE NET/EE NET/EE NET/EE NET/EE NET/EE  NET/EE | Отзыв согласия – никогда не вводился Периодическое кровотечение  Потерян для последующего наблюдения Отзыв согласия Отзыв согласия Вагинальные кровянистые выделения Мигрень  Увеличение веса, увеличение продолжительности менструаций.  Потерян для наблюдения. Обильные и болезненные менструации.  Отзыв согласия – никогда не применялся  Отзыв согласия |

ЛНГ ВМС = внутриматочная система, высвобождающая левоноргестрел; NET = норэтистерон; ЭЭ = этинилэстрадиол

Источник: Отчет об исследовании A36340; Приложение 16.2.1, стр. 2 из 7 и набор данных IN.TERMIA через JMP

Наиболее часто возникающими НЯ были межменструальные кровотечения (ЛНГ ВМС = 60,0%, NET/EE = 31,6%), нарушения менструального цикла (LNG IUS = 35,0%, NET/EE = 15,8%), головная боль (LNG IUS = 15,0%, NET/EE). ЭЭ = 36,3%) и гриппоподобные симптомы (ЛНГ ВМС = 20,0%, NET/EE = 15,8%).

##### Поддерживающее исследование 303003 (отчет A00696)

* + - 1. Поддерживающее исследование 303003 – Эффективность

Это было открытое рандомизированное многоцентровое исследование, сравнивающее эффективность и безопасность ЛНГ ВМС и даназола при лечении женщин старше 30 лет с идиопатической меноррагией (с показателем MBL PBAC ≥100 в течение 2 последовательных циклов). В группе ЛНГ ВМС лечение проводилось в течение 6 месяцев. В группах даназола субъектов лечили в течение 3 месяцев, а затем наблюдали в течение 3-месячного периода без лечения.

Субъектов лечили даназолом только в течение 3 месяцев, что отражает опасения по поводу маркировки и безопасности, связанные с более длительным лечением этим препаратом; однако ожидается, что эффект от этого препарата будет сохраняться в течение как минимум 4 месяцев после приема последней дозы. Исследование проводилось в 13 центрах Канады.

Первичной переменной эффективности было сравнение изменения показателя PBAC от исходного уровня до 3 месяцев. Оценки PBAC показаны в Таблице 40.

Вторичными переменными были изменение показателя PBAC от исходного уровня до 6 месяцев, изменение уровней гемоглобина и ферритина от исходного уровня до 3 месяцев и 6 месяцев.

и результат субъекта от исходного уровня до 6 месяцев. Результат определялся как успех, если показатель PBAC был <100 через 6 месяцев, и как неудача, если показатель был ≥100 через 6 месяцев или если лечение было прекращено. Вторичными переменными эффективности были оценка тяжести меноррагии (на основе опросника качества жизни), зарегистрированная исходно, через 3 месяца и 6 месяцев, степень удовлетворенности пациентов, оцененная через 3 месяца и 6 месяцев, частота прекращения лечения и параметры, описывающие процедуру введения.

В популяции ФАС был проанализирован 151 субъект (75 в группе ЛНГ ВМС и 76 в группе даназола). По шкале FAS снижение показателя PBAC от исходного уровня до 3 месяцев было статистически лучше (P=0,023) в группе даназола (оценка средней разницы составила 55 баллов по PBAC с 95% доверительным интервалом [ДИ] от 8 до 103). ). Оба лечения эффективно снижали PBAC от исходного уровня до 3 месяцев, причем снижение в течение курса лечения было статистически значимым в обеих группах (P<0,0001 для обеих).

**Таблица 40. Исследование 303003: Показатели PBAC по времени и лечению (полный набор анализов)**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  |  |  | **СПГ ИУС** | |  |  |  | **даназол** | |  |
|  | **Н** | **Иметь в виду** | **СД** | **медиана** | **1/3 квартал** | **Н** | **Иметь в виду** | **СД** | **медиана** | **1/3 квартал** |
| Базовый уровень | 75 | 329 | 220 | 288 | 180/385 | 76 | 344 | 202 | 275 | 187/453 |
| 3 месяца | 74 | 106 | 182 | 61 | 19/110 | 71 | 54 | 127 | 6 | 0/42 |
| 6 месяцев | 68 | 53 | 109 | 17 | 5/47 | 62 | 278 | 312 | 186 | 118/352 |

ЛНГ ВМС = внутриматочная система, высвобождающая левоноргестрел; PBAC = графическая диаграмма оценки кровопотери; Q1/Q3 = первый и третий квартиль; SD = стандартное отклонение

Источник: Краткое изложение клинической эффективности; Текстовая таблица 10; страница 23 из 108

* + - 1. Поддерживающее исследование 303003 – Безопасность

Во время исследования не произошло ни одного случая смерти. В ходе исследования в общей сложности у 3 субъектов наблюдались серьезные нежелательные явления (СНЯ). У одного субъекта в группе ЛНГ ВМС была боль из-за кисты яичника. Из-за кисты ей сделали сальпингоофорэктомию. У одной пациентки из группы даназола во время исследовательского визита было обнаружено образование в левой груди, а позже выяснилось, что это опухоль молочной железы. Другой субъект из группы даназола страдал от плевральной боли и одышки, а затем от кровохарканья.

В общей сложности 144 (95,4%) субъекта сообщили о 462 нежелательных явлениях (НЯ) (ЛНГ ВМС: 257, даназол: 205); 73 (97,3%) пациента в группе ЛНГ ВМС и 71 (93,4%) в группе даназола. Предпочтительные термины «межменструальное кровотечение», «нарушение менструального цикла» и «боль в животе» чаще встречались в группе ЛНГ ВМС, тогда как «аменорея» чаще встречалась в группе даназола.

**Таблица 41. Исследование 303003: Прекращение лечения**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Номер субъекта** | **Уход** | **Причина** |
| 6  10  69  101  117  119  140  148  151  1  5  9  11  22  24  77  82  83  89  102  107  127  134 | СПГ ИУС СПГ ИУС СПГ ИУС СПГ ИУС СПГ ИУС СПГ ИУС СПГ ИУС СПГ ИУС СПГ ИУС  Даназол Даназол Даназол Даназол Даназол Даназол Даназол Даназол Даназол Даназол Даназол Даназол Даназол Даназол  даназол | Экспульсия ВМС Межменструальное кровотечение  Длительные менструации, боли в спине. Отзыв согласия.  ВМС не удалось ввести. Несоответствие  Боль в левой подвздошной ямке Боль в области таза, лихорадка  Боль, нарушение менструального цикла. Мажущие выделения и пролонгация менструации.  Ночная потливость Эмоциональная лабильность Депрессия Мигрень  АкнеДругое личное Потеряно для наблюдения  Отзыв согласия – никогда не применялся. Головные боли, задержка жидкости.  Боюсь болезненных менструаций. Приливы жара.  Прыщи, отеки, головные боли  Вздутие живота |

ЛНГ ВМС = внутриматочная система, высвобождающая левоноргестрел

Источник: Отчет об исследовании A00696; Приложение 16.2.1, стр. 1–10 и набор данных IN.TERMIA через JMP

##### Поддерживающее исследование 93503 (отчет BC71)

* + - 1. Поддерживающее исследование 93503 – Эффективность

Это было открытое рандомизированное исследование, сравнивающее эффективность ВМС Мирена и трансцервикальной резекции эндометрия (TCRE) в лечении идиопатической меноррагии у женщин в возрасте от 30 до 49 лет с подтвержденной идиопатической меноррагией (оценка PBAC >75). Исследование проводилось в 1 центре Норвегии. Запланированный период обучения составлял 12 месяцев, который был продлен до 36 месяцев.

Первичной переменной эффективности было сравнение изменений MBL, оцененных с помощью PBAC. Дополнительными переменными эффективности были оценка процедуры введения ЛНГ ВМС и оценка операции трансцервикальной резекции эндометрия.

Вторичными переменными эффективности были оценка успеха лечения, вагинальное кровотечение, уровень гемоглобина, ферритина, симптомы менопаузы, оцениваемые по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), общая переносимость и эффективность данного лечения по оценке как исследователя, так и субъекта, а также ставки продолжения.

Пятьдесят девять пациенток получили лечение: Мирена была установлена ​​30 женщинам, а операция TCRE была проведена 29 женщинам. Первоначально срок исследования планировался на 12 месяцев, но был продлен еще на 24 месяца (в общей сложности до 36 месяцев).

Двадцать два из 30 пациентов в группе ЛНГ ВМС и 27 из 29 пациентов в группе TCRE продолжили фазу продления.

Баллы PBAC показаны в таблице 42. Исходно средний балл PBAC был несколько выше в группе TCRE, чем в группе ЛНГ ВМС, но статистически значимо не отличался между группами. Медианные значения в другие моменты времени были сопоставимы и значительно ниже 100. Это показало, что лечение с помощью Мирена было столь же эффективным, как и хирургическое лечение, в снижении MBL. Снижение MBL от исходного уровня до 36-го месяца было статистически значимым в обеих группах лечения (P<0,001 для обоих методов лечения). На 12-м месяце снижение показателя PBAC составило 95% и 97% для MIRENA и TCRE соответственно. На 24-м месяце снижение PBAC составило 97% в обеих группах, а на 36-м месяце оно составило 97% в группе ЛНГ ВМС и 99% в группе TCRE. Тем не менее, 6 из 29 субъектов перенесли вторую операцию TCRE, а 1 субъект перенес третью операцию в течение 3-летнего периода исследования. Повторное TCRE расценивалось как неудача лечения.

**Таблица 42. Исследование 93503: Показатели PBAC по времени и лечению (полный набор анализов)**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  |  |  | **СПГ ИУС** |  |  |  | **TCRE** |  |
|  | **Н** | **Иметь в виду** | **СД медиана** | **1/3 квартал** | **Н** | **Иметь в виду** | **СД медиана** | **1/3 квартал** |
| Базовый уровень | 30 | 389 | 314 262 | 191/609 | 29 | 424 | 456 311 | 205/508 |
| 12 месяцев | 23 | 23 | 29 12 | 2/35 | 28 | 13 | 30 9 | 0/10 |
| 24 месяца | 18 | 18 | 32 9 | 0/19 | 25 | 20 | 41 10 | 0/10 |
| 36 месяцев | 17 | 13 | 24 7 | 0/10 | 24 | 13 | 37 4 | 0/10 |

ЛНГ ВМС = внутриматочная система, высвобождающая левоноргестрел; TCRE = Трансцервикальная резекция эндометрия PBAC = графическая таблица оценки кровопотери; Q1/Q3 = первый и третий квартиль; SD = стандартное отклонение. Источник: Отчет об исследовании BC71; Раздел 14; страница 49 из 270

* + - 1. Поддерживающее исследование 93503 – Безопасность

В ходе исследования не произошло ни одного случая смерти. Сообщалось о десяти СНЯ: 2 в группе ЛНГ ВМС для одного субъекта (диарея и язва желудка) и 8 в группе TCRE для 5 субъектов (церебральный инсульт, боль в животе дважды для одного субъекта, кровотечение из боковых сосудов матки дважды для одного субъекта). субъект, боль и гематометра у одного субъекта, а также перелом проксимального отдела левой плечевой кости). Прекращение производства показано в Таблице 43.

**Таблица 43. Исследование 93503: Прекращение лечения по лечению и причине**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Номер субъекта** | **Уход** | **Причина** |
| 6  10  16  19  36  37  38  45  54  55  56  4  14  20  34 | СПГ ИУС СПГ ИУС СПГ ИУС СПГ ИУС СПГ ИУС СПГ ИУС СПГ ИУС СПГ ИУС СПГ ИУС СПГ ИУС СПГ ИУС TCRE TCRE TCRE  TCRE | Нерегулярные кровотечения. Длительные менструальные выделения. Эндометрит.  Боль в животе Боль в пояснице  Длительные менструации, прыщи.  Нерегулярное кровотечение  Не продолжалось разгибание. Боль в животе.  Не продолжил разгибание Не продолжил разгибание Не продолжил разгибание Кровотечение  Боль |

ЛНГ ВМС = внутриматочная система, высвобождающая левоноргестрел; TCRE = трансцервикальная резекция эндометрия

Источник: Отчет об исследовании BC71; Приложение 16.2.1; стр. 4 из 4 и набор данных IN.TERMIA

##### Поддерживающее исследование 90528 (отчет B086)

* + - 1. Поддерживающее исследование 90528 – Эффективность

Это было открытое контролируемое рандомизированное клиническое исследование лечения чрезмерного маточного кровотечения и дисменореи. Группу субъектов, получавших ЛНГ ВМС, сравнивали с группой субъектов, продолжающих лечение (включая, например, транексамовую кислоту, норэтистерон, мегестрол и НПВП). Продолжительность сравнительной части исследования составила 6 мес, группа ЛНГ ВМС наблюдалась в общей сложности 12 мес. Исследование проводилось в 3 центрах Финляндии.

В исследование были включены в общей сложности 54 пациентки, ожидающие гистерэктомии из-за чрезмерного маточного кровотечения или дисменореи; 27 в группе СПГ ВМС и 27 в контрольной группе. Всем испытуемым было гарантировано, что их позиция в списке ожидания гистерэктомии будет сохранена, несмотря на участие в исследовании.

Целью было оценить, может ли Мирена стать консервативной альтернативой гистерэктомии. Первичными переменными эффективности были доля субъектов, отменивших запланированную гистерэктомию, и общая оценка исследователями переносимости терапевтического подхода.

В первые 6 месяцев исследования 18 участниц (67%) в группе ЛНГ ВМС избежали гистерэктомии по сравнению с 4 участницами (15%) в контрольной группе. В группе ЛНГ ВМС 18 субъектов находились под наблюдением в течение 12 месяцев, после чего 15 из них хотели продолжить лечение ЛНГ ВМС, 1 перешел на пероральное лечение и 2 приняли решение пройти гистерэктомию.

* + - 1. Поддерживающее исследование 90528 – Безопасность

В этом исследовании не было зарегистрировано ни одного случая смерти или СНЯ. В наборе данных по безопасности группы СПГ ВМС было только одно прекращение лечения из-за нежелательного явления. Нежелательными явлениями, перечисленными для этого субъекта (субъект 116), были депрессия, прыщи и боли в пояснице.

##### Поддерживающее исследование 92501 (отчет AY01)

* + - 1. Поддерживающее исследование 92501 – Эффективность

Исследование представляло собой открытое несравнительное исследование с СПГ ВМС, проведенное в 3 центрах Италии. Первичной переменной эффективности было снижение MBL, измеренное методом щелочного гематина, после использования ЛНГ ВМС. Общая продолжительность исследуемого лечения составила 12 циклов. Планируемое количество предметов составляло 80; однако через 2 года; было включено только 17 субъектов, несмотря на поправки к протоколу, смягчающие критерии отбора. Впоследствии исследование было прекращено.

Первичная переменная эффективности, MBL, измеренная с использованием метода щелочного гематина, была представлена ​​по времени в сокращенном отчете об исследовании, но никаких других оценок эффективности не проводилось. Средние результаты MBL для субъектов, принявших участие в исследовании, приведены в Таблице 44.

**Таблица 44. Исследование 92501: Медиана MBL по моментам времени (FAS)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Момент времени** | **Н** | **Медиана MBL (мл) для СПГ ВМС** |
| Базовый уровеньЦикл 3  Цикл 6  Цикл 12 | 17  7  8  6 | 119  35  18  9 |

ЛНГ ВМС = внутриматочная система, высвобождающая левоноргестрел; N = количество субъектов

Источник: Краткое описание клинической эффективности; Текстовая таблица 12; страница 28 из 108

* + - 1. Поддерживающее исследование 92501 – Безопасность

О смертельных случаях или СНЯ не сообщалось. Исключение из СПГ ВМС произошло у 3 субъектов (Субъект № 1, 306 и 310), все из которых прекратили свое участие. Номер субъекта

2 прекращено из-за недержания мочи. В целом было зарегистрировано лишь небольшое количество нежелательных явлений: кровянистые выделения (4), лихорадка (1) и диспепсия (1).

##### Поддерживающее исследование 91539 (отчет AW82)

* + - 1. Поддерживающее исследование 91539 – Эффективность

Целью данного исследования было сравнение эффективности внутриматочной системы с левоноргестрелом (ЛНГ ВМС) и тотальной абляции эндометрия (ТЕА) при лечении подтвержденной меноррагии.

Исследование было прекращено из-за сложного и медленного набора участников. Основной причиной медленного набора считались трудоемкие измерения MBL, требующие сбора использованных санитарно-гигиенических материалов участниками исследования. Несмотря на поправки к протоколу, направленные на облегчение включения субъектов (например, за счет уменьшения количества измерений MBL во время исследования), набор участников не увенчался успехом. Окончательное количество субъектов составило 10 в группе ЛНГ ВМС и 11 в группе ТЭА. За ними наблюдали в течение 12 циклов, прежде чем исследование было прекращено. По этим причинам в настоящем сокращенном отчете описывается только безопасность без какого-либо конкретного статистического анализа.

* + - 1. Поддерживающее исследование 91539 – Безопасность

Смертельных исходов за период исследования не произошло. В группе тотальной абляции эндометрия произошло одно серьезное нежелательное явление — подозрение на жидкостную эмболию. Наиболее частым НЯ в группе ЛНГ ВМС была боль в животе, о которой трижды сообщили два пациента.

Два субъекта из группы ЛНГ ВМС прекратили исследование из-за НЯ. Номер темы. 24 человека прекратили исследование из-за тазовых спазмов. Номер темы. 30 прекращено из-за изгнания ВМС.

# Обзор эффективности

#### Резюме эффективности

### Показания (лечение обильных менструальных кровотечений)

##### Методы

Обсуждение методов будет разбито на две категории: а) исследования, использующие щелочное определение кровопотери гематином, и б) исследования, использующие PBAC.

методы определения кровопотери. Каждая группа будет проанализирована в таблицах, сравнивающих критерии включения, дизайн исследования и лабораторную методологию. Исследование 93547 будет включено в оба набора, поскольку использовались как щелочной гематин, так и PBAC.

Сравнение критериев включения в исследования СПГ-ВМС с использованием щелочного гематина показано в Таблице 45.

**Таблица 45. Сравнение входных критериев в исследованиях СПГ ВМС с использованием методологии щелочного гематина**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Критерии | Исследование 309849 | Исследование 92549 | Исследование 94548 | Исследование 93547 | Исследование 92501 |
| Отчет A38313 | Отчет B088 | Отчет A00630 | Отчет A14096 | Отчет AY01 |
| Компаратор | МПА | СЕТЬ | Транексамовая кислота | Мефенаминовая кислота | Никто |
| Возрастной диапазон включения (лет) | ≥ 18 | 18-45 | 18-47 | 18-47 | 18-45 |
| ИСБ | ≥ 80 мл у 2 из 3 | ≥ 80 мл в 1 | ≥ 80 мл в среднем | ≥ 80 мл в 1 | ≥ 60 мл в 1 |
| подтверждение | циклы | цикл через 3 | 2 цикла из 3 | цикл через 4 | цикл через 3 |
| во время скрининга |  | месяцы | месяцы | месяцы | месяцы |
| Звук матки | 6-9 см |  10 см | бимануальный и/или |  10 см |  9 см или < чем |
| глубина |  |  | сонограмма |  | Размер «8» недели |
| Исключение для | 3 субсерозные или | Фибромы нет | Незначительный | 3 субсерозные или | Только упоминания |
| миома, если только | очный | упомянуто в | небольшой субсерозный | очный | исключая соно- |
|  | миома объемом < 5 см3 | критерии входа | и очный  миома | миома объемом < 5 см3 | подтвержденный  подслизистый |
|  |  |  | приемлемый |  | миома |
| Паритет | рожавший | рожавший | Не упомянуто | Не упомянуто | Не упомянуто |
| ИМТ |  35 кг/м2 | Не упомянуто | Не упомянуто | Не упомянуто | Не упомянуто |

HMB = обильное менструальное кровотечение; МПА = медроксипрогестерона ацетат; NET = норэтистерон; ИМТ = индекс массы тела

Источники: отчеты об исследованиях A38313 (стр. 21–22); B088 (стр. 13–14); A00630 (стр. 16–17) ; A14096 (стр. 19–20); AY01 (стр. 13–14)

***Комментарии медицинского работника (относительно***Таблица 45):

* ***Упоминается, что компаратор служит лучшим напоминанием, чем просто номер исследования.***
* ***Хотя в базовом исследовании 309849 не указан верхний возраст для включения, значение ФСГ*** ***Требовалось 30 мМЕ/мл, что исключало женщин в постменопаузе.***
* ***Все исследования требовали, чтобы у испытуемых были регулярные менструальные циклы. В основных исследованиях 309849, 94548 и 93547 также указано, что продолжительность цикла должна составлять 21–35 дней.***
* ***Из всех 5 исследований были исключены субъекты с деформациями матки и цервикального канала.***
* ***В исследовании 94548 использовалось бимануальное исследование и/или сонография для подтверждения нормальной или слегка увеличенной матки.***

Сравнение лабораторных методик исследований СПГ ВМС с использованием методологии щелочного гематина показано в Таблице 46.

**Таблица 46. Сравнение лабораторных методик оценки кровотечения в исследованиях ВМС СПГ с использованием щелочного гематина**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Критерии | Исследование 309849 | Исследование 92549 | Исследование 94548 | Исследование 93547 | Исследование 92501 |
| Отчет A38313 | Отчет B088 | Отчет A00630 | Отчет A14096 | Отчет AY01 |
| Компаратор | МПА | СЕТЬ | Транексамовая кислота | Мефенаминовая кислота | Никто |
| Прокладки и тампоны | ПредоставилKotex Pads – Ночные и Макси | Не упоминалось, если было предоставлено | Не упоминалось, если было предоставлено | ПредоставилКотекс Макси Супер Тампакс Супер | Не упоминалось, если было предоставлено |
|  | ТампаксТампоны – Супер Плюс, Супер и |  |  | Плюс |  |
|  | Обычный |  |  |  |  |
| Щелочной гематин | Халльберг и | Халльберг и | Халльберг и | Халльберг и | Халльберг и |
| метод | Нильссон 1964 г. | Нильссон 1964 г. | Нильссон 1964 г. | Нильссон 1964 г. | Нильссон 1964 г. |
| ссылка |  |  | Модифицирован | Модифицирован | Модифицирован |
|  |  |  | Ньютон 1977 г. | Ньютон 1977 г. | Ньютон 1977 г. |
| Другие соответствующие | Гемоглобин | Гемоглобин | Гемоглобин | Всего менструальных | Гематокрит |
| лаборатория | Гематокрит | Ферритин | Ферритин | потеря жидкости |  |
| тестирование, которое могло бы | Ферритин |  |  | Гемоглобин |  |
| эффективность воздействия |  |  |  | Ферритин |  |

HMB = обильное менструальное кровотечение; МПА = медроксипрогестерона ацетат; NET = норэтистерон; ИМТ = индекс массы тела;

Источники: отчеты A38313 (стр. 33 протокола и руководство по процедурам центральной лаборатории, стр. 24); B088 (стр. 17); А00630 (стр. 25); A14096 (стр. 30) ; AY01 (стр. 16)

***Комментарии медицинского работника:***

***Типы тампонов и гигиенических прокладок не вызывали проблем при проведении щелочного анализа гематина. Модификация Ньютона представляет собой использование машины для перемешивания средств санитарной защиты в растворе, а не вручную.***

Сравнение критериев включения в исследования СПГ-ВМС с использованием методологии PBAC показано в Таблице 47.

**Таблица 47: Сравнение входных критериев в исследованиях СПГ IUS с использованием PBAC**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Критерии | Исследование 93547 | Исследование 302760 | Исследование 303003 | Исследование 93503 |
| Отчет A14096 | Отчет A36340 | Отчет A00696 | Отчет BC71 |
| Компаратор | Мефенаминовая кислота | NET/ЭЭ | даназол | TCRE |
| Возрастной диапазон включения | 18-47 | ≥ 30 лет | ≥ 30 лет | 30-49 |
| (годы) |  |  |  |  |
| ИСБ подтверждение | ≥ 80 мл за 1 цикл в | PBAC ≥ 100 для 2 | PBAC ≥ 100 для 2 | PBAC > 75 со 2-го места |
| во время скрининга | 4 месяца щелочной | последовательные циклы | последовательные циклы | PBAC скрининга |
|  | гематин |  |  | период |
| Размер матки или глубина звука |  10 см | Размер недели «8» или меньше | Размер недели «8» или меньше | < 10 см |
| Исключение для | 3 субсерозные или | < 4 см субсерозный или | < 4 см субсерозный или |  4 см субсерозный |
| миома, если только | интрамуральная миома | очный | очный | (очное не |
|  | объемом < 5 см3 |  |  | упомянул) |
| Паритет | Не упомянуто | Не упомянуто | Не упомянуто | Не упомянуто |
| ИМТ | Не упомянуто | Исключено > 30 кг/м2 | Не упомянуто | Не упомянуто |

PBAC = графическая диаграмма оценки кровопотери; HMB = обильное менструальное кровотечение; МПА = медроксипрогестерона ацетат; NET = норэтистерон/этинилэстрадиол; ИМТ = индекс массы тела; TCRE = трансцервикальная резекция эндометрия

Источники: Отчеты A14096 (стр. 19–20); A36340 (стр. 19-21); A00696 (стр. 23–24); BC71 (стр. 17–18)

Сравнение методологии исследований СПГ IUS с использованием методологии PBAC показано в Таблице 48.

**Таблица 48. Сравнение методологии оценки кровотечения в исследованиях ВМС СПГ с использованием PBAC**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Критерии | 93547 | 302760 | 303003 | 93503 |
| Отчет A14096 | Отчет A36340 | Отчет A00696 | Отчет BC71 |
| Компаратор | Мефенаминовая кислота | NET/ЭЭ | даназол | TCRE |
| Прокладки и тампоны | Котекс Макси Супер | Предоставляется, но бренд | Предоставляется, но бренд | Саба Нормальная прокладка |
| предоставил | подушечка | имя не указано | имя не указано |  |
|  |  | в отчете | в отчете | Тампон OB Fleur |
|  | Тампакс Супер Плюс | |  |  |
|  | тампон | |  |  |
| Справочник PBAC | Хайэм (изображение | Хайэм (изображение | Хайэм (изображение | Хайэм (изображение |
|  | изменено, чтобы включить | изменено, чтобы включить | изменено, чтобы включить | изменено, чтобы включить |
|  | фотографии размером с монету) | фотографии размером с монету) | фотографии размером с монету) | фотографии размером с монету) |
| Методология PBAC | Представлена ​​визуальная диаграмма | Представлена ​​визуальная диаграмма | Представлена ​​визуальная диаграмма | Представлена ​​визуальная диаграмма |
|  | По 3 уровня для тампонов и прокладок в зависимости от количества крови. | По 3 уровня для тампонов и прокладок в зависимости от количества крови. | По 3 уровня для тампонов и прокладок в зависимости от количества крови. | По 3 уровня для тампонов и прокладок в зависимости от количества крови. |
|  | Корреляция размеров монет для сгустков | Корреляция размеров монет для сгустков | Корреляция размеров монет для сгустков | Корреляция размеров монет для сгустков |
|  | Обозначение флуда | Обозначение флуда | Обозначение флуда | Обозначение флуда |
| Другие соответствующие | Всего менструальной жидкости | Гемоглобин | Гемоглобин | Гемоглобин |
| лабораторные испытания | потеря |  |  |  |
| это может повлиять на эффективность |  | Ферритин | Ферритин | Ферритин |
| Гемоглобин |  |  |  |
|  | Ферритин |  |  |  |

PBAC = графическая диаграмма оценки кровопотери; HMB = обильное менструальное кровотечение; МПА = медроксипрогестерона ацетат; NET = норэтистерон/этинилэстрадиол; ИМТ = индекс массы тела; TCRE = трансцервикальная резекция эндометрия

Источники: Отчеты A14096 (страницы 30, 31, Приложение 16.1.2, ссылка: Higham JM, O'Brien PMS, Shaw RW. Оценка менструальной кровопотери с использованием графической таблицы. Br J Obstet Gynaecol 1990; 97:734-9). ; A36340 (страницы протокола 13, 14, 17, образец формы отчета о случае, страница 70, ссылка: Higham, как указано выше); A00696 (страницы отчета 30,31,35, образец формы отчета о случае, страница 86, ссылка: Higham, как указано выше); BC71 (стр. 24, 25, 26, образец описания случая со стр. 42–44, ссылка: Хайэм, как указано выше)

***Комментарий врача:***

***Этот рецензент считает, что методология PBAC более разнообразна, чем метод щелочного гематина, из-за различий в используемых санитарно-гигиенических продуктах и ​​возможных различий в том, как исследуемая популяция интерпретирует степень насыщения. Однако в целом в программе разработки СПГ-ВМС исследования с использованием PBAC показали совпадение результатов с исследованиями с использованием щелочного гематина.***

##### Демография

Сравнение демографических данных в исследованиях СПГ ВМС с использованием методологии щелочного гематина показано в Таблице 49.

**Таблица 49. Сравнение демографических результатов исследований СПГ ВМС с использованием методологии щелочного гематина**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Критерии | Исследование 309849  Отчет A38313 | Исследование 92549  Отчет B088 | Исследование 94548  Отчет A00630 | Исследование 93547  Отчет A14096 | Исследование 92501  Отчет AY01 |
| Компаратор | МПА | СЕТЬ | Транексамовая кислота | Мефенаминовая кислота | Никто |
| Средний возраст (лет) | СПГ ИУС = 38,3  МПА = 39,3 | СПГ ИУС = 39,2  ЧИСТАЯ = 38,8 | СПГ ИУС = 38,3  ТХА = 38,5 | СПГ ИУС = 39,4  МФА = 38,5 | СПГ ИУС = 39,9 |
| Средний индекс массы тела (кг/м2) | СПГ ИУС = 27,2  МПА = 27,4 | СПГ ИУС = Н/П  СЕТЬ = Н/П | СПГ ИУС = 25,4  ТХА = 25,0 | СПГ ВМС = 28,0  МФА = 25,7 | NA |

ЛНГ ВМС = внутриматочная система, высвобождающая левоноргестрел; МПА = медроксипрогестерона ацетат; NET = норэтистерон; ТХА = транексамовая кислота; MFA = мефенановая кислота; NA = нет данных. Источники: Краткое описание клинической эффективности, стр. 43–44 из 108.

Сравнение демографических данных в исследованиях СПГ IUS с использованием методологии PBAC показано в Таблице 50.

**Таблица 50: Сравнение демографических результатов исследований СПГ ВМС с использованием PBAC**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Критерии | Исследование 93547  Отчет A14096 | Исследование 302760  Отчет A36340 | Исследование 303003  Отчет A00696 | Исследование 93503  Отчет BC71 |
| Компаратор Мефенаминовая кислота СЕТЬ / ЭЭ даназол TCRE | | | | |
| Средний возраст (лет) | СПГ ИУС = 39,4  МФА = 38,5 | СПГ ИУС =41,8  ЧИСТЫЙ/ЭЭ = 42,2 | СПГ ИУС =42,2  ДЗ = 42,2 | СПГ ИУС =41,4  TCRE = 42,1 |
| Средняя масса тела ЛНГ ВМС = 28,0 ЛНГ ВМС = 24,3 ЛНГ ВМС = 28,7 ЛНГ IUS = индекс 26,7 (кг/м2) MFA = 25,7NET/EE = 22,6DZ = 28,1TCRE = 25,3 | | | | |

ЛНГ ВМС = внутриматочная система, высвобождающая левоноргестрел; NET = норэтистерон; ЭЭ = этинилэстрадиол; ДЗ = даназол; TCRE = трансцервикальная резекция эндометрия

Источники: Краткое описание клинической эффективности, стр. 43–44 из 108.

***Комментарий врача: Демографические результаты комплексного анализа пользователей СПГ-ВМС (N=332) следующие:***

* ***Средний возраст = 41 год (диапазон 20–53).***
* ***Средний вес (кг) = 72,0 (диапазон 44–125).***
* ***Средний ИМТ = 25,9 (диапазон 17,6–48,3).***

Источник: ISS, текстовая таблица 7, стр. 15 из 56.

##### Тема

Сравнение предрасположенности субъектов в исследованиях СПГ ВМС с использованием методологии щелочного гематина показано в Таблице 51.

**Таблица 51. Сравнение результатов распределения (количество субъектов) в исследованиях СПГ ВМС с использованием методологии щелочного гематина**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Критерии | Исследование 309849 | Исследование 92549 | Исследование 94548 | Исследование 93547 | Исследование 92501 |
| Отчет A38313 | Отчет B088 | Отчет A00630 | Отчет A14096 | Отчет AY01 |
| Компаратор | МПА | СЕТЬ | Транексамовая кислота | Мефенаминовая кислота | Никто |
| Начал | СПГ ИУС = 80 | СПГ ИУС = 22 | СПГ ИУС = 28 | СПГ ИУС = 25 | СПГ ИУС = 15 |
| Уход | МПА = 82 | СЕТЬ = 22 | ТХА = 30 | МИД = 26 |  |
| Завершенное исследование | СПГ ИУС =73 | СПГ ИУС = 20 | СПГ ИУС = 20 | СПГ ИУС = 21 | СПГ ИУС = 9 |
| медикамент | МПА = 69 | ЧИСТАЯ = 16 | ТХА = 28 | МИД = 21 |  |
| Снято с производства на | СПГ ИУС = 4 | СПГ ИУС = 2 | СПГ ИУС = 8 | СПГ ИУС = 4 | СПГ ИУС = 3 |
| неблагоприятное событие | МПА = 2 | NET = 5 | ТХА = 1 | МИД = 2 |  |

ЛНГ ВМС = внутриматочная система, высвобождающая левоноргестрел; МПА = медроксипрогестерона ацетат; NET = норэтистерон; ТХА = транексамовая кислота; MFA = мефенаминовая кислота

Источники: Краткое описание клинической эффективности, стр. 45–47 из 108; Отчет AY01 стр. 24 из 41

Сравнение расположения субъектов в исследованиях СПГ ВМС с использованием методологии PBAC показано в Таблице 52.

**Таблица 52. Сравнение результатов распределения (количество субъектов) в исследованиях СПГ-ВМС с использованием PBAC**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Критерии | Исследование 93547 | Исследование 302760 | Исследование 303003 | Исследование 93503 |
| Отчет A14096 | Отчет A36340 | Отчет A00696 | Отчет BC71 |
| Компаратор Мефенаминовая кислота СЕТЬ / ЭЭ даназол TCRE | | | | |
| Начало лечения | СПГ ИУС = 25  МИД = 26 | СПГ ИУС = 20  НЕТ/ЭЭ = 19 | СПГ ИУС =75  ДЗ = 76 | СПГ ИУС = 30  ТКРЭ = 29 |
| Завершенное исследование | СПГ ИУС = 21 | СПГ ИУС = 17 | СПГ ИУС = 68 | СПГ ИУС = 19 |
| медикамент | МИД = 21 | ЧИСТАЯ/ЭЭ = 12 | ДЗ = 64 | ТКРЭ = 25 |
| Снято с производства на | СПГ ИУС = 4 | СПГ ВМС = 1 | СПГ ИУС = 7 | СПГ ИУС = 9 |
| неблагоприятное событие | МИД = 2 | ЧИСТАЯ/ЭЭ = 5 | ДЗ = 11 | ТКРЭ = 2 |

ЛНГ ВМС = внутриматочная система, высвобождающая левоноргестрел; NET = норэтистерон; ЭЭ = этинилэстрадиол; ДЗ = даназол; TCRE = трансцервикальная резекция эндометрия; MFA = мефенаминовая кислота

Источники: Краткое описание клинической эффективности, стр. 45–47 из 108.

##### Анализ первичной конечной точки(й)

Сравнение медианы MBL в исследованиях LNG IUS с использованием методологии щелочного гематина показано в Таблице 53.

**Таблица 53: Сравнение медианы MBL (мл за цикл) для ЛНГ ВМС в исследованиях щелочного гематина**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Исследование / Отчет | Уход | Базовый уровень | Цикл 1 | Цикл 3 | Цикл 6 | Цикл 12 |
| 309849 / А38313 | СПГ ИУС | 147,96 |  | 30.30 | 7.10 |  |
| 92549/Б088 | СПГ ИУС | 105,5 | 19,0 | 6.0 |  |  |
| 94548 / А00630 | СПГ ИУС | 168,5 |  |  | 10,7 | 4,5 |
| 93547 / А14096 | СПГ ИУС | 122,0 |  | 12,0 | 5.0 |  |
| 92501 / AY01 | СПГ ИУС | 119,0 |  | 34,5 | 17,7 | 8,8 |

ЛНГ ВМС = внутриматочная система, высвобождающая левоноргестрел; MBL = менструальная кровопотеря Источник: Краткое описание клинической эффективности, стр. 53 и 57 из 108.

Сравнение медианы MBL в компараторах, использующих методологию щелочного гематина, показано в Таблице 54.

**Таблица 54: Сравнение медианы MBL (мл за цикл) для препаратов сравнения в исследованиях щелочного гематина**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Исследование / Отчет | Уход | Базовый уровень | Цикл 1 | Цикл 3 | Цикл 6 | Цикл 12 |
| 309849 / А38313 | МПА | 154,20 |  | 136,20 | 121,47 |  |
| 92549/Б088 | СЕТЬ | 119,5 | 46,0 | 20,5 |  |  |
| 94548 / А00630 | Техас | 140,0 |  |  | 53,3 | 71,2 |
| 93547 / А14096 | МИД | 121,0 |  | 94,0 | 99,5 |  |

ЛНГ ВМС = внутриматочная система, высвобождающая левоноргестрел; MBL = менструальная кровопотеря Источник: Краткое описание клинической эффективности, стр. 53 и 57 из 108.

***Комментарий врача:***

***Данные в двух предыдущих таблицах обеспечивают убедительную клиническую поддержку эффективности Мирена в снижении кровотечения. Объем кровотечения после Мирена составляет всего около 5-20% от исходного количества. В исследовании 92549, единственном исследовании, в котором проводилась оценка после одного месяца лечения, клиническое улучшение было отмечено уже в первом цикле применения.***

Краткое изложение статистического анализа основных и вспомогательных исследований показано в Таблице 55.

**Таблица 55. Основные конечные точки эффективности основного исследования 309849 и поддерживающих исследований**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Изучать** | **Первичная конечная точка** | **Полученные результаты** |
| 309849  309849  92549  94548  93547  303003  302760 | Лечение с помощью Мирена приводило к статистически значимо большему снижению кровопотери, чем лечение МПА (измерялось как изменение абсолютного значения от исходного уровня MBL до уровня MBL в конце исследования).  Лечение с помощью Мирена привело к статистически значимо большему количеству субъектов с успешным лечением, чем лечение с помощью МПА.  Разница между Мирена и норэтистероном в снижении MBL от исходного уровня до 3-го цикла  Снижение медианы MBL по сравнению с исходным уровнем было статистически значимо выше в группе ЛНГ ВМС по сравнению с группой, принимавшей транексамовую кислоту.  Снижение медианы MBL по сравнению с исходным уровнем было статистически значимо больше в группе ЛНГ ВМС по сравнению с группой мефенаминовой кислоты.  Даназол был статистически значимо лучше, чем ЛНГ ВМС в снижении PBAC от исходного уровня до 3 месяцев.  Лечение с помощью Мирена приводило к статистически значимо большему снижению кровопотери (PBAC), чем лечение NETA/EE (измерялось как изменение абсолютного значения от исходного уровня MBL до уровня MBL на 12-м месяце). | Р <0,001  Р <0,001  Статистически не отличается  Р = 0,0007  (Цикл 6)  Р = 0,0031  (Цикл 12)  Р <0,001  (Цикл 3)  Р <0,001  (Цикл 6)  Р = 0,023  Р = 0,0024 |

ЛНГ ВМС = внутриматочная система, высвобождающая левоноргестрел; МПА = медроксипрогестерона ацетат

MBL = менструальная кровопотеря; PBAC = графическая диаграмма оценки кровопотери; NETA/EE = ацетат норэтиндрона/этинилэстрадиол.

A = Успешное лечение определяется как уровень MBL в конце исследования < 80 мл и снижение MBL в конце исследования ≥ 50% от исходного уровня MBL.

Источник: Краткое изложение клинической эффективности, стр. 15, 18, 55 и 59 из 108.

***Комментарий врача:***

***В предыдущей таблице этот рецензент сосредоточил внимание в первую очередь на заранее определенных первичных конечных точках наиболее важных клинических исследований с точки зрения эффективности. Как показано в таблице, исследования 94548, 93547 и 302760 могут квалифицироваться как статистическая поддержка основного исследования 309849. Данные исследования не могут быть объединены каким-либо значимым образом, поскольку а) щелочной анализ гематина проводился в разных лабораториях, б) Результаты PBAC могут различаться из-за различных санитарно-гигиенических продуктов и в) в открытых исследованиях используются разные препараты сравнения.***

***Причина, по которой ВМС ЛНГ превосходила NETA/EE в исследовании 302760, но не по сравнению с норэтистероном в исследовании 92549, вероятно, заключается в более мощной дозировке прогестина в исследовании 92549 (15 мг норэтистерона в день в течение 21 дня) по сравнению с исследованием 302760 (1 мг ацетата норэтиндрона в течение 21 дня). 21 день). Даназол также является сильнодействующим препаратом, который часто приводит к аменорее, и неудивительно, что ВМС Мирена не действует так же хорошо, как даназол.***

***Хотя это и не указано в качестве первичной конечной точки, примечательно, что ЛНГ ВМС был статистически лучше, чем мефенаминовая кислота, также в анализе PBAC (P=0,004 в цикле 3 и P<0,001 в цикле 6).***

##### Анализ вторичных конечных точек

Обзор вторичных конечных точек в 9 исследованиях представлен в Таблице 56.

**Таблица 56: Обзор вторичных конечных точек в 9 исследованиях «сильных менструальных кровотечений» с ЛНГ ВМС**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | 309849 | 92549 | 94548 | 93547 | 302760 | 303003 | 93503 | 90528 | 92501 |
| Гемоглобин | Икс | Икс | Икс | Икс | Икс | Икс | Икс | Икс |  |
| Гематокрит | Икс |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Ферритин | Икс | Икс | Икс | Икс | Икс | Икс | Икс | Икс |  |
| Оценка установки СПГ ВМС |  | Икс | Икс | Икс | Икс | Икс | Икс |  | Икс |
| Глобальная оценка следователя | Икс |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Успех лечения | Икс | Икс | Икс |  | Икс | Икс | Икс |  |  |
| Оценка тяжести меноррагии |  |  |  |  | Икс | Икс |  |  |  |
| Вагинальное кровотечение | Икс | Икс | Икс | Икс |  |  | Икс |  |  |
| Общая оценка пациента | Икс |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Удовлетворенность субъекта |  |  |  |  | Икс | Икс |  |  |  |
| Общая оценка переносимости |  |  | Икс | Икс |  |  |  |  |  |

Источник: Краткое изложение клинической эффективности, стр. 64 из 108.

***Комментарий врача:***

***Из вторичных конечных точек в основных и вспомогательных исследованиях два анализа, которые лучше всего подходят для интегративного сравнительного анализа, — это мониторинг гемоглобина и ферритина. Эти сравнения показаны на***Таблица 57 и Таблица 58.

**Таблица 57: Сравнение средних значений гемоглобина (г/дл) по результатам основного и вспомогательного исследований**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Изучать | прием | Базовый уровень | Цикл 3 | Цикл 6 | 1 год | 2 года | 3 года | 4 года | 5 лет |
| 309849А | СПГ ИУС | 12.43 | 13.01 | 13.43 |  |  |  |  |  |
| 309849А | МПА | 12.23 | 12.38 | 12.51 |  |  |  |  |  |
| 92549 | СПГ ИУС | 12,8 | 13.3 |  |  |  |  |  |  |
| 92549 | СЕТЬ | 13,0 | 13.2 |  |  |  |  |  |  |
| 94548 | СПГ ИУС | 12,73 | 12.56 | 13.01 | 13.44 |  |  |  |  |
| 94548 | Техас | 12.35 | 12.42 | 12.49 | 12.59 |  |  |  |  |
| 93547 | СПГ ИУС | 12,66 | 12.52 | 13.06 | 13.45 | 13.41 | 13.61 | 13.52 | 13.81 |
| 93547 | МИД | 12,67 | 12.46 | 12.30 |  |  |  |  |  |
| 302760 | СПГ ИУС | 12,6 | 13,0 | 13.4 | 13.4 |  |  |  |  |
| 302760 | НЕТА/ЭЭ | 12,5 | 12,7 | 13,0 | 13,5 |  |  |  |  |
| 303003 | СПГ ИУС | 12,67 | 13.38 | 13,63 |  |  |  |  |  |
| 303003 | даназол | 12,79 | 13,79 | 13.31 |  |  |  |  |  |
| 93503 | СПГ ИУС | 12.52 |  | 13.34 | 13.60 | 13,68 | 13.47 |  |  |
| 93503 | TCRE | 12,74 |  | 13.33 | 13.60 | 13.47 | 13.52 |  |  |
| 90528 | СПГ ИУС | 12,8 |  | 13,8 | 13,7 |  |  |  |  |
| 90528 | Контроль | 12,9 |  | 12,5 | 13.1 |  |  |  |  |

ЛНГ ВМС = внутриматочная система, высвобождающая левоноргестрел; МПА = медроксипрогестерона ацетат; NET = норэтистерон; ТХА = транексамовая кислота; MFA = мефенаминовая кислота; NETA/EE = ацетат норэтиндрона/этинилэстрадиол; TCRE = трансцервикальная резекция эндометрия

A = Показатели основного исследования были рассчитаны на основе таблиц в отчете об исследовании, в которых указаны исходные значения и процентное изменение гемоглобина – Таблицы исследования 59 и 60, страницы 129–130 из 318.

Источники: В дополнение к таблицам исследования, приведенным выше, остальные данные были взяты из текстовой таблицы 39, страницы 71–72 из 108.

**Таблица 58: Сравнение медианных значений ферритина (мкг/л) по результатам основного и вспомогательного исследований**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Изучать | прием | Базовый уровень | Цикл 3 | Цикл 6 | 1 год | 2 года | 3 года | 4 года | 5 лет |
| 309849А | СПГ ИУС | 19,0 | 21,6 | 32,0 |  |  |  |  |  |
| 309849А | МПА | 19,0 | 19,0 | 21,7 |  |  |  |  |  |
| 92549 | СПГ ИУС | 20,0 | 27,0 |  |  |  |  |  |  |
| 92549 | СЕТЬ | 18,5 | 11,0 |  |  |  |  |  |  |
| 94548 | СПГ ИУС | 14,5 | 17,0 | 18,0 | 31,0 |  |  |  |  |
| 94548 | Техас | 10,0 | 8.0 | 11,0 | 13,0 |  |  |  |  |
| 93547 | СПГ ИУС | 11,7 | 13,8 | 19.2 | 24,3 | 35,8 | 63,3 | 52,8 | 47,9 |
| 93547 | МИД | 8.2 | 10.4 | 11,7 |  |  |  |  |  |
| 302760 | СПГ ИУС | 11,0 | 11,0 | 23,0 | 34,0 |  |  |  |  |
| 302760 | НЕТА/ЭЭ | 10,0 | 15,0 | 13,0 | 18,0 |  |  |  |  |
| 303003 | СПГ ИУС | 15,0 | 20,0 | 28,0 |  |  |  |  |  |
| 303003 | даназол | 15,0 | 16,0 | 33,0 |  |  |  |  |  |
| 93503 | СПГ ИУС | 13,0 |  | 23,0 | 33,0 | 33,0 | 53,0 |  |  |
| 93503 | TCRE | 11,0 |  | 48,0 | 41,0 | 44,0 | 56,5 |  |  |
| 90528 | СПГ ИУС | 15,0 |  | 28,0 | 38,0 |  |  |  |  |
| 90528 | Контроль | 17,0 |  | 16,0 | 35,0 |  |  |  |  |

ЛНГ ВМС = внутриматочная система, высвобождающая левоноргестрел; МПА = медроксипрогестерона ацетат; NET = норэтистерон; ТХА = транексамовая кислота; MFA = мефенаминовая кислота; NETA/EE = ацетат норэтиндрона/этинилэстрадиол; TCRE = трансцервикальная резекция эндометрия

A = Показатели основного исследования были рассчитаны на основе таблиц в отчете об исследовании, в которых указаны исходные значения и процентное изменение ферритина – Таблицы исследования 65 и 66, страницы 135–136 из 318.

Источники: В дополнение к таблицам исследования, приведенным выше, остальные данные взяты из текстовой таблицы 42, страницы 77–78 из 108.

##### Другие конечные точки

Все ключевые конечные точки были рассмотрены в предыдущих разделах.

##### Субпопуляции

В рамках основного исследования 309849 для субъектов ВМС Мирена был проведен субпопуляционный анализ по возрасту, этнической группе, ИМТ и использованию препаратов железа.

Анализ медианного абсолютного изменения MBL от исходного уровня до конца исследования по возрастным группам проводился для возрастных групп от 18 до <35 и ≥ 35 лет. Никакой разницы в абсолютном изменении MBL не наблюдалось в подгруппах, установивших спрали Мирена.

Среди субъектов, принадлежащих к этническим группам, для которых было доступно более 5 субъектов в группе лечения (европейцы, чернокожие и латиноамериканцы), не наблюдалось различий в абсолютном изменении медианы MBL от исходного уровня до конца исследования для субъектов, получавших лечение с помощью СПГ ИУС.

Разница в абсолютном изменении медианы MBL от исходного уровня до конца исследования для субъектов, получавших лечение ЛНГ ВМС, не отличалась для субъектов, чей ИМТ попадал в категории: <25 (-120,3 мл), от 25 до <30 (- 133,9 мл) или ≥30 (-115,9 мл).

Разница в абсолютном изменении медианы MBL от исходного уровня до конца исследования для субъектов, получавших лечение с помощью ЛНГ ВМС, не отличалась для субъектов, получавших добавки железа (-142,3 мл), по сравнению с теми, кто не получал (-118,5 мл).

##### Анализ клинической информации, имеющей отношение к рекомендациям по дозированию

Поскольку ВМС Мирена доступен только в однократной дозе, дальнейший клинический анализ в этом разделе обзора не требуется.

##### Обсуждение устойчивости эффективности

Хотя лишь небольшое количество субъектов подвергалось анализу с использованием методов щелочного гематина и PBAC в течение 3-5 лет после введения спирали, проведенные определения подтверждают стойкость эффекта. В медицинской литературе за пределами США или в постмаркетинговых отчетах нет данных о том, что сильное кровотечение возобновляется по мере снижения скорости высвобождения.

##### Дополнительные вопросы/анализы эффективности

Дополнительные анализы эффективности, основанные на медицинской литературе, можно найти в разделе 9.1 настоящего обзора.

# Обзор безопасности

#### Резюме по безопасности

### Методы

##### Исследования/клинические испытания, используемые для оценки безопасности

10 клинических исследований, использованных для оценки безопасности в этом заявлении NDA, включают: 309849, 92549, 94548, 93547, 92501, 302760, 303003, 93503, 90528 и 91539.

##### Классификация нежелательных явлений

Побочные эффекты контролировались на протяжении всех клинических исследований, и все зарегистрированные НЯ были включены в анализ безопасности. Для базового исследования (309849) и интегрированной базы данных НЯ

были закодированы с использованием Медицинского словаря регулирующих органов, MedDRA версии 11.0.

##### Объединение данных исследований/клинических исследований для оценки и сравнения заболеваемости

Данные по безопасности были объединены по исследованиям, перечисленным в разделе 7.1.1.

### Адекватность оценок безопасности

##### Общее воздействие при соответствующих дозах/длительности и демографические данные целевых групп населения

В заявлении NDA заявитель представил 10 исследований тяжелых менструальных кровотечений (HMB). Комплексный анализ безопасности, представленный в этом разделе обзора, основан на 332 субъектах, которым либо была установлена ​​спираль Мирена, либо у которых была хотя бы одна попытка введения. Общая продолжительность воздействия для этих 332 субъектов составила 340,92 женщин-лет. Распределение субъектов по времени завершения лечения показано в Таблице 59.

**Таблица 59: Количество субъектов, получающих лечение ВМС Мирена, в динамике (FAS)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Время завершения лечения** | **Всего субъектов = 332** | |
| **н** | **%** |
| 3 месяца | 305 | 91,9 |
| 6 месяцев | 236 | 71,1 |
| 1 год | 105 | 31,6 |
| 2 года | 47 | 14.2 |
| 3 года | 29 | 8,7 |
| 4 года | 11 | 3.3 |
| 5 лет | 7 | 2.1 |

ЛНГ ВМС = внутриматочная система, высвобождающая левоноргестрел. Источник: ISS, текстовая таблица 1, стр. 11 из 56.

##### Исследования реакции на дозу

Исследование реакции на дозу не требовалось. Был использован одобренный продукт, и разработка была сосредоточена на его использовании для вторичного показания к обильным менструальным кровотечениям. Дозировка одобренного продукта обеспечивает эффективность контрацепции (основное показание) в течение пяти лет.

##### Специальное тестирование на животных и/или in vitro

Не применимо к этой отправке

##### Плановые клинические испытания

Рутинные клинические испытания, включающие лабораторные исследования безопасности (химические исследования, гематология, анализ мочи), тестирование на беременность и мазки Папаниколау, были адекватными.

##### Метаболические исследования, клиренс и взаимодействие

Не применимо к этой отправке

##### Оценка потенциальных нежелательных явлений для аналогичных препаратов в классе лекарств

Были проведены рутинные оценки нежелательных явлений, ожидаемых в связи с внутриматочной спиралью, содержащей прогестин.

### Основные результаты по безопасности

##### Летальные исходы

Ни в одном из десяти клинических исследований, представленных в этом документе, не произошло ни одного летального исхода.

##### Нефатальные серьезные нежелательные явления

Нефатальные серьезные нежелательные явления показаны в Таблице 60.

**Таблица 60: СНЯ для пользователей СПГ ВМС в комплексном анализе безопасности (ФАС, N = 332 субъекта)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Изучать | Номер субъекта. | Предпочтительный термин SAE(s) |
| 309849  92549 « 93547  93503 «  «  «  «  «302760  303003 | 24514  114  131  103  5  12  17  31  36  45  26  116 | Эндометриоз  Неходжкинская лимфома IV стадии Тонзиллэктомия  Боль в животе, легкая гипертензия, потеря чувствительности. Головная боль, тошнота, гипоакузия.  Диарея, диспепсия, язва желудка Ревматоидный артрит  Эстетическая хирургия молочной железы Абляция эндометрия Абляция эндометрия Паховая грыжа  Киста яичника, боль в животе |

ЛНГ ВМС = внутриматочная система, высвобождающая левоноргестрел. Источник: ISS, текстовая таблица 22, стр. 44 из 56.

***Комментарий врача:***

***К СНЯ, которые, возможно, связаны с применением ЛНГ-ВМС Мирена, относятся боль в животе, головная боль/тошнота, киста яичника и абляция эндометрия.***

##### Прекращение приема из-за побочных эффектов

Все случаи прекращения лечения из-за нежелательных явлений в 10 исследованиях HMB перечислены в Таблице 61.

**Таблица 61. Субъекты СПГ-ВМС, прекратившие прием из-за нежелательных явлений (N = 332 субъекта)**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Изучать | Номер субъекта. | Неблагоприятные события) |  | Изучать | Предмет  Нет. | Неблагоприятное событие |
| 309849 «  «  «92549»  «  «  «  «  «  «  «  «  «  «  93503 «  «  «  «  «  «  «  «303003 | 10101  12219  10120  12505  108  111  114  115  119  123  131  132  135  137  139  144  6  10  16  19  36  37  38  45  55  6  10  69  117  140  148  151 | Боль в животе Боль в животе PEXP, HMF HMF  Обнаружение ФВБ  ЛимфомаБоль в спине Выделения Мажущие выделения Лейкорея Головная боль ФИБ  Высылка ФИБ PEXP ФИБ  ПМФ  ЭндометритБоль в животе Боль в спине PMF  Акне ФИБ  Боль в животе, изгнание, кровотечение, PMF.  Неудачное введение. Боль в области таза. Боль в области таза.  Кровотечение и боль |  | 93547 «  «  «  «  «  «  «  «  «  «  «  90528 «  «  «  «  94548 «  «  «  «  «  «  «  92501 «  «  «  91539 «  302760 | 103  105  108  119  121  125  127  135  136  141  146  151  67  72  106  112  116  102  106  107  114  127  132  144  158  1  2  306  310  24  30  13 | ПЭКСП ПЭКСП  Заметное изгнание Заметное изгнание FIB  Кровотечение PEXP  ГМП, дисменорея. Изменение либидо. Мажущие выделения.  Обнаружение HMF  Кровоточащая депрессияНеудачная вставка. Удаление.  Снижение либидо, WI, BE изгнание  Изгнание Изгнание Изгнание  Изгнание депрессии  Недержание мочи  изгнаниеТазовые спазмы  ФИБ |

ЛНГ ВМС = внутриматочная система, высвобождающая левоноргестрел; Абд = брюшной; PEXP = частичное изгнание; HMF = обильные менструальные выделения; ПМФ = продолжительные менструальные выделения, ФИБ = частые нерегулярные кровотечения; WI = увеличение веса; BE = увеличение груди

Источник: набор данных IN.TERMIA через JMP и таблицы для комплексного обзора безопасности, страницы 205–220 из 220.

***Комментарий врача:***

***В предыдущей таблице нет новых тревожных сигналов безопасности. Большинство этих нежелательных явлений включены в текущую этикетку. Лимфома не считается событием, связанным с лечением ЛНГ ВМС.***

##### Значительные нежелательные явления

К значимым нежелательным явлениям, связанным с применением внутриматочных противозачаточных средств, содержащих прогестин, относятся следующие:

* Удаление ВМС (полное и частичное)
* перфорация ВМС
* Внематочная беременность
* Рак молочной железы
* Воспалительные заболевания органов малого таза

Ни в одном из 10 клинических исследований, представленных для подтверждения вторичного показателя эффективности в виде сильного менструального кровотечения, не было случаев рака молочной железы, внематочной беременности или перфорации ВМС. В 10 исследованиях HMB был зарегистрирован только один случай ВЗОМТ. Процент полного и частичного изгнания указан в разделе «Общие нежелательные явления» в разделе 7.4.1.

##### Основные проблемы безопасности, связанные с отправкой

Не применимо к данному представлению (это была добавка для повышения эффективности).

### Подтверждающие результаты по безопасности

##### Распространенные нежелательные явления

В комплексном анализе безопасности у 332 пациентов, принимавших ЛНГ ВМС, наиболее частыми нежелательными явлениями были метроррагия (22,6%), головная боль (19,6%), меноррагия (12,7%),

дисменорея (7,5%), болезненность молочных желез (6,3%), киста яичника (6,0%), боль в спине (5,7%), боль внизу живота (5,4%), полное изгнание (5,1%) и частичное изгнание (4,2%)

##### Лабораторные результаты

В ходе обычных лабораторий безопасности не было выявлено никаких проблем с безопасностью. Как упоминалось в разделах, посвященных эффективности, были отмечены улучшения в а) снижении кровопотери, измеренном по щелочным показателям гематина, б) повышении гемоглобина и в) повышении ферритина в сыворотке.

##### Жизненно важные признаки

При маршрутизации мониторинга жизненно важных функций проблем с безопасностью выявлено не было.

##### Электрокардиограммы (ЭКГ)

Электрокардиограммы не требовались для подачи этого соглашения о неразглашении.

##### Специальные исследования безопасности/клинические испытания

Не применимо к этой отправке

##### Иммуногенность

Не применимо к этой отправке

### Другие исследования безопасности

##### Зависимость от дозы нежелательных явлений

Неприменимо – существует только одна доза ЛНГ ВМС (Мирена).

##### Временная зависимость нежелательных явлений

В этом документе нет новых данных относительно зависимости нежелательных явлений от времени.

##### Нарко-демографические взаимодействия

В этом материале нет новых данных относительно взаимодействия наркотиков и демографических показателей.

##### Взаимодействие лекарств и заболеваний

Влияние внутриматочной терапевтической спирали Мирена на обильные менструальные кровотечения является предметом проведенного анализа эффективности. В этом материале нет никаких других выводов относительно взаимодействия лекарств и заболеваний.

##### Лекарственное взаимодействие

В этом документе нет новых данных относительно лекарственного взаимодействия.

### Дополнительные оценки безопасности

##### Канцерогенность для человека

На сегодняшний день нет никаких данных клинических исследований или данных постмаркетинговой безопасности за почти 20 лет использования, позволяющих предположить наличие связи. ЛНГ-левоноргестер был одобрен в других странах для защиты эндометрия у женщин в постменопаузе, принимающих эстроген, что может привести к неоплазии, если его использовать без противодействия прогестину.

##### Данные о репродукции человека и беременности

Нежелательные явления, связанные со спиралью Мирена и беременностью, в настоящее время указаны в маркировке продукта (внематочная беременность, сепсис, потеря беременности и т. д.). Осложнения беременности в обновлении безопасности от 7-31-09 описаны в разделе 7.7. Не сообщалось о каких-либо новых дополнительных проблемах безопасности при беременности, влияющих на эффективность этой добавки.

##### Педиатрия и оценка влияния на рост

Этот продукт не показан женщинам препубертатного возраста.

##### Передозировка, потенциал злоупотребления наркотиками, синдром отмены и рецидив

Неприменимо для этого продукта с разовой дозой, который вводится поставщиком медицинских услуг.

### Обновления безопасности

##### Обновление за период с 28 сентября 2007 г. по 27 сентября 2008 г.

Периодический обновленный отчет о безопасности (PSUR) был представлен заявителем для NDA 21-225 31 марта 2009 года вместе с добавкой по повышению эффективности. Этот PSUR охватывал период с 28 сентября 2007 г. по 27 сентября 2008 г. Сводные комментарии к этому представлению PSUR включают:

* Не было никаких изменений в статусе разрешения на продажу Мирены во всем мире или каких-либо существенных действий со стороны регулирующего органа по соображениям безопасности.
* По оценкам заявителя, облучение пациентов в течение этого 12-месячного периода составило примерно 7,26 миллиона женщин-лет.
* Заявитель сообщил о 4 смертельных случаях за этот период времени:
  + Случай 200810244BNE = Стрептококковая инфекция с септическим шоком.
  + Случай 200812005NA = Легочная эмболия
  + Случай 200812248GPV = Смерть недоношенного новорожденного (цервикальная беременность 23,5 недели)
  + Случай 200813818GPV = Смерть новорожденного вследствие проблемы со стволом мозга.

***Комментарий врача:***

***Стрептококковая инфекция указана на этикетке Мирены как предупреждение. Этот случай был необычным, поскольку произошел через 6 месяцев после введения. Нет никаких указаний на то, что ЛНГ-ВМС представляет риск венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭ). Больной с тромбоэмболией легочной артерии (по сообщению семьи больного) весил 100 кг, ему было 47 лет. Возможно, что лицам с более высоким риском (вес, возраст, семейный анамнез, тромбофилия) будет предпочтительно назначаться Мирена, чтобы избежать развития ВТЭ при приеме комбинированных пероральных контрацептивов. Сообщалось о редких случаях шеечной беременности при использовании ВМС. Кажется маловероятным, что проблема ствола мозга связана с ВМС.***

* Таблица 62 представлена ​​в качестве дополнения к таблице, представленной заявителем в обновлении безопасности от 31 июля 2009 года (Таблица 63), в котором представлен обновленный отчет за последний восьмимесячный период. Ставки отчетности, если таковые имеются, включены.

**Таблица 62. Подтвержденные с медицинской точки зрения, не включенные в список серьезные и несерьезные нежелательные явления**

**(> 5 событий, зарегистрированных за период с 28 сентября 2008 г. по 1 июня 2009 г.)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Предпочтительный термин MedDRA | Количество событий | Коэффициент отчетности на 100 000 женщин-лет |
| Рак молочной железы 43 0,60 | | |
| ВТЭ (ТГВ и/или ТЭЛА) 33 0,39 | | |
| Лейомиома 22 НП | | |
| Гипертония 19 0,26 | | |
| Дисплазия шейки матки 18 0,25 | | |
| Цереброваскулярные нарушения 16 0,22 | | |
| Депрессия 15 НП | | |
| Поломка устройства 13 НП | | |
| Рак эндометрия и матки 6 0,08 | | |
| Инфаркт миокарда 2 0,028 | | |

НП = не указано

Источник: ПОСР (от 16 ноября 2008 г.) Раздел 6, стр. 20–73 и Раздел 9, стр. 93–106.

***Комментарий врача:***

***Частота регистрации всех этих событий невелика, менее 1,0 на 100 000 женщин-лет. В этом списке не подразумевается причинно-следственная связь.***

* Отчет заявителя о количестве осложнений беременности в обновленной версии безопасности, охватывающей период с 28 сентября 2007 г. по 27 сентября 2008 г.:
  + Потеря беременности (99 случаев)
  + Выборочное увольнение (не предусмотрено)
  + Внематочная беременность (217 случаев)

***Комментарий врача:***

***Сообщалось также о 36 случаях живорождения без осложнений.***

##### Обновление за период с 28 сентября 2008 г. по 1 июня 2009 г.

Обновленная информация о безопасности была представлена ​​заявителем по NDA 21-225 31 июля 2009 года. Последний полный год PSUR охватывал период с 28 сентября 2007 г. по 27 сентября 2008 г. В этом обновлении безопасности заявитель предоставил данные по безопасности, охватывающие период времени с 28 сентября 2008 г. по 1 июня 2009 г. (8 месяцев). Сводные комментарии к этому документу по безопасности включают:

* Не было никаких изменений в статусе разрешения на продажу Мирены во всем мире или каких-либо существенных действий со стороны регулирующего органа по соображениям безопасности.
* Заявитель внес изменения в раздел этикетки «Дозировка и способ применения», включив в него следующий абзац:

(б) (4)

* Заявитель оценил воздействие на пациентов в течение этого 8-месячного периода примерно в 5,4 миллиона женщин-лет.

«Количество установок Мирены с 1 октября 2008 г. по 31 маяПо оценкам, 2009 год будет почти базовым от количества проданных аппаратов Мирены). Включая всех текущих пользователей на конец последнего периода PSUR, предполагая, что каждыйединица, проданная за период, охватываемый настоящим отчетом, была включена, и, предполагая, что срок использования составляет не более пяти лет с ежегодной скоростью вывода средств в размере 10%, по оценкам, женщины подвергались воздействию Мирены в какой-то момент в течение периода, охватываемого этим заявлением, и За этот период было собрано почти 5,4 миллиона женщино-лет с Миреной».

(б) (4)

(б) (4)

* Заявитель сообщил о 3 смертельных случаях за этот период времени:
  + Случай 200911636BNE = Самоубийство
  + Случай 200910421NA = Некротический фасциит.
  + Случай 200839950NA = Сообщение о смерти, но никакой дополнительной информации нет.

***Комментарий врача:***

***В описании смерти с диагнозом некротический фасциит не указана локализация фасциита и не подтверждено наличие фасциита в отличие от генерализованного сепсиса. Выскабливание матки не выявило признаков инфекции ни на ВМС, ни на выскабливаниях.***

* Заявитель предоставил информацию о безопасности подтвержденных с медицинской точки зрения, не включенных в список серьезных и несерьезных нежелательных явлений у пациентов с ВМС ЛНГ. Перечень предпочтительных терминов MedDRA, количества событий и частоты регистрации на 100 000 женщин-лет показан в Таблице 63 (события > 5).

**Таблица 63. Подтвержденные с медицинской точки зрения, не включенные в список серьезные и несерьезные нежелательные явления**

**(> 5 событий, зарегистрированных за период с 28 сентября 2008 г. по 1 июня 2009 г.)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Предпочтительный термин MedDRA | Количество событий | Коэффициент отчетности на 100 000 женщин-лет |
| Рак молочной железы | 38 | 0,70 |
| Злокачественное новообразование, кроме рака молочной железы | 15 | 0,28 |
| Легочная эмболия | 12 | 0,22 |
| Лейомиома матки | 9 | 0,17 |
| Поломка устройства | 9 | 0,17 |
| Депрессия | 8 | 0,15 |
| Инфаркт миокарда | 7 | 0,13 |
| Дисплазия шейки матки | 7 | 0,13 |
| Тромбоз глубоких вен | 6 | 0,09 |

Источник: Представление обновления безопасности, отчет о дополнении, раздел 6.2, стр. 9 из 18.

***Комментарий врача:***

***Частота сообщений обо всех этих событиях невелика. В этом списке не подразумевается причинно-следственная связь. Как упоминалось ранее в этом разделе, не было отмечено увеличения частоты сосудистых нежелательных явлений при применении Мирены. Как упоминалось в следующем постмаркетинговом разделе, заявитель не обнаружил увеличения заболеваемости раком молочной железы в сравнительном исследовании между СПГ-ВМС и медной ВМС.***

* Заявитель сообщает о количестве осложнений беременности в обновленной информации о безопасности, охватывающей 28 сентября 2008 г. – 1 июня 2009 г.:
  + Потеря беременности (82 случая)
  + Выборное увольнение (46 случаев)
  + Внематочная беременность (143 случая)

***Комментарий врача:***

***Это редкие, но известные и отмеченные осложнения беременности, связанные с использованием ВМС. Число случаев невынашивания и внематочной беременности аналогично предыдущему ПОУР. Сообщалось также о тридцати семи (37) случаях живорождения у здоровых новорожденных.***

* Заявитель сообщил об одном новом сравнительном исследовании, опубликованном в литературе Теодоридисом, в котором было обнаружено, что ЛНГ-ВМС Мирена уменьшает продолжительность кровотечения в большей степени, чем метод абляции эндометрия роликовым шариком.

Теодоридис Т.Д., Зепиридис Л., Зафракас М., Гримбизис Г., Танцис А., Киру Д., Бонтис Дж.Н. Внутриматочная система, высвобождающая левоноргестрел, в сравнении с термической абляцией эндометрия при меноррагии. Гормоны (Афины). Январь-март 2009 г.;8(1):60-4.

# Опыт постмаркетинга

Мирена (ЛНГ ВМС) изначально была разработана для контрацепции, и ее использование по этому показанию одобрено более чем в 100 странах. Первое разрешение на продажу противозачаточных средств было выдано в 1990 году в Финляндии. Опыт постмаркетинга этого продукта составляет почти 20 лет. Совокупный опыт использования СПГ ВМС составил почти

(б) (4)

инсерций и более 44,3 миллиона женщин-лет воздействия с момента начала маркетинга.

В США NDA 21-225 для Мирены (ЛНГ ВМС) был одобрен Отделом репродуктивных и урологических лекарственных средств 6 декабря 2000 г. для внутриматочной контрацепции на срок до пяти лет.

Помимо контрацепции, «идиопатическая меноррагия» и «защита от гиперплазии эндометрия во время заместительной терапии эстрогенами» являются одобренными показаниями для использования спирали Мирена в более чем 100 странах за пределами США.

В периодических обновленных отчетах по безопасности (PSUR) не было новых существенных сигналов по безопасности, которые могли бы повлиять на одобрение вторичного показания к обильному менструальному кровотечению.

В России не проводятся постмаркетинговые исследования Мирены. В Европе продолжаются два обсервационных исследования.

Одно исследование представляет собой проспективное когортное исследование риска перфорации стенки матки, связанного с введением МИРЕНА, по сравнению с другими ВМС. Набор в настоящее время продолжается (в настоящее время зарегистрировано 13 000 пациентов), общее количество запланированных субъектов составляет 40 000-60 000. Первый промежуточный отчет об исследовании, опубликованный в декабре 2008 г., показал сходный риск перфорации у пользователей Мирены и медьсодержащих ВМС (<1/1000).

Кроме того, недавно было завершено исследование «случай-контроль» риска рака молочной железы при использовании Мирены по сравнению с другими методами контрацепции. Окончательный отчет был доступен в апреле 2009 г. и содержал данные о 3500 случаях и 14 000 контрольных группах. Итоговый отчет не выявил повышенного риска развития рака молочной железы у пользователей СПГ-ВМС по сравнению с пользователями медьсодержащих ВМС.

Недавно в Европе было проведено несравнительное наблюдательное исследование у женщин с идиопатической меноррагией. Клиническая фаза исследования завершена, в нем приняли участие 1577 женщин. В настоящее время анализ данных продолжается. Еще одно обсервационное исследование (МИРЕНА или традиционное медикаментозное лечение меноррагии) продолжается в Азии. Также в Европе и Азии продолжаются некоторые небольшие обсервационные исследования женщин с меноррагией.

# Приложения

### Обзор литературы/ссылки

Публикации, найденные в этом разделе, были либо предоставлены заявителем, либо идентифицированы рецензентом с помощью PubMed. Справочные статьи сведены в табличную форму (Таблицы 62–74) с дополнительными комментариями медицинских работников, где это необходимо.

**Таблица 64: Информация о литературном справочном исследовании (первый автор – Хурскайнен)**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Первый автор  Год публикации Сайт(ы) исследования | Дизайн исследования Продолжительность исследования | метод MBL | Количество предметов | Комментарии |
| Хурскайнен Р. | PR, R, C, O, MC | Щелочной гематин | СПГ ИУС = 117 | Это было раннее |
| 2001 (статья в журнале «Ланцет») | продолжительность 5 лет | (метод Холлберга) | Гистерэктомия = 109 | отчет об исследовании. |
| Финляндия |  |  |  | Автор сообщил о значительном увеличении средних уровней гемоглобина и ферритина через 1 год. |
| Хурскайнен Р. | PR, R, C, O, MC | Щелочной гематин | СПГ ИУС = 117 | Большое количество |
| 2004 г. (статья JAMA) Финляндия | продолжительность 5 лет | (метод Холлберга) | обработанный  Гистерэктомия = 109 человек прошли лечение | У пациентов с ЛНГ ВМС наблюдалась аменорея в течение 5 лет (43 из 57 =  75%) |
|  |  |  |  | Одно прекращение применения Мирены-ВМС было связано с рецидивом тромбоэмболической болезни.  42 из 60 женщин, прекративших использование спирали Мирена, сообщили о межменструальном кровотечении. |

PR = перспективный; R = рандомизированный; С = контролируемый; О = открытый, MC = многоцентровый; ЛНГ ВМС = левоноргестреловая внутриматочная система; MBL = менструальная кровопотеря; JAMA = Журнал Американской медицинской ассоциации

Источники: текстовые таблицы 5 и 6 «Клинического обзора», страницы 36–44 из 67, а также статьи, на которые ссылается Хурскайнен (2001 и 2004 гг.).

***Комментарий врача:***

* ***Это исследование, ранний отчет о котором был опубликован в журнале Lancet, а окончательный отчет в JAMA, предоставляет некоторые подтверждающие клинические доказательства эффективности СПГ-ВМС в снижении MBL. Средняя менструальная кровопотеря через 1 год составила 13 мл, а средняя менструальная кровопотеря через 5 лет составила 17 мл, что согласуется с клиническими исследованиями, представленными заявителем. Однако определение щелочного гематина было выполнено только у 25 субъектов в течение одного года и только у 4***

***предметы в 5 лет. Средние значения MBL для этого исследования показаны в сравнительном виде.***Таблица 77. Также повышены гемоглобин и ферритин.

* ***Доля субъектов с аменореей составила 53% и 75% через 1 год и 5 лет соответственно. Показатели качества жизни представляли собой основные показатели результатов.***
* ***В отличие от многих других подобных исследований, это исследование не требовало исходного уровня MBL > 80 мл, но привлекало субъектов, которые имели жалобы на меноррагию. В результате в исследуемой популяции около 58% имели MBL > 80 мл.***

**Таблица 65: Информация о литературном справочном исследовании (первый автор – Сяо)**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Первый автор | Дизайн исследования | метод MBL | Количество предметов | Комментарии |
| Год публикации | Продолжительность обучения |
| Место(а) исследования | Соответствующие критерии входа |
| Сяо Б | ПР, НР, О, СК | Щелочной гематин | СПГ ИУС = 34 | их было 4 |
| 2003 г. | продолжительность 3 года | (метод Холлберга) | изгнание |
| Пекин | Требуется запись MBL  > 80 мл (в среднем за два цикла) |  | О серьезных нежелательных явлениях не сообщалось  Примерно через 6  месяцев, у 33% испытуемых развилась аменорея.  Отмечено значительное повышение гемоглобина и ферритина. |

PR = перспективный; NR = нерандомизированный; O = открытый, SC = один центр; ЛНГ ВМС = левоноргестреловая внутриматочная система; MBL = менструальная кровопотеря

Источники: текстовые таблицы 5 и 6 «Клинического обзора», страницы 36–44 из 67 и справочник Сяо.

***Комментарий врача:***

***Это исследование предоставляет подтверждающие клинические доказательства эффективности ЛНГ-ВМС в снижении MBL, повышении гемоглобина и повышении ферритина в течение 3-летнего периода. Средние значения MBL для этого исследования показаны в сравнительном виде.***Таблица 77.

**Таблица 66: Информация о литературном справочном исследовании (первый автор – Криплани)**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Первый автор  Год публикации Сайт(ы) исследования | Дизайн исследования Продолжительность исследования | метод MBL | Количество предметов | Комментарии |
| Криплани А. 2007 г.  Индия | ПР, НР, О, СК  продолжительность 4 года | PBAC (ссылка на статью Хайэма) | СПГ ИУС = 63 | Было 6 исключений  Межменструальные кровотечения/кровянистые выделениябыло отмечено у 71% испытуемых в течение первых трех месяцев  Автором отмечено значительное повышение гемоглобина. |

PR = перспективный; NR = нерандомизированный; О = открыто; SC = единый центр; ЛНГ ВМС = левоноргестреловая внутриматочная система; MBL = менструальная кровопотеря; PBAC = графическая таблица оценки кровопотери

Источники: текстовые таблицы 5 и 6 «Клинического обзора», страницы 36–44 из 67 и справочник Криплани.

***Комментарий врача:***

***Это исследование предоставляет подтверждающие клинические доказательства эффективности ЛНГ-ВМС в снижении MBL и повышении уровня гемоглобина в течение 4-летнего периода. Средние и медианные значения MBL для этого исследования показаны в сравнительном виде.***Таблица 77.

**Таблица 67: Информация о литературном справочном исследовании (первый автор – Басфилд)**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Первый автор  Год публикации Сайт(ы) исследования | Дизайн исследования Продолжительность исследования | метод MBL | Количество предметов | Комментарии |
| Басфилд РА | ПР, Р, К, О, СК | PBAC (Хайэм | СПГ ИУС = 40 | Медиана PBAC |
| 2006 г.  Новая Зеландия | продолжительность 2 года | ссылки на статьи) | обработанный  Баллонная абляция = 39 человек прошли лечение | результаты через 12 и 24 месяца были  значительно ниже для пользователей СПГ ВМС |
|  |  |  |  | чем у женщин |
|  |  |  |  | лечение с помощью баллона |
|  |  |  |  | абляция |
|  |  |  |  | Два СПГ ИУС были |
|  |  |  |  | исключены и двое |
|  |  |  |  | были удалены за |
|  |  |  |  | болевые симптомы |
|  |  |  |  | Был один случай |
|  |  |  |  | при актиномикозе |
|  |  |  |  | Не было |
|  |  |  |  | серьезные неблагоприятные последствия |
|  |  |  |  | события |

PR = перспективный; R = рандомизированный; О = открыто, С = контролируемо; SC = единый центр; ЛНГ ВМС = левоноргестреловая внутриматочная система; MBL = менструальная кровопотеря; PBAC = графическая таблица оценки кровопотери

Источники: текстовые таблицы «Клинический обзор» 5 и 6, страницы 36–44 из 67 и справочник Басфилда.

***Комментарий врача:***

***Это исследование предоставляет подтверждающие клинические доказательства эффективности ЛНГ-ВМС в снижении MBL в течение 2-летнего периода. Средние и медианные значения MBL для этого исследования показаны в сравнительном виде.***Таблица 77.

**Таблица 68: Информация о литературном справочном исследовании (первый автор – Шоу)**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Первый автор | Дизайн исследования | метод MBL | Количество предметов | Комментарии |
| Год публикации | Продолжительность обучения |
| Место(а) исследования | Соответствующие критерии входа (2) |
| Шоу Р.В. и др. | ПР, Р, К, О, СК | PBAC (Хайэм | СПГ ИУС = 33 | Средний балл PBAC |
| 2007 год  Великобритания | Продолжительность 1 год PBAC > 120 мл  требуется (среднее значение | ссылка на статью) | обработанный  Баллонная абляция = 30 обработанных | у пользователей СПГ-ВМС было значительно ниже по сравнению с баллонной абляцией. |
|  | два цикла) – |  |  | обработанные субъекты в 1 |
|  | Включены те, кто |  |  | год (р<0,001) |
|  | потерпел неудачу в устной форме |  |  | Нерегулярное кровотечение |
|  | терапия |  |  | был самым |
|  |  |  |  | распространенная причина |
|  |  |  |  | СПГ ИУС |
|  |  |  |  | прекращение |
|  |  |  |  | Гемоглобин и |
|  |  |  |  | ферритин в этом исследовании |
|  |  |  |  | показал лишь незначительное |
|  |  |  |  | увеличивать |
|  |  |  |  | Два СПГ ВМС |
|  |  |  |  | субъект опытный |
|  |  |  |  | изгнание |

PR = перспективный; R = рандомизированный; С = контролируемый; O = открытый, SC = один центр; ЛНГ ВМС = левоноргестреловая внутриматочная система; MBL = менструальная кровопотеря; PBAC = графическая таблица оценки кровопотери

Источники: текстовые таблицы «Клинический обзор» 5 и 6, страницы 36–44 из 67 и ссылка Шоу.

***Комментарий врача:***

***Это исследование предоставляет подтверждающие клинические доказательства эффективности ЛНГ-ВМС в снижении MBL в течение 1 года. Как показано позже в сравнительном***В Таблице 77 показано, что в этом исследовании MBL <100 мл не был выявлен до истечения 6 месяцев. Частично это можно объяснить включением в исследование субъектов, у которых при поступлении была кровопотеря > 120 мл и у которых пероральная терапия оказалась неэффективной. Повышение гемоглобина и ферритина было скромным по сравнению с другими «литературными» исследованиями в этом обзоре. Это исследование является вторым исследованием (помимо Басфилда и др.), в котором предполагается, что ЛНГ-ВМС Мирена может быть более эффективным в снижении MBL, чем баллонная абляция.

**Таблица 69: Информация о литературном справочном исследовании (первый автор – Язбек)**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Первый автор  Год публикации Сайт(ы) исследования | Дизайн исследования Продолжительность исследования | метод MBL | Количество предметов | Комментарии |
| Язбек С и др. 2006 г.  Франция | ПР, НР, О, СК  Планируемая продолжительность 3 года | PBAC (упоминается Хайэм и Янссен) | СПГ ИУС = 49  обработанный | Сообщены данные только за 1 год  Сообщается о значительном увеличении гемоглобина, железа и ферритина. |

PR = перспективный; NR = нерандомизированный; O = открытый, SC = один центр; ЛНГ ВМС = левоноргестреловая внутриматочная система; MBL = менструальная кровопотеря; PBAC = графическая таблица оценки кровопотери

Источники: текстовые таблицы 5 и 6 «Клинического обзора», страницы 36–44 из 67 и справочник Язбека.

***Комментарий врача:***

***Данное исследование в основном написано на французском языке с добавлением аннотации на английском языке. Средние значения MBL для этого исследования показаны в сравнительном виде.***Таблица 77. Исследование было бы более полезным, если бы были выбраны дополнительные временные интервалы PBAC (например, 3 и 6 месяцев).

**Таблица 70: ​​Информация о литературном справочном исследовании (первый автор – Андерссон)**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Первый автор  Год публикации Сайт(ы) исследования | Дизайн исследования Продолжительность исследования  Соответствующие критерии входа | метод MBL | Количество предметов | Комментарии |
| Андерссон Дж.К. и др. 1990 год  Швеция | ПР, НР, О, СК  продолжительность 1 год  Требуемый MBL ≥ 80 мл для 2 последовательных циклов | Щелочной гематин (эталон Холлберга с модификацией Ньютона) | СПГ ИУС = 20 | Через 1 год отмечено значительное повышение гемоглобина и ферритина.  В отчете не упоминаются какие-либо выводы по безопасности. |

PR = перспективный; NR = нерандомизированный; O = открытый, SC = один центр; ЛНГ ВМС = левоноргестреловая внутриматочная система; MBL = менструальная кровопотеря

Источники: текстовые таблицы «Клинический обзор» 5 и 6, страницы 36–44 из 67 и справочник Андерссона.

***Комментарий врача:***

***Это исследование предоставляет подтверждающие клинические доказательства эффективности ЛНГ-ВМС в снижении MBL в течение 1 года. Средние значения MBL для этого исследования показаны в сравнительном виде.***Таблица 77. Автор использовал модификацию Ньютона щелочно-гематинового метода Холлберга, в которой используется машина для перемешивания и разжижения крови в санитарно-гигиенических изделиях в течение более короткого периода времени, а не длительного периода замачивания.

**Таблица 71: Информация о литературном справочном исследовании (первый автор – Милсом)**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Первый автор  Год публикации Сайт(ы) исследования | Дизайн исследования и соответствующие критерии участия | метод MBL | Количество предметов | Комментарии |
| Милсом I 1991 г.  Швеция | ПР, К, О, СК  продолжительность 1 год | Щелочной гематин (эталон Холлберга с модификацией Ньютона) | СПГ IUS = 20 FL / TXA = 15 | Автор заявил, что снижение MLB для ЛНГ ВМС было больше, чем для FL (p<0,001) и TXA (p<0,01). |

PR = перспективный; С = контролируемый; О = открыто; SC = единый центр; ЛНГ ВМС = левоноргестреловая внутриматочная система; FL = флурбипрофен; ТХА = транексамовая кислота; MBL = менструальная кровопотеря

Источники: текстовые таблицы «Клинический обзор» 5 и 6, страницы 36–44 из 67 и справочник Милсома.

***Комментарий врача:***

***Это исследование предоставляет подтверждающие клинические доказательства эффективности ЛНГ-ВМС в снижении MBL в течение 1 года. Результаты эффективности в отношении флурбипрофена и транексамовой кислоты аналогичны результатам клинических исследований заявителя по мефенамовой кислоте и транексамовой кислоте. Средние значения MBL для этого исследования показаны в сравнительном виде.***Таблица 77.

**Таблица 72: Информация о литературном справочном исследовании (первый автор – Крозиньяни)**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Первый автор  Год публикации Сайт(ы) исследования | Дизайн исследования Продолжительность исследования | метод MBL | Количество предметов | Комментарии |
| Кросиньяни ПГ | ПР, Р, К, О, СК | PBAC (Хайэм | СПГ ИУС = 35 | снижение MBL в |
| 1997 год  Италия | продолжительность 1 год | ссылка на статью) | эндометриальныйрезекция = 35 | В группе СПГ ВМС этот показатель составлял 79% в первый год по сравнению с 89% в |
|  |  |  |  | группа резекции эндометрия  Аменорея или гипоменорея наблюдалась у 65% пациентов из группы ЛНГ ВМС в первый год лечения.  Произошло 2 частичных исключения СПГ ИУС. |

PR = перспективный; R = рандомизированный; С = контролируемый; О = открыто; SC = единый центр; ЛНГ ВМС = левоноргестреловая внутриматочная система; MBL = менструальная кровопотеря; PBAC = графическая таблица оценки кровопотери

Источники: текстовые таблицы 5 и 6 «Клинического обзора», страницы 36–44 из 67 и справочник Крозиньяни.

***Комментарий врача:***

***Это исследование предоставляет подтверждающие клинические доказательства эффективности ЛНГ-ВМС Мирена в снижении MBL при определении в первый год. Как и в исследовании Yasbeck, дополнительные измерения MBL через 3 и 6 месяцев были бы полезны. В вспомогательном исследовании заявителя 93503 (раздел 5.3.7) улучшение PBAC в первый год лечения ЛНГ ВМС и резекции эндометрия составило 95% и 97% соответственно. Средние значения MBL для этого исследования показаны в сравнительном виде.***Таблица 77.

**Таблица 73: Информация о литературном справочном исследовании (первый автор – Soysal)**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Первый автор  Год публикации Сайт(ы) исследования | Дизайн исследования Продолжительность исследования  Соответствующие критерии входа | метод MBL | Количество предметов | Комментарии |
| Сойсал М и др. 2002 г.  Турция | PR, Р, К, СК  продолжительность 1 год  PBAC > 150 мл x 2  последовательные месяцы, необходимые для въезда | PBAC (упоминается Хайэм) | СПГ ИУС = 36  обработанный  Баллонная абляция = 36 пролеченных | Что касается показателей PBAC на 1-м году жизни, в этом исследовании баллон превзошел ВМС СПГ. |

PR = перспективный; R = рандомизированный; С = контролируемый; SC = единый центр; ЛНГ ВМС = левоноргестреловая внутриматочная система; MBL = менструальная кровопотеря; PBAC = графическая таблица оценки кровопотери

Источники: текстовые таблицы 5 и 6 «Клинического обзора», страницы 36–44 из 67 и справочник Soysal.

***Комментарий врача:***

***Это исследование предоставляет подтверждающие клинические данные (клинические доказательства заметного снижения значения PBAC) эффективности СПГ-ВМС в снижении MBL в течение 1 года. Это исследование не пришло к таким же выводам, как исследования Басфилда и Шоу, относительно эффективности терапии баллонной абляции по сравнению с ВМС с ЛНГ. Средние значения MBL для этого исследования показаны в сравнительном виде.***Таблица 77.

**Таблица 74: Информация о литературном справочном исследовании (первый автор – Баррингтон)**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Первый автор  Год публикации Сайт(ы) исследования | Дизайн исследования Продолжительность исследования | метод MBL | Количество предметов | Комментарии |
| Баррингтон Дж. 2003 г.  Великобритания | ПР, Р, К, О, СК  продолжительность 6 месяцев | PBAC (ссылка на статью Хайэма) | СПГ ИУС = 25  Баллонная термическая абляция эндометрия = 25 | Автор пришел к выводу, что оба метода лечения одинаково эффективны. |

PR = перспективный; R = рандомизированный; С = контролируемый; O = открытый, SC = один центр; ЛНГ ВМС = левоноргестреловая внутриматочная система; MBL = менструальная кровопотеря; PBAC = графическая таблица оценки кровопотери

Источники: статья, на которую ссылается Баррингтон.

***Комментарий врача:***

***Это исследование предоставляет подтверждающие клинические доказательства эффективности спирали Мирена в снижении MBL в течение 6-месячного периода. Средние значения MBL для этого исследования показаны на рисунке.***Таблица 77.

**Таблица 75: Информация о литературном справочном исследовании (первый автор – Раурамо)**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Первый автор  Год публикации Сайт(ы) исследования | Дизайн исследования Продолжительность исследования | метод MBL | Количество предметов | Комментарии |
| Раурамо I 2004 г.  Норвегия | ПР, Р, К, О, СК  продолжительность 3 года | PBAC (ссылка на статью Хайэма) | СПГ ИУС = 30  Трансцервикальныйрезекция эндометрия = 29 | Автор обнаружил, что оба метода лечения эффективно уменьшают менструальные кровотечения. |

PR = перспективный; R = рандомизированный; С = контролируемый; O = открытый, SC = один центр; ЛНГ ВМС = левоноргестреловая внутриматочная система; MBL = менструальная кровопотеря; PBAC = графическая таблица оценки кровопотери

Источники: ссылочная статья Раурамо.

***Комментарий врача:***

***Это исследование предоставляет подтверждающие клинические доказательства эффективности ЛНГ-ВМС в снижении MBL в течение 3-летнего периода. Средние значения MBL для этого исследования показаны в сравнительном виде.***Таблица 77.

**Таблица 76: Информация о литературном справочном исследовании (первый автор – Гупта)**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Первый автор  Год публикации Сайт(ы) исследования | Дизайн исследования Продолжительность исследования | метод MBL | Количество предметов | Комментарии |
| Гупта Б 2006 г.  Индия | ПР, К, О, СК  продолжительность 1 год | PBAC (ссылка на статью Хайэма) | СПГ ИУС = 25  Трансцервикальныйрезекция эндометрия = 25 | Автор обнаружил, что оба метода лечения были эффективны. |

PR = перспективный; С = контролируемый; O = открытый, SC = один центр; ЛНГ ВМС = левоноргестреловая внутриматочная система; МБЛ

= менструальная кровопотеря; PBAC = графическая таблица оценки кровопотери. Источник: статья, на которую ссылается Гупта.

***Комментарий врача:***

***Это исследование предоставляет подтверждающие клинические доказательства эффективности ЛНГ(левоноргестрела) гормона в -ВМС Мирена в снижении MBL в течение 1 года. Значения MBL для этого исследования показаны на рисунке.***Таблица 77.

**Таблица 77. Сравнение менструальной кровопотери при ВМС ЛНГ в ссылочных статьях**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Автор | Метод | Результаты щелочного гематина и PBAC в мл (количество протестированных субъектов)  в несколько моментов времени | | | | | | | | |
| БЛ | 1М | 3М | 6М | 1 год | 2 года | 3 года | 4 года | 5 лет |
| Хурскайнен(с 2001 г. и  статьи 2004 года) | АХ  иметь в виду | 130 (n=116) |  |  |  | 13 (n=25) |  |  |  | 17 (п=4) |
| Сяо 2003 г. | АХ | 124 |  |  | 23 | 26 | 3 | 14 |  |  |
|  | иметь в виду | (n=34) | (n=29) | (n=29) | (n=26) | (n=23) |
| Криплани 2007 | PBAC  медиана | 460  (n=63) | 90  (n=60) | 30  (n=59) | 10  (n=58) | 3  (n=53) | 2,5  (п=40) | 3  (n=18) | 2  (n=15) |  |
| Криплани 2007 | PBAC | 536 | 155 | 118 | 53 | 12 | 5 | 5 | 4 |  |
|  | иметь в виду | (n=63) | (n=60) | (n=59) | (n=58) | (n=53) | (п=40) | (n=18) | (n=15) |
| Басфилд 2006 | PBAC | НП |  | 52 | 32 | 12 | 12 |  |  |  |
|  | медиана |  | (n=39) | (n=39) | (n=39) | (п=37) |
| Басфилд 2006 | PBAC  иметь в виду | 490  (п=40) |  | 125  (n=39) | 72  (n=39) | 41  (n=39) | 21  (п=37) |  |  |  |
| Шоу 2007 | PBAC  медиана | 450  (n=33) |  | 172 (п=31) | 124 (п=29) | 26 (n=23) |  |  |  |  |
| Язбек 2006 г. | PBAC | 333 |  |  |  | 51 |  |  |  |  |
|  | иметь в виду | (п=41) | (n=18) |
| Андерссон 1990 г. | АХ  медиана | 176 (n=20) |  | 24 (п=19) | 15 (n=17) | 5  (n=16) |  |  |  |  |
| Милсом 1991 г. | АХ  иметь в виду | 203 (n=20) |  | 34  (n=НП) | 25  (n=НП) | 9  (n=16) |  |  |  |  |
| Крозиньяни | PBAC | 185 |  |  |  | 38 |  |  |  |  |
| 1997 год | иметь в виду | (n=35) | (п=30) |
| Сойсал 2002 | PBAC | 408 |  |  |  | 55 |  |  |  |  |
|  | иметь в виду | (п=36) | (п=31) |
| Баррингтон 2003 г. | PBAC  иметь в виду | 107 (n=25) |  |  | 31 (п=21) |  |  |  |  |  |
| Раурамо 2004 г. | PBAC | 262 |  |  |  | 12 | 9 | 7 |  |  |
|  | медиана | (п=30) | (n=24) | (n=20) | (n=19) |
| Гупта 2006 г. | PBAC | 464  (n=25) |  | 60 (п=23) | 28 (п=21) | 15 (n=17) |  |  |  |  |

БЛ = базовый уровень; М = месяц; Y = год; АН = щелочной гематин; PBAC = графическая диаграмма оценки кровопотери; MBL = менструальная кровопотеря; НП = не указано

Источники: текстовая таблица 6 «Клинический обзор», страницы 36–44 из 67, а также ссылки на статьи Баррингтона, Раурамо и Гупты.

***Комментарий врача:***

***В приведенной выше таблице последние три исследования (выделены) были указаны в литературе медицинским рецензентом.***

## Краткое изложение рецензентом результатов медицинской литературы о воздействии ВМС Мирена на организм

Данные медицинской литературы относительно использования ВМС Мирена для остановки сильного кровотечения можно обобщить в следующих комментариях:

* Все медицинские статьи (включая те, которые были представлены заявителем и те, которые были определены клиническим рецензентом) предоставляют некоторые подтверждающие доказательства эффективности спирали Мирена ЛНГ-ВМС у субъектов с сильным маточным кровотечением. Неподтверждающих исследований выявлено не было.
* Основные конечные точки эффективности, демонстрирующие снижение кровотечения в этих исследованиях, включали измерение кровопотери либо с помощью щелочного гематинового теста, либо с помощью графической таблицы оценки кровопотери. Таблица 77 показывает, что в большинстве исследований в течение 3–6 месяцев лечения ЛНГ ВМС кровопотеря значительно ниже порога меноррагии в 80 мл.
* Ряд исследований медицинской литературы показали подтверждающие данные о повышении уровня гемоглобина и ферритина у субъектов, получавших ЛНГ ВМС.
* Некоторые исследования предоставили дополнительную уверенность в эффективности, обнаружив у значительной части пациентов аменорея, развившаяся после введения ВМС Мирена на основе левоноргестрел .
* ЛНГ( левоноргестер)-Внутриматочная спираль мирена выгодно отличалась от процедур абляции и резекции эндометрия.
* Подобно результатам программы развития заявителя, у ряда субъектов в качестве нежелательных явлений отмечались нерегулярные легкие кровотечения/кровянистые выделения и изгнание СПГ-ВМС. В этих исследованиях не было отмечено никаких новых данных по безопасности, связанных с СПГ-ВМС Мирена.

## Рекомендации

Андерссон Дж.К., Рыбо Г. Внутриматочная спираль, высвобождающая левоноргестрел, в лечении меноррагии. Br J Obstet Gynaecol 1990;97(8):690-4.

Баррингтон Дж.В., Арункалайванан А.С., Абдель-Фаттах М. Сравнение внутриматочной системы с левоноргестрелом (ЛНГ ВМС) и термической баллонной абляции в лечении меноррагии. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2003;108:72–4.

Басфилд Р.А., Фаркуар С.М., Соутер М.С., Летаби А., Спречер М., Ю Ю. и др. Рандомизированное исследование, сравнивающее внутриматочную систему с левоноргестрелом и термобаллонную абляцию при обильных менструальных кровотечениях. БЖОГ 2006;113(3):257-63.

Кросиньяни П.Г., Верчеллини П., Москони П., Олдани С., Кортези И., Де Джорджи О. Левоноргестрел, высвобождающий внутриматочную спираль, по сравнению с гистероскопической резекцией эндометрия при лечении дисфункционального маточного кровотечения. Obstet Gynecol 1997;90(2):257-63.

Гупта Б., Миттал С., Мисра Р., Дека Д., Дадвал В. Внутриматочная система, высвобождающая левоноргестрел, в сравнении с трансцервикальной резекцией эндометрия при дисфункциональном маточном кровотечении. Int J Gynaecol Obstet 2006;95:261–6.

Халлберг Л., Нильссон Л. Определение менструальной кровопотери. Scand J Clin Lab Inv 1964; 16: 244–8.

Хайэм Дж.М., О'Брайен ПМС, Шоу Р.В. Оценка менструальной кровопотери с помощью графической диаграммы. Br J Obstet Gynaecol 1990;907: 734–9.

Хурскайнен Р., Тепери Дж., Риссанен П., Гренман С., Кивела А., Куянсуу Е., Вихко К., Юлискоски М., Паавонен Дж. Комбинированный лабораторный и дневниковый метод для объективной оценки менструальной кровопотери. Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica 1998; 77: 201-204.

Хурскайнен Р., Тепери Дж., Риссанен П., Аалто А.М., Гренман С., Кивела А., Куянсуу Е., Вуорман С., Юлискоски М., Паавонен Дж. Качество жизни и экономическая эффективность внутриматочной системы, высвобождающей левоноргестрел, по сравнению с гистерэктомией для лечения меноррагии: а рандомизированное исследование. Ланцет, 2001 г.; 357: 273-277.

Хурскайнен Р. и др. Клинические результаты и затраты при использовании внутриматочной системы, высвобождающей левоноргестрел, или гистерэктомии для лечения меноррагии: рандомизированное исследование, 5-летнее наблюдение. ДЖАМА. 24 марта 2004 г.; 291(12): 1456-63.

Янссен, Калифорния, П.С. Шолтен и А.П. Хайнц. Простой метод визуальной оценки, позволяющий отличить меноррагию от нормальной менструальной кровопотери. Obstet Gynecol, 1995. 85(6): с. 977-82.

Криплани А., Сингх Б.М., Лал С., Агарвал Н. Эффективность, переносимость и побочные эффекты внутриматочной системы левоноргестрела при меноррагии. Int J Gynaecol Obstet 2007;97(3):190-4.

Милсом И., Андерссон К., Андерш Б., Рыбо Г. Сравнение флурбипрофена, транексамовой кислоты и внутриматочного противозачаточного средства, высвобождающего левоноргестрел, при лечении идиопатической меноррагии. Am J Obstet Gynecol 1991; 164 (3): 879-83.

Раурамо И., И. Эло и О. Истре, Длительное лечение меноррагии внутриматочной системой левоноргестрела по сравнению с резекцией эндометрия. Obstet Gynecol, 2004. 104(6): с. 1314-21.

Шоу Р.В., Симондс И.М., Тамизиан О., Капеллан Дж., Мухопадьяй С. Рандомизированное сравнительное исследование термической баллонной абляции и внутриматочной системы левоноргестрела у пациенток с идиопатической меноррагией. Aust NZJ Obstet Gynaecol 2007;47(4):335-40.

Сойсал М, Сойсал С, Озер С. Рандомизированное контролируемое исследование применения левоноргестрела, высвобождающего ВМС, и термической баллонной абляции при лечении меноррагии. Zentralbl Gynakol 2002;124(4):213-9.

Сяо Б., Ву С.С., Чонг Дж., Цзэн Т., Хан Л.Х., Лууккайнен Т. Терапевтические эффекты внутриматочной системы высвобождения левоноргестрела при лечении идиопатической меноррагии. Fertil Steril 2003;79:963–9.

Язбек С., Омнес С., Вашер-Лавеню MC, Мадленат П. [Внутриматочная система, высвобождающая левоноргестрел, в лечении дисфункционального маточного кровотечения: французское многоцентровое исследование]. Gynecol Obstet Fertil 2006;34(10):906-13.

### Рекомендации по маркировке

Примечания к обзору, касающиеся пересмотренной маркировки продукта, основанной на новом показании, заявленном заявителем (обильное менструальное кровотечение), а также относительно перехода на формат PLR (Правила маркировки для врачей), находятся в этом разделе, организованном по основным заголовкам этикеток. Приемлемая маркировка согласована с заявителем.

##### Основные моменты

Этот раздел является новым и обязательным в формате PLR. В разделе «Основные моменты» отмечаются недавние серьезные изменения в этой этикетке (как новое указание в представлении 2009 года, так и многочисленные изменения, внесенные при преобразовании PLR). Новое показание «Лечение обильных менструальных кровотечений у женщин, решивших использовать внутриматочную контрацепцию Мирена в качестве метода контрацепции» можно найти в подразделе «Показания и применение». Информация в подразделах «Дозировка и применение», а также «Лекарственные формы и эффективность» является точной и взята из утвержденной этикетки 2008 года.

Подраздел «Противопоказания» раздела «Основные сведения» содержит все противопоказания, которые указаны в утвержденной этикетке 2008 года и указаны в разделе 4 этикетки.

Однако некоторые противопоказания содержат сокращенные формулировки.

В подразделе «Предупреждения и меры предосторожности» раздела «Основные моменты» описаны все важные аспекты безопасности, связанные с этим продуктом. В подразделе «Побочные реакции» статьи «Основные моменты» упоминаются распространенные побочные реакции, которые возникают более чем у 10% пользователей. Подраздел «Взаимодействие с лекарственными средствами» в разделе «Основные моменты» содержит общее заявление о

Метаболизм прогестагена изменяется вследствие действия веществ, индуцирующих определенные ферменты печени.

В подразделе «Использование в конкретных группах населения» содержатся рекомендации по использованию Мирены у женщин, родивших ребенка. Эта рекомендация была найдена в разделе «Показания» ранее утвержденной этикетки 2008 года. В этом подразделе также содержится информация для кормящих матерей и тот факт, что он не показан женщинам в пременархальный период.

##### Содержание

Этот раздел был признан приемлемым.

##### Показания и использование

Добавлено новое показание «Лечение обильных менструальных кровотечений у женщин, решивших использовать внутриматочную контрацепцию в качестве метода контрацепции».

##### Дозировка и администрирование ВМС Мирена

Этот раздел практически не изменился по сравнению с этикеткой, утвержденной в 2008 году.

##### Лекарственные формы и сильные стороны

Этот раздел практически не изменился по сравнению с этикеткой, утвержденной в 2008 году.

##### Противопоказания по установке спирали Мирена

Этот раздел практически не изменился по сравнению с этикеткой, утвержденной в 2008 году.

##### Предупреждения и меры предосторожности

Этот раздел практически не изменился по сравнению с этикеткой, утвержденной в 2008 году, за исключением нового параграфа, в котором объясняется, что происходит с характером кровотечений у женщин с сильными кровотечениями, которые начинают использовать Мирену. Количество дней кровотечения и кровянистых выделений может увеличиться во время первоначального применения, но общий объем кровотечения постепенно уменьшается.

* + 1. Неблагоприятные реакции

Заявитель прислал интегрированные таблицы данных о безопасности использования спирали Мирена (содержащие точные процентные значения) из предыдущих исследований противозачаточных средств, которые коррелировали с нежелательными явлениями, указанными на этикетке.

* + 1. Взаимодействие с лекарственными средствами

Этот раздел переформатирован в соответствии с другими противозачаточными средствами.

##### Использование спирали Мирена в определенных группах населения

Этот раздел практически не изменился по сравнению с утвержденной в 2008 году этикеткой, за исключением добавления рекомендации по использованию Мирены у женщин, родивших хотя бы одного ребенка (ранее эта рекомендация включалась в состав показаний на утвержденной этикетке в 2008 году).

##### Описание

Этот раздел практически не изменился по сравнению с этикеткой, утвержденной в 2008 году.

##### Клиническая фармакология

Клиническая фармакология внесла некоторые изменения в раздел фармакокинетики ADME по сравнению с нынешней этикеткой на спирали Мирена

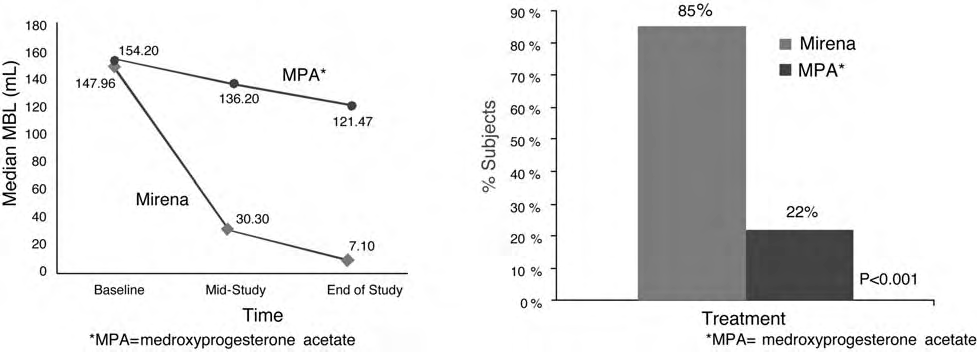
##### Доклиническая токсикология

Этот раздел практически не изменился по сравнению с этикеткой, утвержденной в 2008 году.

##### Клинические исследования

Этот раздел включает новый абзац и два рисунка, иллюстрирующие клиническую пользу спрали Мирена при обильных менструальных кровотечениях. Заявитель предоставил только информацию об эффективности, полученную из основного исследования 309849, и включил только ключевые данные об эффективности по двум основным сопутствующим конечным точкам.

Эти два рисунка представлены ниже:



##### Способ поставки/хранение и обращение

Этот раздел практически не изменился по сравнению с этикеткой, утвержденной в 2008 году.

##### Информация для консультирования пациентов

Появился новый раздел маркировки пациентов. В этом разделе также повторяется «когда обращаться к поставщику медицинских услуг».

### Заседание Консультативного комитета

Было решено, что заседание Консультативного комитета не требуется для этой добавки, поскольку оно касается только новых показаний для неизмененного одобренного продукта. Никаких вопросов по эффективности или новых проблем безопасности выявлено не было.

Приложение Подчинение Имя отправителя ПродуктИмя

Тип/номер Тип/номер

NDA-21225 СУППЛ-27 БАЙЕР МИРЕНА (ЛЕВОНОРГЕСТРЕЛ

ЗДРАВООХРАНЕНИЕ ВЫПУСК ИНТРА-ЮТ ФАРМАЦЕВТИКА

ЛС ИНК

**-------------------------------------------------- -------------------------------------------------- -----**

**Это представление электронной записи, подписанной электронной подписью, и эта страница является проявлением электронной подписи.**

**-------------------------------------------------- -------------------------------------------------- -----**

/с/

ДЖЕРАЛЬД Д. УИЛЛЕТТ 30 сентября 2009 г.

ЛИЗА М ДУША 30.09.2009

Я согласен с выводами и рекомендацией доктора Уиллетта об одобрении Мирены для лечения обильных менструальных кровотечений у женщин, решивших использовать внутриматочную контрацепцию.