

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202092267** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.12.15

(22) Дата подачи заявки
2019.04.19

(51) Int. Cl. *A61K 31/565* (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01)
A61K 31/57 (2006.01)
A61K 31/585 (2006.01)
A61P 5/30 (2006.01)

**(54) СОЕДИНЕНИЯ И ПУТИ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ ДЛЯ ОБЛЕГЧЕНИЯ СИМПТОМОВ,
СВЯЗАННЫХ С МЕНОПАУЗОЙ**

(31) 18168234.5; 18174985.4; 19150421.6

(32) 2018.04.19; 2018.05.30; 2019.01.04

(33) EP

(86) PCT/EP2019/060221

(87) WO 2019/202142 2019.10.24

(71) Заявитель:
ЭСТЕТРА СПРЛ (BE)

(72) Изобретатель:

Тазо Мелани, Росин Гладис, Йост Мод,
Маве Мари (BE)

(74) Представитель:

Носырева Е.Л. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к гормонозаместительной терапии, к связанным с ней соединениям и к связанным с ней упаковочным единицам для облегчения симптомов, связанных с менопаузой, при этом такая терапия основана на введении самке млекопитающего эстетрольного компонента в указанной суточной дозе, необязательно в комбинации с прогестогенным компонентом. Данная терапия обладает статистически значимой эффективностью в сочетании с благоприятным профилем побочных эффектов по сравнению с доступными в настоящее время методами для облегчения симптомов, связанных с менопаузой.

202092267

A1

A1

202092267

СОЕДИНЕНИЯ И ПУТИ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ ДЛЯ ОБЛЕГЧЕНИЯ СИМПТОМОВ, СВЯЗАННЫХ С МЕНОПАУЗОЙ

Область техники изобретения

- 5 Настоящее изобретение относится к гормонозаместительной терапии, к связанным с ней соединениям и к связанным с ней упаковочным единицам для облегчения симптомов, связанных с менопаузой, при этом такая терапия основана на введении самке млекопитающего эстетрольного компонента в указанной суточной дозе, необязательно в комбинации с прогестогенным компонентом.
- 10 Как подробно описано в данном документе далее, такая терапия демонстрирует статистически значимую эффективность вместе с благоприятным профилем для побочных эффектов по сравнению с доступными в настоящее время способами облегчения симптомов, связанных с менопаузой.

Предпосылки создания изобретения

- 15 Термин «гормонозаместительная терапия» (HRT) используется для описания либо применения свободного эстрогена (для женщин, перенесших гистерэктомию), либо комбинированной эстроген-прогестиновой терапии (для женщин, у которых матка сохранена). Целью HRT является устранение симптомов менопаузы, прежде всего вазомоторных симптомов (VMS), таких как приливы. Другие заболевания и симптомы,
- 20 связанные с перименопаузой и менопаузой, которые отвечают на терапию эстрогеном, включают остеопороз, вагинальную атрофию и нарушения сна (когда они связаны с приливами).

VMS зачастую возникают в поздний менопаузальный переход и раннюю постменопаузу. VMS представляют собой наиболее значительные жалобы при менопаузе.

- 25 По оценкам, приблизительно 75% женщин возрастом более чем 50 лет будут страдать от приливов (Utian et al., 2005, «*Comparative controlled trial of a novel oral estrogen therapy, estradiol acetate, for relief of menopause symptoms*» Menopause 12(6): 708-715). Большинство испытывают приливы в течение приблизительно двух лет, хотя около

10% страдают в течение более чем 10 лет (Rodstrom et al., 2002, «*A longitudinal study of the treatment of hot flushes: the population study of women in Gothenburg during a quarter of a century*» *Menopause* 9(3): 156-161). VMS могут способствовать физическому и психосоциальному нарушению с последующим снижением качества жизни и представляют собой одну из основных причин того, почему женщины могут обращаться за медицинской помощью в период менопаузы (Santoro, 2008, «*Symptoms of menopause: hot flushes*» *Clin Obstet Gynecol* 51(3): 539-548).

Эпителиальная выстилка влагалища и уретры очень чувствительна к эстрогену, и недостаток эстрогена приводит к истончению обоих эпителиев. Это приводит к вульвовагинальной атрофии (VVA) и жалобам при мочеиспускании, что вызывает симптомы сухости во влагалище, зуда, диспареунии, дизурии, частого мочеиспускания и повышенного риска рецидивирующих инфекций мочевыводящих путей. В начале 2014 г. Международное сообщество по исследованию женского сексуального здоровья (ISSWSH) и Североамериканское общество по изучению менопаузы (NAMS) утвердили новую терминологию «мочеполовой синдром менопаузы (GSM)», заменяющую терминологию VVA. Обоснование для использования этой новой терминологии заключается в том, что термин VVA был слишком ограничительным, тогда как термин GSM был более широким и включал симптоматическую VVA, а также симптомы нижних мочевыводящих путей, связанные с низкими уровнями эстрогенов (Portman et al., 2014, «*Genitourinary syndrome of menopause: new terminology for vulvovaginal atrophy from the International Society for the Study of Women's Sexual Health and the North American Menopause Society*» *Menopause* 21(10): 1063-1068). Следует отметить, что терминология GSM еще не была принята в руководстве для промышленности, выпущенной FDA и EMA, а следовательно в данном документе будет использоваться терминология VVA.

Терапия эстрогеном остается золотым стандартом для ослабления симптомов менопаузы, в частности VMS. По всей видимости, все способы введения одинаково эффективны для ослабления симптомов, однако их метаболические эффекты отличаются. Эстрогены необходимо вводить непрерывно; прошлые схемы, включающие введение эстрогена от дня 1 до дня 25 календарного месяца, считаются устаревшими. Зачастую у женщин возникают VMS в течение дней перерыва, и при

этом отсутствуют какие-либо известные преимущества для остановки в течение нескольких дней каждый месяц.

С помощью существующей HRT все женщины со здоровой маткой нуждаются в прогестине, в дополнение к эстрогену, для предупреждения гиперплазии эндометрия и последующей карциномы, которая возникает уже через 6 месяцев терапии эстрогеном. Прогестин можно вводить непрерывно или последовательно (например, от 10 до 14 дней каждый месяц или в течение 14 дней каждые 3 месяца).

Терапия эстрогеном представляет собой наиболее эффективное лечение VMS в период менопаузы, применяемое в США и Европе. После проблем безопасности, описанных в первичных публикациях Инициативы по охране здоровья женщин (Anderson et al., 2004, «*Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial*» JAMA 291(14): 1701-1712) и с продолжением запросов субъектов в отношении лечения, у врачей возникла проблема, которая заключалась в определении самой низкой эффективной дозы эстрогена для облегчения симптомов менопаузы (Simon et al., 2007, «*Menopausal hormone therapy for vasomotor symptoms: balancing the risks and benefits with ultra-low doses of estrogen*» Expert Opin Investig Drugs 16(12): 2005-2020). Кроме того, сложно разработать более безопасный эстроген, чем те, которые применяются в настоящее время.

В публикации 2016 года Coelingh Bennink et al; («*Clinical effects of the fetal estrogen estetrol in a multiple-rising-dose study in postmenopausal women*», Maturitas, 2016 Sep; 91:93-100) сообщается о частично рандомизированном исследовании многократного повышения дозы без контроля плацебо у 49 женщин в постменопаузе, которые получали либо 2 мг эстетрола, либо 2 мг эстрадиола-валерата в сутки в течение 28 дней (рандомизированная часть исследования) с последующим увеличением дозы до 10, 20 и 40 мг эстетрола в сутки (нерандомизированная часть исследования). Авторы настоящего изобретения сравнили эффективность эстрадиола-валерата (2 мг) и только двух доз эстетрола (2 и 10 мг) в отношении ослабления приливов у субъектов с > 35 приливов в неделю при скрининге (примечание а. к таблице 1). Авторы настоящего изобретения сообщают о снижении среднего количества приливов и потоотделения уже при дозе 2 мг эстетрола в сутки, в то время как было обнаружено, что толщина эндометрия была стабильной в группе 2 мг эстетрола, но увеличивалась в группе 10 мг эстетрола (вкратце).

Из данного исследования, поскольку авторы настоящего изобретения не измеряли VMS в группах эстетрола 20 мг и 40 мг, специалисту будет очевидно, что авторы настоящего изобретения рассматривали только более низкие дозы (2 мг и 10 мг) подходящими для лечения VMS. Кроме того, специалист поймет, что суточная доза 2 мг эстетрола столь же эффективна, как и суточная доза 10 мг эстетрола для уменьшения количества приливов в сутки (см., например, фигуру 3 в Coelingh Bennink et al., Maturitas, 2016). Кроме того, в публикации специалисту сообщается, что суточная доза 2 мг не изменяет толщину эндометрия, в то время как суточная доза 10 мг оказывает значительный эффект в отношении толщины эндометрия (см., например, фигуру 2 в Coelingh Bennink et al., 2016). Таким образом, специалист смог бы сделать вывод о том, что минимальная эффективная доза эстетрола для лечения VMS составляет 2 мг в сутки.

Краткое описание изобретения

В контексте вышеизложенного авторы настоящего изобретения неожиданно обнаружили, что минимальная эффективная доза эстетрола для облегчения VMS у женщин в перименопаузе и постменопаузе составляет приблизительно 15 мг ежесуточно.

Определение минимальной эффективной дозы действительно зависит от ряда параметров, которые учитывают не только среднее количество VMS в сутки (как в приведено в Coelingh Bennink et al в Maturitas, 2016), но и тяжесть VMS, а также взвешенную оценку за неделю, как дополнительно определено в данном документе.

Таким образом, с точки зрения эффективности неожиданно было обнаружено, что для получения определенного эффекта в отношении VMS требовалась суточная доза 15 мг.

Кроме того, минимальная эффективная доза устанавливается с учетом побочных эффектов, связанных с лечением, которые отражаются, например, в числе пациентов, покинувших исследование в каждой группе, или в числе биопсий, которые должны были быть выполнены в каждой группе.

В связи с этим было неожиданным наблюдение по параметрам, таким как общее количество нежелательных явлений, количество биопсий или количество пациентов, покинувших исследование, лучшего профиля безопасности для группы пациентов, получавших лечение посредством суточной дозы 15 мг эстетрола, по сравнению с

группой пациентов, получавших лечение посредством более низкой суточной дозы 10 мг эстетрола.

В следующих пронумерованных пунктах 1-15 описаны варианты осуществления настоящего изобретения.

- 5 1. Композиция для применения в облегчении симптомов, связанных с менопаузой, где указанная композиция содержит эстетрольный компонент, и где указанную композицию вводят в суточном количестве, эквивалентном приблизительно 15 мг эстетрола.
- 10 2. Композиция для применения в облегчении вазомоторных симптомов, выбранных из приливов, приступов потливости, случаев ночной потливости, случаев озноба, повышенного потоотделения, случаев учащенного сердцебиения и их комбинаций, где указанная композиция содержит эстетрольный компонент, и где указанную композицию вводят в суточном количестве, эквивалентном приблизительно 15 мг эстетрола.
- 15 3. Композиция для применения в облегчении эмоциональных аспектов менопаузального перехода, выбранных из депрессии, раздражительности, перемен настроения, бессонницы, нарушения сна, тревожности, нервного напряжения и их комбинаций, где указанная композиция содержит эстетрольный компонент, и где указанную композицию вводят в суточном количестве, эквивалентном приблизительно 20 15 мг эстетрола.
- 25 4. Композиция для применения в облегчении физиологических аспектов менопаузального перехода, выбранных из боли в суставах, потери плотности костей, инфекций мочевыводящих путей, недержания мочи, сухости влагалища, опущения матки, изменений в текстуре кожи, набора веса, диспареунии, сердечно-сосудистых 30 заболеваний, диабета и их комбинаций, где указанная композиция содержит эстетрольный компонент, и где указанную композицию вводят в суточном количестве, эквивалентном приблизительно 15 мг эстетрола.
5. Композиция для применения в снижении частоты VMS, тяжести VMS, взвешенной оценки приливов за неделю, сухости влагалища, диспареунии и их 30 комбинаций или для применения в улучшении качества жизни в соответствии с опросниками MRS и/или MENQOL, где указанная композиция содержит эстетрольный

6

компонент, и где указанную композицию вводят в суточном количестве, эквивалентном приблизительно 15 мг эстетрола.

6. Композиция для применения в улучшении качества жизни в соответствии с опросниками MRS и/или MENQOL у субъекта в перименопаузе, где указанная композиция содержит эстетрольный компонент, и где указанную композицию вводят в суточном количестве, эквивалентном приблизительно 15 мг эстетрола.
 7. Композиция для применения согласно любому из приведенных выше пунктов 1-6, где композицию вводят ежедневно в течение по меньшей мере 1, по меньшей мере 2, по меньшей мере 4, по меньшей мере 6, по меньшей мере 12 недель.
 8. Композиция для применения согласно любому из пунктов 1-7, где дополнительно применяют вторую композицию, содержащую прогестогенный компонент.
 9. Композиция для применения согласно пункту 8, где указанный прогестогенный компонент выбран из дроспиренона, прогестерона и дидрогестерона.
 10. Композиция для применения согласно пункту 8, где прогестерон вводят в суточной дозе от 50 мг до 200 мг.
 11. Композиция для применения согласно любому из пунктов 1-7, где дополнительно применяют вторую композицию, содержащую базедоксифен.
 12. Композиция для применения согласно любому из пунктов 8-11, где указанная вторая композиция, содержащая прогестогенный компонент или базедоксифен, является аналогичной композиции, содержащей эстетрольный компонент.
 13. Композиция для применения согласно любому из пунктов 1-12, где эстетрольный компонент представляет собой эстетрол, предпочтительно эстетрола моногидрат.
 14. Композиция для применения в соответствии с любым из предыдущих пунктов, где композиция составлена в виде единицы дозирования для перорального введения.
 15. Композиция для применения согласно пункту 14, где единица дозирования для перорального введения составлена так, чтобы соответствовать единице дозирования с суточной дозой.
- В следующих пронумерованных пунктах 16-30 описаны дополнительные варианты осуществления настоящего изобретения.

16. Способ облегчения симптомов, связанных с менопаузой, который предусматривает введение композиции, содержащей эстетрольный компонент, в суточном количестве, эквивалентном приблизительно 15 мг эстетрола.
17. Способ облегчения вазомоторных симптомов, выбранных из приливов, приступов потливости, случаев ночной потливости, случаев озноба, повышенного потоотделения, случаев учащенного сердцебиения и их комбинаций, который предусматривает введение композиции, содержащей эстетрольный компонент, в суточном количестве, эквивалентном приблизительно 15 мг эстетрола.
18. Способ облегчения эмоциональных аспектов менопаузального перехода, выбранных из депрессии, раздражительности, перемен настроения, бессонницы, нарушения сна, тревожности, нервного напряжения и их комбинаций, который предусматривает введение композиции, содержащей эстетрольный компонент, в суточном количестве, эквивалентном приблизительно 15 мг эстетрола.
19. Способ облегчения физиологических аспектов менопаузального перехода, выбранных из боли в суставах, потери плотности костей, инфекций мочевыводящих путей, недержания мочи, сухости влагалища, опущения матки, изменений в текстуре кожи, набора веса, диспареунии, сердечно-сосудистых заболеваний, диабета и их комбинаций, который предусматривает введение композиции, содержащей эстетрольный компонент, в суточном количестве, эквивалентном приблизительно 15 мг эстетрола.
20. Способ снижения частоты VMS, тяжести VMS, взвешенной оценки приливов за неделю, сухости влагалища, диспареунии и их комбинаций, или улучшения качества жизни в соответствии с опросниками MRS и/или MENQOL, который предусматривает введение композиции, содержащей эстетрольный компонент, в суточном количестве, эквивалентном приблизительно 15 мг эстетрола.
21. Способ улучшения качества жизни в соответствии с опросниками MRS и/или MENQOL у субъекта в перименопаузе, который предусматривает введение композиции, содержащей эстетрольный компонент, в суточном количестве, эквивалентном приблизительно 15 мг эстетрола.
22. Способ согласно любому из приведенных выше пунктов 16-21, где композицию вводят ежесуточно в течение по меньшей мере 1, по меньшей мере 2, по меньшей мере 4, по меньшей мере 6, по меньшей мере 12 недель.
23. Способ согласно любому из пунктов 16-22, где дополнительно вводят вторую композицию, содержащую прогестогенный компонент.

8

24. Способ согласно пункту 23, где указанный прогестогенный компонент выбран из дроспиренона, прогестерона и дидрогестерона.
25. Способ согласно пункту 23, где прогестерон вводят в суточной дозе от 50 мг до 200 мг.
- 5 26. Способ согласно любому из пунктов 16-22, где дополнительно вводят вторую композицию, содержащую базедоксифен.
27. Способ согласно любому из пунктов 23-26, где указанная вторая композиция, содержащая прогестогенный компонент или базедоксифен, является аналогичной композиции, содержащей эстетрольный компонент.
- 10 28. Способ согласно любому из пунктов 16-27, где эстетрольный компонент представляет собой эстетрол, предпочтительно эстетрола моногидрат.
29. Способ согласно любому из предыдущих пунктов, где композиция составлена в виде единицы дозирования для перорального введения.
30. Способ согласно пункту 29, где единица дозирования для перорального
15 введения составлена так, чтобы соответствовать единице дозирования с суточной дозой.
- В следующих пронумерованных пунктах 31-45 описаны дополнительные варианты осуществления настоящего изобретения.
31. Применение эффективного количества эстетрольного компонента в
20 изготовлении композиции для облегчения симптомов, связанных с менопаузой, где эстетрольный компонент применяют в суточном количестве, эквивалентном приблизительно 15 мг эстетрола.
32. Применение эффективного количества эстетрольного компонента в
25 изготовлении композиции для облегчения вазомоторных симптомов, выбранных из приливов, приступов потливости, случаев ночной потливости, случаев озноба, повышенного потоотделения, случаев учащенного сердцебиения и их комбинаций, где эстетрольный компонент применяют в суточном количестве, эквивалентном приблизительно 15 мг эстетрола.
33. Применение эффективного количества эстетрольного компонента в
30 изготовлении композиции для облегчения эмоциональных аспектов менопаузального перехода, выбранных из депрессии, раздражительности, перемен настроения, бессонницы, нарушения сна, тревожности, нервного напряжения и их комбинаций, где

эстетрольный компонент применяют в суточном количестве, эквивалентном приблизительно 15 мг эстетрола.

34. Применение эффективного количества эстетрольного компонента в изготовлении композиции для облегчения физиологических аспектов менопаузального перехода, выбранных из боли в суставах, потери плотности костей, инфекций мочевыводящих путей, недержания мочи, сухости влагалища, опущения матки, изменений в текстуре кожи, набора веса, диспареунии, сердечно-сосудистых заболеваний, диабета и их комбинаций, где эстетрольный компонент применяют в суточном количестве, эквивалентном приблизительно 15 мг эстетрола.
35. Применение эффективного количества эстетрольного компонента в изготовлении композиции для снижения частоты VMS, тяжести VMS, взвешенной оценки приливов за неделю, сухости влагалища, диспареунии и их комбинаций, или улучшения качества жизни в соответствии с опросниками MRS и/или MENQOL, где эстетрольный компонент применяют в суточном количестве, эквивалентном приблизительно 15 мг эстетрола.
36. Применение эффективного количества эстетрольного компонента в изготовлении композиции для улучшения качества жизни в соответствии с опросниками MRS и/или MENQOL у субъекта в перименопаузе, где эстетрольный компонент применяют в суточном количестве, эквивалентном приблизительно 15 мг эстетрола.
37. Применение согласно любому из пунктов 31-36 выше, где композицию вводят ежедневно в течение по меньшей мере 1, по меньшей мере 2, по меньшей мере 4, по меньшей мере 6, по меньшей мере 12 недель.
38. Применение согласно любому из пунктов 31-37, где дополнительно вводят вторую композицию, содержащую прогестогенный компонент.
39. Применение согласно пункту 38, где указанный прогестогенный компонент выбран из дроспиренона, прогестерона и дидрогестерона.
40. Применение согласно пункту 38, где прогестерон вводят в суточной дозе от 50 мг до 200 мг.
41. Применение согласно любому из пунктов 31-37, где дополнительно вводят вторую композицию, содержащую базедоксифен.
42. Применение согласно любому из пунктов 38-41, где указанная вторая композиция, содержащая прогестогенный компонент или базедоксифен, является аналогичной композиции, содержащей эстетрольный компонент.

43. Применение согласно любому из пунктов 31-42, где эстетрольный компонент представляет собой эстетрол, предпочтительно эстетрола моногидрат.

44. Применение согласно любому из предыдущих пунктов, где композиция составлена в виде единицы дозирования для перорального введения.

5 45. Применение согласно пункту 44, где единица дозирования для перорального введения составлена так, чтобы соответствовать единице дозирования с суточной дозой.

В следующих пронумерованных пунктах 46-53 описаны дополнительные варианты осуществления настоящего изобретения.

10 46. Упаковочная единица, содержащая по меньшей мере 14, предпочтительно по меньшей мере 21, еще более предпочтительно по меньшей мере 28 контейнеров для хранения отдельно упакованных и отдельно извлекаемых твердых лекарственных форма для перорального введения с суточными дозами, где каждый контейнер содержит по меньшей мере одну твердую лекарственную форму для перорального
15 введения с суточной дозой, содержащую приблизительно 15 мг эстетрола.

47. Упаковочная единица согласно пункту 46, где упаковочная единица дополнительно содержит по меньшей мере 10, предпочтительно 12, более предпочтительно 14 дополнительных контейнеров для хранения отдельно упакованных и отдельно извлекаемых, предпочтительно твердых лекарственных форм для
20 перорального введения, где каждый дополнительный контейнер содержит по меньшей мере одну, предпочтительно твердую лекарственную форму для перорального введения с суточной дозой, содержащую прогестогенный компонент.

48. Упаковочная единица согласно пункту 47, где каждый дополнительный контейнер для хранения лекарственных форм, содержащих прогестогенный компонент,
25 отдельно визуально расположены рядом с контейнером, содержащим твердую лекарственную форму, которая содержит эстетрол, в случае если эти две твердые лекарственные формы необходимо ввести в один день.

49. Упаковочная единица согласно пунктам 47 или 48, где указанный прогестогенный компонент выбран из дроспиренона, прогестерона и дидрогестерона.

30 50. Упаковочная единица согласно пункту 49, где указанный прогестогенный компонент представляет собой прогестерон, и где каждый из указанных дополнительных контейнеров содержит по меньшей мере одну лекарственную форму

для перорального введения с суточной дозой, содержащую приблизительно 200 мг прогестерона.

51. Упаковочная единица согласно пункту 46, где упаковочная единица дополнительно содержит такое же количество дополнительных контейнеров для хранения отдельно упакованных и отдельно извлекаемых, предпочтительно твердых лекарственных форм для перорального введения с суточными дозами, где каждый дополнительный контейнер содержит по меньшей мере одну, предпочтительно твердую лекарственную форму для перорального введения с суточной дозой, содержащую прогестогенный компонент, где предпочтительно указанный прогестогенный компонент выбран из дроспиренона, прогестерона и дидрогестерона, где еще более предпочтительно указанный прогестогенный компонент представляет собой прогестерон, и где указанный дополнительный контейнер содержит по меньшей мере одну лекарственную форму для перорального введения с суточной дозой, содержащую приблизительно 100 мг прогестерона.

52. Упаковочная единица согласно пункту 46, где по меньшей мере 10, предпочтительно 12, более предпочтительно 14 из указанных твердых лекарственных форм для перорального введения с суточными дозами дополнительно содержат прогестогенный компонент.

53. Упаковочная единица согласно пункту 46, где каждая указанная твердых лекарственных форм для перорального введения с суточной дозой дополнительно содержит прогестогенный компонент.

Специалисту будет понятно, что варианты осуществления, описанные в пронумерованных пунктах 47-53, эквивалентно могут быть представлены виде набора частей, содержащего первую упаковочную единицу, например, блистерную упаковку, содержащую единицы дозирования для перорального введения суточными дозами, содержащие эстетрольный компонент, и вторую отдельную упаковочную единицу, например, вторую отдельную блистерную упаковку, которая содержит единицы дозирования для перорального введения с суточными дозами, содержащие прогестогенный компонент.

Специалисту также будет понятно, что в пределах объема настоящего изобретения каждая упаковочная единица, например блистерная упаковка, может быть пронумерована или маркирована каким-либо иным образом.

В пределах объема настоящего изобретения каждая упаковочная единица может представлять собой запечатанную блистерную упаковку с картонной, бумажной, фольгированной пластиковой подложкой и заключена в подходящую коробку.

В конкретном варианте осуществления настоящего изобретения упаковочная единица
5 содержит 28 контейнеров или количество, кратное 28 контейнерам, например, от 2 до 12.

Подробное описание изобретения

Определения

Термин «эстетрольный компонент», используемый в данном документе, охватывает
10 вещества, выбранные из группы, состоящей из эстетрола, сложных эфиров эстетрола, где атом водорода по меньшей мере одной из гидроксильных групп был замещен ацильным радикалом углеводородной карбоновой, сульфоновой кислоты или сульфаминовой кислоты из 1-25 атомов углерода; и их комбинаций. Еще более предпочтительно эстетрольный компонент представляет собой эстетрол (включая
15 гидрат эстетрола). Наиболее предпочтительно эстетрольный компонент, содержащийся в единице дозирования, представляет собой эстетрола моногидрат.

Термин «эстетрол», используемый в данном документе, относится к 1,3,5(10)-эстратриен-3,15-альфа,16-альфа,17-бета-тетролу или 15-альфа-гидроксиэстриолу, а также гидратам эстетрола, например эстетрола моногидрату.

20 Термин «прогестогенный компонент» определяется, как вещество, которое способно вызывать прогестогенный ответ *in vivo*, или предшественник, который способен высвободить такое вещество *in vivo*. Как правило, прогестогенные компоненты способны связываться с прогестогенным рецептором.

В контексте настоящего изобретения можно применять другие соединения, вместе с
25 эстетрольным компонентом, для введения женщинам, у которых имеется матка. Выражение селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов (SERM) означает категорию таких соединений, которые рассматриваются как полезные дополнения к эстетрольному компоненту в способах по настоящему изобретению. Предпочтительным SERM для применения в контексте настоящего изобретения
30 является базедоксифен.

13

Следует понимать, что в способах и композициях, дополнительно описанных в данном документе, в случае если упоминается «прогестогенный компонент», – такое упоминание включает SERM и, в частности, базедоксифен.

Выражение «приблизительно», используемое в данном документе, относится к
5 измеряемому значению, такому как параметр, количество, продолжительность по времени и т. п., при этом подразумевается, что оно охватывает вариации +/- 10% или меньше, более предпочтительно +/- 5% или меньше, еще более предпочтительно +/- 1% или меньше от указанного значения до тех пор, пока такие изменения подходят для
10 осуществления в раскрытом изобретении. Тем не менее, следует понимать, что значение, к которому относится модификатор «приблизительно», само по себе также специфически раскрыто.

Термин «эффективное количество» относится к количеству, необходимому для получения физиологического эффекта. Физиологический эффект может быть достигнут с помощью одной дозы или повторяемых доз.

15 Термин «перименопауза», используемый в данном документе (также в контексте «женщины в перименопаузе» и «субъект в перименопаузе» и т. п.), относится к периоду жизни, который начинается от примерно трех до четырех лет до менопаузы и заканчивается через год после последнего менструального периода. Перименопауза
20 характеризуется устойчивыми нерегулярными менструальными циклами, экстремальными колебаниями уровней гормонов, частой ановуляцией и возникновением VMS (см., например: Harlow et al., *Menopause*, Vol. 19, No. 4, 2012, «Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging» – см., в частности, фигуру 2 в указанном документе). В ходе этого переходного периода меняется акцент клинической помощи. Несмотря на то, что
25 женщины все еще нуждаются в эффективной контрацепции в течение перименопаузы, также необходимо решить проблемы, включающие потерю минеральной плотности костей, изменения менструального цикла и вазомоторную нестабильность. Значительное количество женщин также испытывает симптомы депрессии, такие как перепады настроения, раздражительность и плохую концентрацию (Bosworth et al.,
30 *Psychosom Med.*, 2001, Jul-Aug; 63(4):603-8, «Depressive symptoms, menopausal status, and climacteric symptoms in women at midlife»).

Термин «постменопауза», используемый в данном документе (также в контексте «женщины в постменопаузе» и «субъект в постменопаузе» и т. п.), охватывает прежде всего женщин со спонтанной постменопаузой, т. е. женщин, которые столкнулись с естественной менопаузой, определяемой как постоянное прекращение менструального цикла, определенное ретроспективно после того, как женщина перенесла 12 месяцев аменореи без какой-либо другой очевидной патологической или физиологической причины. Это происходит в среднем в возрасте 51,4 года у здоровых женщин и является отражением полного или почти полного истощения фолликулов яичников с возникающей в результате гипоестрогемией (с уровнями эстрадиола зачастую ниже 20 пг/мл) и высокими концентрациями фолликулостимулирующего гормона (уровень FSH > 40 МЕ/л). Термин «постменопауза» также включает менопаузу как следствие преждевременной недостаточности яичников, хирургического вмешательства (например, овариэктомии), химиотерапии или лучевой терапии рака и определенных заболеваний (например, инфекций или гипотиреоза).

Термин «VMS», используемый в данном документе (в качестве альтернативы, в его несокращенной форме «вазомоторный симптом»), соответствует нарушениям терморегуляции, характерным для менопаузы. VMS включает приливы (иногда формулируемые как «горячие приливы»), приступы потливости, например, случаи ночной потливости, случаи озноба, а также повышенное потоотделение, и случаи учащенного сердцебиения. VMS представляют собой эпизоды обильного жара, сопровождающегося потоотделением и покраснением, преимущественно в области головы, шеи, груди и верхней части спины. Как определено ниже, VMS делятся на легкую, умеренную и тяжелую категории.

Термин «симптомы, связанные с менопаузой», используемый в данном документе, используется для описания VMS, как определено выше, но также включает эмоциональные аспекты менопаузального перехода (включая без ограничения депрессию, раздражительность, перемены настроения, бессонницу, нарушение сна, тревожность и нервное напряжение) и физиологические аспекты менопаузального перехода (включая без ограничения боль в суставах, потерю плотности костей, инфекции мочевыводящих путей, недержание мочи, сухость влагалища, опущение матки, изменения в текстуре кожи, набор веса и диспареунию, а также сердечно-сосудистые заболевания и диабет).

Используемый в данном документе термин «качество жизни» (и сокращение «QoL») относится к параметру, который может быть оценен, например, с помощью вопросников, таких как, в качестве примера и без ограничения, опросник «Шкала оценки менопаузы» (Heinemann et al., 2003, «*International versions of the Menopause Rating Scale (MRS)*» Health Qual Life Outcomes 1: 28; Heinemann et al., 2004, «*The Menopause Rating Scale (MRS) scale: A methodological review*». Health Qual Life Outcomes 2: 45; Heinemann et al., 2004, «*The Menopause Rating Scale (MRS) as outcome measure for hormone treatment? A validation study*». Health Qual Life Outcomes 2:67; как более подробно описано ниже в примере 1, раздел C) или опросник MENQOL (Опросник для оценки качества жизни в период менопаузы (MENQOL), Hilditch et al.; Maturitas 1996; *A menopause-specific quality of life questionnaire: development and psychometric properties*; 24(3); p.161-175).

Используемый в данном документе термин «ВМІ» (или «индекс массы тела» в его несокращенной форме) относится к индексу, связанному с весом и ростом субъекта, который рассчитывается путем деления веса субъекта в килограммах на рост субъекта в метрах в квадрате. ВМІ 27,3 или больше классифицирует субъекта-женщину как имеющую «избыточный вес тела», в то время как ВМІ 30 или больше классифицирует субъекта как «страдающего ожирением».

Определение минимальной эффективной дозы

Для определения минимальной эффективной дозы (MED), прежде всего критерии выбора требовали, чтобы пациенты испытывали по меньшей мере 7 VMS/сутки, от умеренных до тяжелых, или по меньшей мере 50 VMS/неделя, от умеренных до тяжелых, в течение недели, предшествующей рандомизации. Во-вторых, группа плацебо была включена двойным слепым методом. В-третьих, общее количество пациентов было таким, что можно было получить статистическую значимость между отдельными группами исследования. В-четвертых, учитывалось абсолютное изменение частоты VMS, от умеренных до тяжелых, за неделю по сравнению с исходным уровнем. Ковариационный анализ (ANCOVA) проводили на основе нетрансформированного изменения частоты VMS, от умеренных до тяжелых, за неделю по сравнению с исходным уровнем. В заключение, оценивали изменение тяжести по сравнению с исходным уровнем. Для этого субъекты документировали систему оценки тяжести VMS следующим образом:

16

- оценка слабовыраженное (1) в отношении ощущения жара без потоотделения;
 - оценка умеренное (2) в отношении ощущения жара с потоотделением/при этом субъект способен продолжать деятельность; и
 - оценка тяжелое (3) в отношении ощущения жара с потоотделением/что вызывает
- 5 прекращение деятельности.

Кроме того, оценка тяжести ноль была выставлена пациентам, которые испытали 100% ослабление VMS в течение указанной недели.

По этим оценкам исходную тяжесть рассчитывали с учетом только умеренных и тяжелых VMS, так что общее количество умеренных VMS в течение 7 дней от

10 исходной недели умножали на 2 и добавляли к общему количеству тяжелых VMS в течение 7 дней от исходной недели, умноженному на 3. Затем полученное делили на общее количество умеренных и тяжелых VMS в течение исходной недели.

Тяжесть в недели 4 и 12 рассчитывали по следующей формуле для каждой из этих недель:

- 15
- количество слабовыраженных VMS за 7 дней, умноженное на 1;
 - количество умеренных VMS за 7 дней, умноженное на 2;
 - количество тяжелых VMS за 7 дней, умноженное на 3;
- и сложение 3 результирующих чисел перед делением этой суммы на общее количество слабовыраженных, умеренных и тяжелых VMS в течение 7 дней недели.

20 Данный способ применяли для получения данных, дополнительно включенных в пример 1 ниже в разделе A. b) «тяжесть VMS».

В альтернативном варианте осуществления степень тяжести VMS оценивали следующим образом: исходную тяжесть также рассчитывали с учетом только умеренного и тяжелого VMS, так что общее количество умеренных VMS в течение 7

25 дней от исходной недели умножали на 2 и добавляли к общему количеству тяжелых VMS в течение 7 дней от исходной недели, умноженному на 3. Затем полученное делили на общее количество умеренных и тяжелых VMS в течение исходной недели.

Тем не менее, тяжесть в недели 4 и 12 рассчитывали по следующей формуле для каждой из этих недель:

- количество умеренных VMS за 7 дней, умноженное на 2;
- количество тяжелых VMS за 7 дней, умноженное на 3;

и сложение 2 результирующих чисел перед делением этой суммы на общее количество умеренных и тяжелых VMS в течение 7 дней недели.

5 В другом варианте осуществления оценку тяжести можно рассчитать в соответствии со способом, описанным в Archer et al, 2014. (*A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the lowest effective dose of drospirenone with 17 α -estradiol for moderate to severe vasomotor symptoms in postmenopausal women*; Menopause, 2014; 21(3); p.227-235). Согласно данному способу ежедневную оценку тяжести рассчитывают по следующей
10 формуле для каждого дня в течение 7 дней:

- количество умеренных VMS за 1 день, умноженное на 2;
- количество тяжелых VMS за 1 день, умноженное на 3;
- 2 полученных числа складывают вместе;
- результат сложения, в свою очередь, делят на общее количество VMS в течение

15 того же дня (умеренных и тяжелых).

Ту же формулу применяют в течение 7 последующих дней, 7 результирующих чисел суммируют вместе и делят на 7 для вычисления показателя «среднедневной тяжести за неделю» для VMS, от умеренных до тяжелых.

Кроме того, термин «взвешенная оценка приливов за неделю», используемый в данном
20 документе, соответствует оценке, учитывающей частоту и тяжесть, которую рассчитывают путем использования оценки тяжести (как рассчитано выше): [(1 x количество слабовыраженных VMS) + (2 x количество умеренных VMS) + (3 x количество тяжелых VMS)] в течение периода времени 7 дней.

Такая взвешенная оценка, например, использовалась в Notelovitz et al. (*“Initial 17 β -Estradiol Dose for Treating Vasomotor Symptoms”*; Obstetrics and Gynaecology, Vol. 95(5),
25 May 2000, p. 726-731).

Эту оценку использовали для получения данных, дополнительно включенных в пример 1 ниже в разделе А. с) «Взвешенная оценка приливов за неделю».

В альтернативных вариантах осуществления любую комбинацию описанных выше
30 способов можно применять для оценки тяжести и/или частоты VMS за неделю.

Гормонозаместительная терапия

Настоящая терапия обычно предполагает непрерывное введение эстетрольного компонента в течение периода времени, составляющего по меньшей мере 10 дней, предпочтительно по меньшей мере 20 дней.

- 5 В случае если настоящую терапию вводят пациенту, перенесшему гистерэктомию, – эстетрольный компонент предпочтительно вводят в качестве единственного активного ингредиента.

В случае если настоящую терапию вводят пациенту, у которого все еще имеется матка, – эстетрольный компонент можно вводить в качестве единственного активного
10 ингредиента или можно вводить вместе с необязательным прогестогенным компонентом. Указанный необязательный прогестогенный компонент можно вводить непрерывно (т. е. каждые сутки в дополнение к эстетрольному компоненту) или последовательно (при этом «последовательно» означает введение прогестогенного компонента в течение, например, 10–14 дней каждый месяц или в течение 14 дней
15 каждые 3 месяца).

Термины «непрерывный»/«непрерывно», используемые в данном документе, означают, что компоненты вводятся с относительно регулярными интервалами без (терапевтически) значительных перерывов. Естественно, могут возникать незначительные перерывы, которые не влияют на общую эффективность настоящего
20 способа, и в действительности такие отклонения охватываются настоящим изобретением. В предпочтительном варианте осуществления, и более арифметически, режим введения считается непрерывным, если самый длинный интервал между двумя последующими введениями не более чем в 3,5 раза превышает средний интервал. Еще более предпочтительно указанный самый длинный интервал не более чем в 2,5 раза,
25 наиболее предпочтительно не более чем в 1,5 раза превышает средний интервал.

В одном варианте осуществления необязательный прогестогенный компонент вводят посредством пути, отличного от перорального, например, с использованием внутриматочного устройства (IUD). В одном варианте осуществления указанное IUD доставляет прогестогенный компонент левоноргестрел. В одном таком варианте
30 осуществления IUD представляет собой IUD Мирена® или IUD Levosert®.

19

В одном варианте осуществления настоящая терапия включает пероральное, сублингвальное, буккальное или сублабиальное введение эстетрольного компонента. Эти последние 3 режима введения обладают преимуществами, заключающимися в том, что эстетрольный компонент не должен проходить через пищеварительную систему, и
5 дает возможность избежать воздействия на печень при первом прохождении. Кроме того, эти способы введения обеспечивают быстрое начало действия.

Используемый в данном документе термин «сублингвальный» относится к фармакологическому пути введения, посредством которого эстетрольный компонент проникает в кровь через ткани под языком.

10 Используемый в данном документе термин «буккальный» относится к фармакологическому пути введения, посредством которого эстетрольный компонент проникает в кровь через ткани щечного преддверия – область внутри рта между слизистой оболочкой щеки (буккальной слизистой оболочкой) и зубами/деснами.

Термин «сублабиальный» в контексте настоящего описания относится к
15 фармакологическому пути введения, посредством которого эстетрольный компонент помещается между губой и десной.

В способе по настоящему изобретению эстетрол и прогестогенный компонент можно вводить в отдельных единицах дозирования. Тем не менее, также возможно и действительно очень удобно объединить эти два компонента в одну единицу
20 дозирования.

В способе по настоящему изобретению комбинацию прогестогенного и эстетрольного компонента целесообразно вводить непрерывно в течение периода времени, составляющего по меньшей мере 10 дней.

Настоящее изобретение может быть подходящим образом реализовано на практике в
25 форме множества способов введения, которые известны специалисту в данной области. Среди этих способов представлены способы, в которых применяют однофазные препараты, которые содержат единицы дозирования с постоянным количеством эстетрольного компонента и необязательного прогестогенного компонента.

20

В варианте осуществления настоящего изобретения, где выбрано последовательное введение прогестогенного компонента, также возможно и удобно объединить компоненты в одну единицу дозирования в те дни, когда вводят два компонента.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения гормонозаместительную терапию вводят субъекту в перименопаузе. В данном варианте осуществления субъект будет получать пользу от облегчения VMS посредством введения композиции по настоящему изобретению, одновременно получая пользу от противозачаточного эффекта. В конкретной популяции в перименопаузе действительно часто требуется контрацепция и, поскольку VMS появляются в данный период жизни, лечение по настоящему изобретению однозначно удовлетворяет эти две потребности в рамках одного простого лечения. В конкретном варианте осуществления настоящего изобретения гормонозаместительная терапия для субъектов в перименопаузе состоит во введении суточных количеств эстетрола, составляющих приблизительно 15 мг, вместе с суточными количествами дроспиренона, составляющими приблизительно 3 мг, в соответствии со схемой введения 24/4. Используемый в данном документе термин «режим введения 24/4» представляет собой режим комбинированного однофазного введения, который включает ежесуточное введение активных фармацевтических ингредиентов в течение приблизительно 24 дней с последующим интервалом без введения, составляющим приблизительно 4 дня.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения гормонозаместительную терапию вводят субъекту в постменопаузе.

В конкретном варианте осуществления настоящего изобретения гормонозаместительную терапию целесообразно вводить для получения преимущества в виде отсутствия эффекта статуса курения субъекта в отношении терапии по настоящему изобретению. Действительно, давно известно, что курение значительно снижает концентрацию эстрогена в сыворотке крови, о чем, например, сообщается в анализе клинических исследований Bjarnason et al. (Bjarnason et al.; *Climacteric* 2012; *Acute and long-term estradiol kinetics in smoking postmenopausal women*; 15:5; p.449-454), которые обнаружили, что в группе эстрогенов курение приводит к значительно более низким уровням как эстрона в сыворотке, так и эстрадиола в сыворотке во все моменты времени после рандомизации, в то время как в группе плацебо не наблюдалось различий между курящими и некурящими. Bjarnason et al. пришли к выводу о том, что

курение снижает уровень эстрогенов в сыворотке крови как на исходном уровне, так и через 2 ч. у женщин в постменопаузе при лечении эстрогенами, а также о том, что эффект курения в отношении концентрации эстрогенов полностью выражается у женщин, выкуривающих по десять или меньше сигарет в ежесуточно, и что эффект курения в отношении метаболизма эстрогеновой терапии является постоянным и без зависимости от дозы для стандартных интенсивностей курения.

В данном конкретном варианте осуществления, основываясь на неожиданном открытии того, что на терапию по настоящему изобретению не влияет статус курения субъекта, гормонозаместительную терапию предпочтительно назначают популяции пациентов, выкуривающих по 5 или более сигарет ежесуточно, популяции пациентов, выкуривающих по 10 или больше сигарет ежесуточно, или популяции пациентов, выкуривающих по 15 и более сигарет ежесуточно.

В еще одном варианте осуществления настоящего изобретения гормонозаместительную терапию целесообразно вводить для получения преимущества в виде отсутствия эффекта статуса ВМІ в отношении терапии по настоящему изобретению. Действительно, неожиданно было обнаружено, что в отличие от гормонозаместительной терапии из предыдущего уровня техники на эффективность терапии по настоящему изобретению не влияет значение ВМІ субъекта. В данном конкретном варианте осуществления гормональную терапию по настоящему изобретению предпочтительно назначают субъекту, ВМІ которого составляет 25 или больше, 28 или больше, 30 или больше, 33 или больше, 35 или больше, 37 или больше или 40 или больше. В данном конкретном варианте осуществления гормональную терапию по настоящему изобретению предпочтительно назначают субъекту с избыточным весом или субъекту с ожирением.

Было обнаружено, что гормонозаместительная терапия по настоящему изобретению особенно полезна для облегчения симптомов, связанных с менопаузой, в то же время оказывая чрезвычайно ограниченное влияние на большое количество печеночных, гемостатических, эндокринных и метаболических параметров. Действительно, случай видов лечения HRT из предыдущего уровня техники имел негативное влияние на эти параметры. Неожиданным и очень полезным является то, что было обнаружено, что лечение по настоящему изобретению, напротив, не изменяет или лишь минимально изменяет большинство параметров.

Композиции

- Эстетрольный компонент по настоящему изобретению охватывает вещества, выбранные из группы, состоящей из эстетрола, сложных эфиров эстетрола, где атом водорода по меньшей мере одной из гидроксильных групп был замещен ацильным радикалом углеводородной карбоновой, сульфоновой кислоты или сульфаминовой кислоты, состоящей из 1-25 атомов углерода; и их комбинаций. Более предпочтительно, эстетрольный компонент представляет собой эстетрол (включая гидрат эстетрола). Наиболее предпочтительно эстетрольный компонент, содержащийся в единице дозирования, представляет собой эстетрола моногидрат.
- 5
- 10 Эстетрольный компонент по настоящему изобретению применяют в суточной эквивалентной дозе от приблизительно 15 мг до приблизительно 25 мг эстетрола моногидрата. Другими словами, если эстетрольный компонент сам по себе не является эстетрола моногидратом, то суточную дозу эстетрольного компонента корректируют с получением терапевтического эффекта, эквивалентного суточной дозе приблизительно
- 15 15 мг эстетрола моногидрата.
- В особенно предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения фармацевтическая композиция по настоящему изобретению предназначена для ежедневного введения, т. е. она представляет собой единицу дозирования с суточной дозой.
- 20 В случае перорального введения единица дозирования для перорального введения в соответствии с настоящим изобретением представляет собой твердую или полутвердую лекарственную форму, такую как таблетки, капсулы, облатки, пеллеты, пилюли, порошки и гранулы. Термин «твердая или полутвердая лекарственная форма» также охватывает капсулы, которые содержат жидкость, например масло, в котором данный
- 25 эстетрольный компонент и/или необязательный прогестогенный компонент растворен или диспергирован. Таблетки и эквивалентные твердые и полутвердые лекарственные формы могут подходящим образом содержать материалы, такие как связующие вещества (например, гидроксипропилметилцеллюлозу, поливинилпирролидон, другие целлюлозные материалы и крахмал), разбавители (например, лактозу и другие сахара, крахмал, дикальцийфосфат и целлюлозные материалы), средства для улучшения
- 30 распадаемости таблеток (например, полимеры крахмала и целлюлозные материалы) и

смазывающие средства (например, стеараты и тальк). Эти таблетки и эквивалентные твердые лекарственные формы могут быть получены посредством влажной грануляции, например, с использованием водного раствора или органического раствора, а также с помощью непосредственного прессования.

- 5 В случае сублингвального, буккального или сублабиального введения фармацевтическая композиция в соответствии с настоящим изобретением является диспергируемой в полости рта единицей дозирования.

Термин «диспергируемая в полости рта единица дозирования», используемый в данном документе, относится к единице дозирования, которая предназначена для быстрого
10 распада в полости рта при контакте со слюной и для диспергирования эстетрольного компонента в слюне с тем, чтобы он поглощался через слизистую оболочку ротовой полости.

В случае если единица дозирования представляет собой диспергируемую в полости рта единицу дозирования, – скорость высвобождения эстетрольного компонента из
15 единицы дозирования может быть соответствующим образом определена с использованием теста на распадаемость в соответствии с Ph. Eur. 2.9.1 («Disintegration of tablets and capsules») и USP <701> («Disintegration»), например, с использованием воды в качестве среды для распада. Диспергируемая в полости рта твердая единица дозирования по настоящему изобретению, подвергаясь указанному выше тесту на
20 распадаемость, обычно распадается в течение менее чем 5 минут, более предпочтительно менее чем 2 минут, еще более предпочтительно менее чем 1,5 минуты, еще более предпочтительно менее чем 1 минуты, еще более предпочтительно менее чем 45 секунд и наиболее предпочтительно менее чем 30 секунд.

В случае если у пациентки все еще имеется матка, – можно ввести дополнительный
25 прогестогенный компонент, в дополнение к эстетрольному компоненту.

Примеры прогестогенных компонентов, которые могут быть подходящим способом использованы в соответствии с настоящим изобретением, включают: левоноргестрел, норгестимат, норэтистерон, дидрогестерон, дроспиренон, 3-бета-гидроксидезогестрел, 3-кетодезогестрел, 17-дезацетилноргестимат, 19-норпрогестерон, ацетоксипрегненолон,
30 аллилестренол, амгестон, хлормадион, ципротерон, демегестон, дезогестрел, диеногест, дигидрогестерон, диметистерон, этистерон, этинодиолдиацетат, фторгестона

ацетат, гастринон, гестоден, гестринон, гидроксиметилпрогестерон, гидроксипрогестерон, линестренол, мецирогестон, медроксипрогестерон, мегестроль, мелегестрол, номегестрол, норэтиндрон, норэтинодрел, норгестрел (включая d-норгестрел и dl-норгестрел), норгестриенон, норэтистерон, прогестерон, квингестанол, (17-альфа)-17-гидрокси-11-метилен-19-норпрегна-4, 15-диен-20-ил-3-он, тиболон, 5 тримегестон, альгестон-ацетофенид, несторон, промегестон, сложные эфиры 17-гидроксипрогестерона, 19-нор-17-гидроксипрогестерон, 17-альфа-этинилтестостерон, 17-альфа-этинил-19-нортестостерон, d-17-бета-ацетокси-13-бета-этил-17-альфа-этинилгон-4-эн-3-он оксим, 6-бета, 7-бета;15-бета,16-бета-диметилен-3-оксо-17-прегна- 10 4,9(11)-диен-21, 17-бета-карболактон или танапрогет и предшественники этих соединений, которые способны высвободить эти прогестогены *in vivo* при использовании в данном способе.

Кроме того, прогестогенный компонент, используемый в данном способе, выбран из группы, состоящей из прогестерона, дроспиренона, дидрогестерона, предшественников 15 этих прогестогенов и их смесей.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение представляет комбинированную композицию, содержащую эстетрольный компонент вместе с прогестероном.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение представляет 20 комбинированную композицию, содержащую эстетрольный компонент вместе с дроспиреноном.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение представляет комбинированную композицию, содержащую эстетрольный компонент вместе с дидрогестероном.

25 В случае если прогестогенный компонент по настоящему изобретению представляет собой дроспиренон, – его предпочтительно применяют в суточной дозе от 0,5 мг до 10 мг, еще более предпочтительно от 1 мг до 4 мг.

В случае если прогестогенный компонент по настоящему изобретению представляет собой дидрогестерон, – его предпочтительно применяют в суточной дозе от

приблизительно 5 мг до приблизительно 10 мг, более предпочтительно в суточной дозе приблизительно 5 мг.

В случае если прогестогенный компонент по настоящему изобретению представляет собой прогестерон, его предпочтительно применяют в суточной дозе от 50 до 200 мг. В
5 одном варианте осуществления прогестерон применяют в суточной дозе от 50 мг до 100 мг в случае непрерывного применения. В другом варианте осуществления прогестерон применяют в суточной дозе от 100 мг до 200 мг, в случае если его применяют последовательно, например, если его вводят в течение приблизительно 14 дней каждый месяц.

10 При использовании другого прогестогенного компонента суточную дозу корректируют таким образом, чтобы получить такой же фармакологический эффект, как и при дозе от 50 до 200 мг прогестерона.

В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения композиция объединяет эстетрольный компонент и необязательный прогестогенный компонент в
15 одну единицу дозирования, предпочтительно единицу дозирования с суточной дозой. В более предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения указанная комбинированная единица дозирования с суточной дозой представляет собой комбинированную единицу дозирования для перорального введения с суточной дозой.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение представляет
20 комбинированную единицу дозирования для перорального введения с суточной дозой, содержащей эстетрольный компонент и прогестерон.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение представляет комбинированную единицу дозирования для перорального введения с суточной дозой, содержащей эстетрольный компонент и дроспиренон.

25 В одном варианте осуществления настоящее изобретение представляет комбинированную единицу дозирования для перорального введения с суточной дозой, содержащей эстетрольный компонент и дидрогестерон.

В конкретном варианте осуществления настоящего изобретения, где получающие лечение субъекты являются субъектами в перименопаузе, композиции по настоящему
30 изобретению поставляются в виде набора частей, где в подходящей упаковке, такой как

блистерная упаковка, поставляются отдельные единицы дозирования с суточными дозами для введения в течение периода времени, составляющего приблизительно 28 дней. Предпочтительно, указанные единицы дозирования с суточными дозами представляют собой единицы дозирования с суточными дозами для перорального введения. В предпочтительном варианте для лечения субъектов в перименопаузе 5 предусматривается набор частей, содержащий 24 единицы дозирования с суточными дозами, которые содержат эстетрол и дроспиренон в дополнение к 4 единицам дозирования с суточными дозами плацебо. В еще одном предпочтительном варианте для лечения субъектов в перименопаузе набор частей содержит 24 единицы 10 дозирования с суточными дозами, каждая из которых содержит приблизительно 15 мг эстетрола и приблизительно 3 мг дроспиренона, в дополнение к 4 единицам дозирования с суточными дозами плацебо.

В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения композиция объединяет эстетрол в суточной дозе приблизительно 15 мг с прогестероном в 15 суточной дозе приблизительно 100 мг.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения эстетрольный компонент вводят пациенту, у которого все еще имеется матка в сочетании с селективным модулятором рецепторов эстрогена (SERM), в частности в сочетании с базедоксифеном. Предпочтительно, базедоксифен вводят в суточной дозе от 20 приблизительно 10 мг до 50 мг. Более предпочтительно, базедоксифен вводят в суточной дозе приблизительно 20 мг.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение представляет комбинированную терапию, предусматривающую эстетрольный компонент вместе с базедоксифеном.

25 В одном варианте осуществления настоящее изобретение представляет комбинированную единицу дозирования для перорального введения с суточной дозой, содержащей эстетрольный компонент и базедоксифен.

Настоящее изобретение было описано выше со ссылкой на ряд иллюстративных вариантов осуществления. Возможны модификации и альтернативные варианты 30 реализации некоторых частей или элементов, которые включены в объем защиты, определенный в прилагаемой формуле изобретения.

Примеры

Пример 1. Исследование подбора дозы для выбора суточной пероральной дозы эстрола (E4) для лечения вазомоторных симптомов у женщин в постменопаузе

Включение в исследование и его продолжительность

- 5 Включение длилось примерно 18 месяцев. Участие отдельных субъектов продолжалось не более 27 недель: не более 6 недель до скрининга и выведения, не более 4 недель скрининга и вводный период, не более 91 дня (13 недель) лечения E4/плацебо с последующими 2 неделями (14 дней) прогестиновой терапии и контрольным визитом
- 10 подвергшихся гистерэктомии.

Основная цель эффективности

Определение минимальной эффективной дозы (MED) пероральной дозы E4 путем оценки изменений частоты и тяжести вазомоторных симптомов (VMS), от умеренных до тяжелых.

15 Методика

Данное исследование представляло собой проспективное, многоцентровое, рандомизированное, плацебо-контролируемое двойное слепое исследование с подбором доз.

Популяция субъектов

- 20 Подходящими субъектами были женщины, подвергшиеся гистерэктомии, и женщины, не подвергшиеся гистерэктомии, в постменопаузе в возрасте от 40 до 65 лет включительно, у которых наблюдались по меньшей мере 7 приливов в сутки, от умеренных до тяжелых, или по меньшей мере 50 приливов в неделю, от умеренных до тяжелых.

25 Диагноз и критерии включения

Субъекты соответствовали всем следующим критериям включения при визите рандомизации. Эти критерии оценивали во время скринингового периода:

1. Женщины в возрасте от 40 до 65 лет включительно, у которых наблюдается по меньшей мере 7 приливов, от умеренных до тяжелых, в сутки или по меньшей мере 50 приливов, от умеренных до тяжелых, в неделю за неделю, предшествующую рандомизации.
- 5 2. Индекс массы тела (BMI) от 18,0 до 35,0 кг/м², включительно.
3. Постменопаузальный статус определяется как уровни фолликулостимулирующего гормона (FSH) > 40 МЕ/л, а также:
 - аменорея в течение по меньшей мере 12 последующих месяцев или
 - аменорея в течение меньшей мере 6 месяцев с эстрадиолом (E2) < 20 пг/мл, или
- 10 - необходимо по меньшей мере 6 недель послеоперационной двусторонней овариэктомии с гистерэктомией или без нее с копией отчета о патологии или выпиской на фирменном бланке от лечащего врача, подтверждающей удаление обоих яичников.
4. Для женщин без гистерэктомии: сохраненная матка с толщиной двухслойного эндометрия ≤ 5 мм на TVUS.
- 15 5. Отрицательный тест на беременность.
6. Хорошее физическое и психическое здоровье по мнению главного исследователя (PI) на основании медицинского, хирургического и гинекологического анамнеза, медицинского осмотра, гинекологического осмотра, данных клинической лаборатории и показателей жизненно важных функций.
- 20 7. Перед допуском к исследованию субъект предоставил подписанное и датированное письменное информированное согласие.
8. Субъект способен понимать и соблюдать требования протокола, инструкции и ограничения, установленные протоколом.

Критерии исключения

- 25 Потенциальных субъектов исследования исключали, если при визите рандомизации присутствовал один из следующих критериев исключения. Эти критерии оценивали во время скринингового периода:

1. Для женщин без гистерэктомии: заболевание матки или патологическое состояние, в том числе:
- a. толщина двухслойного эндометрия > 5 мм по данным TVUS;
 - b. наличие миомы(миом), которая(-ые) затрудняет(-ют) оценку эндометрия с помощью TVUS;
 - c. рак матки в анамнезе или его наличие;
 - d. наличие гиперплазии эндометрия;
 - e. наличие полипа эндометрия с гиперпластическим или злокачественным эпителием.
2. Неустановленное вагинальное кровотечение за последние 12 месяцев.
3. Какие-либо злокачественные новообразования в анамнезе, за исключением базально-клеточной (исключено, если наблюдалась в течение предыдущих 2 лет) или плоскоклеточной (исключено, если наблюдалась в течение предыдущего года) карциномы кожи. Какие-либо клинически значимые результаты обследования груди и/или маммографии с подозрением на злокачественное новообразование груди, которые потребовали бы дополнительных клинических исследований с целью исключения рака груди (однако допускались простые кисты, подтвержденные с помощью ультразвука). Примечание: требовалась скрининговая маммография, если у субъекта не было письменной документации о маммографии, выполненной в течение последних 9 месяцев.
4. Мазок Pap из шейки матки с признаками патологии у субъектов, не подвергавшихся гистерэктомии (письменная документация о предыдущем тесте в течение 18 месяцев или тесте при скрининговом исследовании), с признаками дисплазии шейки матки более высокой степени, чем плоскоклеточное интраэпителиальное поражение низкой степени (LSIL). В исследование были включены женщины с диагнозом атипичные плоскоклеточные клетки неустановленной значимости (ASCUS).
5. Систолическое артериальное давление (АД) за пределами диапазона от 90 до 140 мм рт. ст., диастолическое АД за пределами диапазона от 60 до 90 мм рт. ст. и/или частота сердечных сокращений за пределами диапазона от 40 до 100 уд./мин. Субъектов с

легкой или умеренной артериальной гипертензией, которые находились под контролем стабильного антигипертензивного режима, включали в исследование, если они соответствовали критериям включения/исключения.

6. Какие-либо клинически значимые отклонения, выявленные на ЭКГ в 12 отведениях.

5 7. Венозное или артериальное тромбоэмболическое заболевание в анамнезе (например, тромбоз глубоких вен, тромбоэмболия легочной артерии, инсульт, инфаркт миокарда, стенокардия и т. д.), известная коагулопатия или аномальные факторы свертывания крови в анамнезе.

10 8. Сахарный диабет с плохим контролем гликемии в течение последних 6 месяцев, определенный по лабораторным уровням глюкозы за пределами диапазонов нормы и гликированного гемоглобина выше 7%.

15 9. Дислипотеинемия предрасполагает к атеросклеротическому сердечно-сосудистому заболеванию (ASCVD). Если у субъекта в течение 10 лет наблюдался балл по ASCVD $\geq 5\%$, рассчитанный с использованием оценки риска ASCVD (Руководство по оценке сердечно-сосудистого риска ACC/AHA, 2013), его не включали в исследование. Во всех случаях уровень холестерина LDL ≥ 190 мг/дл или уровень триглицеридов в плазме крови > 400 мг/дл являлись критериями исключения.

20 Если субъект получал гиполипидемическую терапию, то ее лечение должно было проводиться посредством стабильной дозой в течение по меньшей мере 1 месяца до скрининга, и должны были использоваться такие же критерии отбора.

10. Курение > 10 сигарет/сутки или употребление > 1 мл/сутки никотинсодержащей жидкости для электронных сигарет.

11. Заболевание желчного пузыря в анамнезе или наличие данного заболевания, если не выполнялась холецистэктомия.

25 12. Системная красная волчанка.

13. Рассеянный склероз.

14. Острое или хроническое заболевание печени.

15. Острая или хроническая почечная недостаточность, включая тяжелую почечную недостаточность.

16. Неконтролируемые нарушения щитовидной железы.

17. Субъект имел в анамнезе большой депрессивный эпизод или посттравматическое стрессовое расстройство (PTSD) в течение 2 лет или другое серьезное психическое расстройство в анамнезе в любое время (например, шизофрения, биполярное расстройство и т. д.).

18. Применение лекарственного(-ых) препарата(-ов), содержащего(-их) эстроген или прогестин. До периода выведения требуется вводный период в случае применения:

- 10 a. вагинальных гормональных продуктов (кольца, кремы, гели) – выведение по меньшей мере 4 недели;
- b. трансдермального эстрогена или эстрогена/прогестина – выведение по меньшей мере 4 недели;
- c. перорального эстрогена и/или прогестина – выведение по меньшей мере 4 недели;
- 15 d. внутриматочной прогестиновой терапии – выведение по меньшей мере 4 недели.

Текущие пользователи прогестиновых имплантатов или получающие терапию посредством инъекционного лекарственного препарата только эстрогеном не допускались к участию, если лечение не было прекращено более чем 3 месяца назад. Текущие пользователи, получающие терапию посредством пеллет с эстрогеном или терапию посредством инъекционного лекарственного препарата прогестина, не допускались к участию, если лечение не было прекращено более чем 6 месяцев назад.

19. Применение негормональных видов лечения для уменьшения приливов. В случае применения негормональных рецептурных и безрецептурных видов лечения в отношении приливов (например, антидепрессантов пароксетина, эсциталопрама, венлафаксина, десвенлафаксина и клонидина; или фитоэстрогенов, воронца красного и т. д.) перед вводным периодом требовался период выведения в течение 1 недели. Если один из этих курсов лечения принимался одновременно с эстрогеном или прогестинсодержащим лекарственным препаратом, то периоды выведения можно было

комбинировать и не обязательно осуществлять последовательно.

20. Применение лекарственных препаратов, которые могут влиять на результаты работы конечных точек VMS, в течение 28 дней до вводного периода. Это включало (без ограничения): SSRI [селективные ингибиторы обратного захвата серотонина],
5 SNRI [ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина], дофаминергические или антидофаминергические лекарственные препараты или габапентин.
21. Аллергия в анамнезе или наличие аллергии на исследуемый продукт или лекарственные препараты данного класса, или наличие в анамнезе аллергии на
10 лекарственный препарат или другой аллергии, которая по мнению исследователя представляла собой противопоказание для участия субъекта.
22. Аллергия в анамнезе или наличие непереносимости любого компонента исследуемого продукта.
23. Злоупотребление алкоголем или психоактивными веществами в анамнезе или
15 зависимость в течение 12 месяцев, как определено исследователем, т. е. субъект употреблял чрезмерное количество алкоголя, злоупотреблял наркотическими препаратами или имел состояние, которое могло поставить под угрозу способность субъекта соответствовать требованиям исследования по мнению исследователя.
24. Спонсор, или сотрудники Контрактной исследовательской организации (CRO), или
20 сотрудники отдела исследователя и родственники, связанные с данным исследованием.
25. Субъекты с порфирией и субъекты с известным или предполагаемым клинически значимым системным заболеванием, нестабильными медицинскими нарушениями, опасным для жизни заболеванием или текущими злокачественными новообразованиями в анамнезе, которые по мнению исследователя могут представлять
25 опасность для субъекта.
26. Участие в другом клиническом исследовании исследуемого лекарственного препарата в течение 1 месяца (30 дней) или получение исследуемого лекарственного препарата в течение последних 3 месяцев (90 дней).
27. Признание исследователем непригодным по какой-либо причине.

Количество субъектовПринцип в отношении пациентов, подлежащих лечению

Данный принцип утверждает, что эффект от политики лечения может быть лучше всего оценен на основе намерения лечить субъекта (т. е. запланированной схемы лечения), а не фактического назначенного лечения. Вследствие этого за субъектами, отнесенными к лечебной группе, следует наблюдать, оценивать и анализировать как членов данной группы, независимо от соблюдения ими запланированного курса лечения.

Кроме того, принцип в отношении пациентов, подлежащих лечению, в зависимости от назначенного лечения подразумевает, что первичный анализ должен включать всех рандомизированных субъектов.

Сохранение исходной рандомизации в анализе важно для предупреждения систематической ошибки и обеспечения надежной основы для статистических тестов. Во многих клинических исследованиях использование полного набора анализов обеспечивает консервативную стратегию. Во многих случаях он может также предоставить оценки эффектов лечения, которые с большей вероятностью будут отражать эффекты, наблюдаемые в последующей практике.

В настоящем исследовании группа пациентов, подлежащих лечению, включала в общей сложности 257 пациентов.

Субъектов случайным образом распределяли в одну из 5 групп лечения в соотношении 1:1:1:1:1. Рандомизацию стратифицировали по центру.

Визиты исследования

Неделя	Визит	Обозначения, используемые во всех таблицах, перечислениях и фигурах	Часть исследования
Неделя от -7 до -4	Визит 1 (до скрининга)	V1	Скрининг
Неделя от -4 до -3	Визит 1a (скрининг)	V1a	Скрининг
Неделя -1	Визит 2 (исходный уровень)	V2	Рандомизация
Неделя 5	Визит 3	V3	Период лечения
Неделя 13	Визит 4 (EOT)	V4	Окончание лечения
Неделя 16	Визит 5 (EOS)	V5	Окончание исследования

Тестируемый продукт и препарат сравнения, доза и способ применения

5 Все способы лечения (эстетрол, далее в данном документе E4, капсула [2,5 мг, 5 мг, 10 мг, 15 мг]) вводили один раз в сутки (QD) per os в течение по меньшей мере 12 последующих недель до выполнения последней биологической оценки (максимум 91 день).

Плацебо, 1 капсулу вводили QD per os в течение по меньшей мере 12 последующих недель до выполнения последних биологических оценок (максимум 90 дней).

10 Если в ходе исследования на TVUS выявляли двойной слой эндометрия толщиной ≥ 15 мм, и/или женщина, не подвергавшаяся гистерэктомии, сообщала об аномальном маточном кровотечении (по заключению гинеколога с точки зрения терапии эстрогеном), то она подвергалась биопсии эндометрия и получала прогестин (10 мг дидрогестерона) 1 раз в сутки до конца недели 11 последовательным образом (т. е. 14-
15 дневный период лечения прогестином с последующей 14-дневной паузой в лечении прогестином), в дополнение к лечению E4/плацебо. Если биопсия эндометрия демонстрировала гиперплазию эндометрия, то участие субъекта немедленно прекращали и лечение гиперплазии проводили в соответствии с местными инструкциями. Если аномальное маточное кровотечение возникало снова после первой

35

нормальной биопсии эндометрия, то проводили тщательное гинекологическое обследование и TVUS. При необходимости, по решению гинеколога проводили вторую биопсию эндометрия.

- 5 После периода лечения E4/плацебо все субъекты без гистерэктомии (включая тех, кто ранее получал прогестин) получали прогестинотерапию в течение 14 дней с помощью 10 мг дидрогестерона QD.

РезультатыА. Вазомоторные параметры для каждой из 5 групп лечения**а. Частота VMS**

- 10 i. Абсолютное изменение (среднее изменение от исходного уровня) частоты VMS за неделю, от умеренных до тяжелых

а) По неделям для каждой группы

Неделя	2,5 мг		5 мг		10 мг		15 мг		Плацебо	
	Среднее значение	SD (стандартное отклонение)	Среднее значение	SD	Среднее значение	SD	Среднее значение	SD	Среднее значение	SD
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
1	-17,28	19,71	-15,04	17,36	-13,37	19,59	-14,86	16,45	-16,65	16,24
2	-25,10	23,91	-21,68	19,26	-23,47	24,74	-29,19	20,25	-27,38	23,16
3	-32,46	26,15	-24,38	21,36	-31,34	25,21	-36,30	23,23	-30,16	23,09
4	-35,89	31,57	-27,57	22,47	-36,38	22,62	-41,43	21,60	-32,94	23,14
5	-37,16	33,27	-30,70	23,05	-39,07	21,55	-44,34	20,95	-34,70	23,01
6	-39,98	35,44	-38,02	22,13	-42,56	21,18	-46,58	19,83	-37,18	21,25
7	-42,44	36,96	-38,23	21,73	-43,30	22,18	-48,51	19,34	-38,55	21,85
8	-43,62	38,43	-38,55	23,54	-44,46	23,30	-48,35	19,75	-38,13	21,69
9	-45,19	36,91	-39,34	23,51	-45,19	24,22	-49,62	18,97	-39,25	22,74
10	-45,54	37,93	-39,83	23,79	-45,93	23,58	-48,88	20,04	-41,12	21,82
11	-44,74	39,30	-41,46	23,59	-45,90	23,57	-49,92	19,42	-42,50	22,68
12	-45,04	38,91	-40,60	24,37	-47,21	22,87	-50,94	18,38	-42,97	22,31

36

Для анализа данных, зарегистрированных в данном исследовании, группы лечения сравнивали с использованием ANCOVA (ковариационного анализа) в отношении изменения частоты VMS, от умеренных до тяжелых, за неделю от исходного уровня до недель 4 и 12. Модель ANCOVA включала лечение («trt1»), и исследовательский центр («SITEPOOL») в качестве фиксированного эффекта, и исходный уровень («исходную точку») в качестве ковариаты.

b) Ковариатное значение

В таблице ниже представлено сравнение по всем группам лечения.

<i>Момент времени анализа (N)</i>	<i>Ковариата</i>	<i>p_значение</i>
4	trt1	0,0164
4	Исходная точка	< 0,0001
4	SITEPOOL	0,2214
12	trt1	0,0384
12	Исходная точка	< 0,0001
12	SITEPOOL	0,2706

10 При рассмотрении считалось, что эффект, обусловленный исследовательским центром, не очень важен, и второй ANCOVA выполняли без учета исследовательских центров.

Без побочных эффектов

<i>Момент времени анализа (N)</i>	<i>Ковариата</i>	<i>p_значение</i>
4	trt1	0,0130
4	Исходная точка	< 0,0001
12	trt1	0,0254
12	Исходная точка	< 0,0001

15 c) В таблице ниже представлены среднее изменение относительно исходного уровня по неделе и лечению.

37

<i>Момент времени анализа (N)</i>	<i>Запланированное лечение (мг)</i>	<i>Отрегулированное среднее значение LS</i>	<i>Нижний 95% доверительный предел</i>	<i>Верхний 95% доверительный предел</i>
4	0	-33,7959277	-40,006133	-27,585722
4	2,5	-32,2601479	-38,742792	-25,777504
4	5	-27,4372730	-34,135693	-20,738853
4	10	-35,3672857	-41,716169	-29,018402
4	15	-43,5996056	-50,256441	-36,942770
12	0	-43,7344395	-50,150527	-37,318352
12	2,5	-40,1310220	-46,828579	-33,433465
12	5	-40,6802008	-47,600688	-33,759714
12	10	-45,8376026	-52,396965	-39,278240
12	15	-53,8273074	-60,704831	-46,949784

Без побочных эффектов

<i>Момент времени анализа (N)</i>	<i>Запланированное лечение (мг)</i>	<i>Отрегулированное среднее значение LS</i>	<i>Нижний 95% доверительный предел</i>	<i>Верхний 95% доверительный предел</i>
4	0	-33,6519764	-39,821576	-27,482377
4	2,5	-32,6798943	-39,056255	-26,303533
4	5	-27,8705668	-34,540176	-21,200958
4	10	-35,8741722	-42,156516	-29,591828
4	15	-44,3569892	-50,965323	-37,748656
12	0	-43,9304437	-50,292513	-37,568374
12	2,5	-40,6840423	-47,259323	-34,108761
12	5	-41,0122585	-47,889936	-34,134581
12	10	-46,5333871	-53,011718	-40,055056
12	15	-54,9073270	-61,721817	-48,092837

5 Все статистические тесты подтверждались представлением отрегулированного среднего значения LS, вычисленного методом наименьших квадратов (среднее значение с поправкой на LS: средние значения группы после контроля ковариаты; также называемые предельными средними значениями или оцененными предельными средними значениями), и 95% доверительными интервалами для соответствующих

эффектов лечения. Эти отрегулированные средние значения LS и доверительные интервалы основаны на статистических моделях, используемых для анализа.

Доверительные интервалы подразумевают, что если одна и та же популяция отбирается несколько раз и в каждом случае выполняются интервальные оценки, то полученные интервалы будут включать в скобки истинный параметр совокупности в примерно 95% случаев.

d) В таблице ниже представлены различия с плацебо по неделе и лечению.

<i>Момент времени анализа (N)</i>	<i>Более высокая доза (мг)</i>	<i>Более низкая доза (мг)</i>	<i>Отрегулированное среднее значение LS</i>	<i>Нижний 95% доверительный предел</i>	<i>Верхний 95% доверительный предел</i>	<i>p_значение</i>
4	2,5	0	1,535780	-9,602669	12,674228	0,99183
4	5,0	0	6,358655	-4,958071	17,675380	0,44910
4	10,0	0	-1,571358	-12,573355	9,430639	0,99067
4	15,0	0	-9,803678	-21,033229	1,425873	0,10653
12	2,5	0	3,603418	-7,904295	15,111130	0,86103
12	5,0	0	3,054239	-8,637660	14,746138	0,92091
12	10,0	0	-2,103163	-13,469900	9,263574	0,97581
12	15,0	0	-10,092868	-21,694703	1,508967	0,10838

Без побочных эффектов

<i>Момент времени анализа (N)</i>	<i>Более высокая доза (мг)</i>	<i>Более низкая доза (мг)</i>	<i>Отрегулированное среднее значение LS</i>	<i>Нижний 95% доверительный предел</i>	<i>Верхний 95% доверительный предел</i>	<i>p_значение</i>
4	2,5	0	0,972082	-10,164048	12,108212	0,99860
4	5,0	0	5,781410	-5,579628	17,142447	0,53888
4	10,0	0	-2,222196	-13,242056	8,797664	0,96728
4	15,0	0	-10,705013	-21,979289	0,569264	0,06834
12	2,5	0	3,246401	-8,237137	14,729940	0,89864
12	5,0	0	2,918185	-8,797276	14,633647	0,93259
12	10,0	0	-2,602943	-13,966584	8,760697	0,94911
12	15,0	0	-10,976883	-22,602878	0,649111	0,07057

Из этих таблиц видно, что суточная доза 15 мг обеспечивает почти статистически значимое различие с плацебо через 4 недели (р-значение 0,10653 в первом статистическом анализе и 0,06834 в анализе без центра исследования) и в 12 недель (р-значение 0,10838 в первом статистическом анализе и 0,07057 в анализе без центра исследования).

ii. Относительное изменение (% от исходного уровня) частоты VMS за неделю, от умеренных до тяжелых

a) По неделям для каждой группы

Неделя	2,5 мг		5 мг		10 мг		15 мг		Плацебо	
	Среднее значение	SD	Среднее значение	SD	Среднее значение	SD	Среднее значение	SD	Среднее значение	SD
0	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
1	-23%	23%	-23%	28%	-21%	29%	-22%	33%	-26%	25%
2	-34%	27%	-33%	29%	-37%	37%	-46%	34%	-41%	35%
3	-44%	29%	-38%	33%	-48%	39%	-57%	34%	-45%	33%
4	-49%	33%	-43%	34%	-55%	35%	-67%	30%	-49%	32%
5	-50%	33%	-47%	34%	-60%	33%	-72%	28%	-52%	32%
6	-54%	36%	-57%	31%	-65%	33%	-76%	26%	-56%	30%
7	-57%	36%	-57%	30%	-66%	34%	-79%	25%	-58%	30%
8	-58%	38%	-57%	32%	-68%	35%	-79%	26%	-58%	31%
9	-61%	36%	-59%	32%	-69%	36%	-81%	24%	-60%	31%
10	-61%	37%	-60%	32%	-70%	35%	-80%	27%	-63%	30%
11	-60%	39%	-63%	31%	-70%	34%	-82%	25%	-65%	31%
12	-61%	38%	-62%	32%	-72%	33%	-84%	23%	-65%	30%

10

Из этой таблицы видно, что суточная доза 15 мг приводила к снижению на более чем 80% частоты VMS, от умеренных до тяжелых, по сравнению с исходным уровнем.

b) Ковариатное значение

В таблице ниже представлено сравнение по всем группам лечения.

<i>Момент времени анализа (N)</i>	<i>Ковариата</i>	<i>p_значение</i>
4	trt1	0,0147
4	Исходная точка	0,3684
4	SITEPOOL	0,3236
12	trt1	0,0100
12	Исходная точка	0,1490
12	SITEPOOL	0,0958

Без побочных эффектов

<i>Момент времени анализа (N)</i>	<i>Ковариата</i>	<i>p_значение</i>
4	trt1	0,0107
4	Исходная точка	0,2264
12	trt1	0,0065
12	Исходная точка	0,0774

- 5 с) В таблице ниже представлено среднее относительное изменение (%) относительно исходного уровня по неделе и лечению.

<i>Момент времени анализа (N)</i>	<i>Запланированное лечение (мг)</i>	<i>Отрегулированное среднее значение LS</i>	<i>Нижний 95% доверительный предел</i>	<i>Верхний 95% доверительный предел</i>
4	0	-0,49080693	-0,578953	-0,402661
4	2,5	-0,48482309	-0,576836	-0,392811
4	5	-0,42247695	-0,517552	-0,327402
4	10	-0,54456428	-0,634678	-0,454450
4	15	-0,64721795	-0,741703	-0,552733
12	0	-0,64237949	-0,726371	-0,558388
12	2,5	-0,60565210	-0,693328	-0,517976
12	5	-0,60259514	-0,693189	-0,512001

41

12	10	-0,70041629	-0,786283	-0,614549
12	15	-0,80089486	-0,890927	-0,710863

Без побочных эффектов

<i>Момент времени анализа (N)</i>	<i>Запланированное лечение (мг)</i>	<i>Отрегулированное среднее значение LS</i>	<i>Нижний 95% доверительный предел</i>	<i>Верхний 95% доверительный предел</i>
4	0	-0,48986685	-0,577115	-0,402619
4	2,5	-0,49532213	-0,585494	-0,405151
4	5	-0,43132298	-0,525642	-0,337004
4	10	-0,55503454	-0,643877	-0,466192
4	15	-0,66014529	-0,753597	-0,566693
12	0	-0,65107969	-0,735113	-0,567046
12	2,5	-0,62210640	-0,708956	-0,535256
12	5	-0,61436957	-0,705214	-0,523525
12	10	-0,71732171	-0,802891	-0,631752
12	15	-0,82338275	-0,913392	-0,733373

d) В таблице ниже представлены различия с плацебо по неделе и лечению.

<i>Момент времени анализа (N)</i>	<i>Более высокая доза (мг)</i>	<i>Более низкая доза (мг)</i>	<i>Отрегулированное среднее значение LS</i>	<i>Нижний 95% доверительный предел</i>	<i>Верхний 95% доверительный предел</i>	<i>p_значение</i>
4	2,5	0	0,005984	-0,152112	0,164079	0,99995
4	5,0	0	0,068330	-0,092296	0,228956	0,68478
4	10,0	0	-0,053757	-0,209916	0,102401	0,81738
4	15,0	0	-0,156411	-0,315800	0,002977	0,05622
12	2,5	0	0,036727	-0,113917	0,187372	0,93696
12	5,0	0	0,039784	-0,113271	0,192840	0,92218
12	10,0	0	-0,058037	-0,206836	0,090762	0,74506
12	15,0	0	-0,158515	-0,310392	-0,006639	0,03771

Из этой таблицы видно, что суточная доза 15 мг вызывает статистически значимое различие с плацебо через 12 недель (p -значение 0,03771) и почти статистически значимое различие с плацебо через 4 недели (p -значение 0,05622).

- Особенно неожиданно наблюдать низкие p -значения, полученные для дозы 15 мг, по сравнению с повышенными p -значениями, полученными для дозы 10 мг.

Без побочных эффектов

<i>Момент времени анализа (N)</i>	<i>Более высокая доза (мг)</i>	<i>Более низкая доза (мг)</i>	<i>Отрегулированное среднее значение LS</i>	<i>Нижний 95% доверительный предел</i>	<i>Верхний 95% доверительный предел</i>	<i>p_значение</i>
4	2,5	0	-0,005455	-0,162937	0,152027	0,99996
4	5,0	0	0,058544	-0,102119	0,219206	0,78717
4	10,0	0	-0,065168	-0,221006	0,090670	0,69797
4	15,0	0	-0,170278	-0,329714	-0,010843	0,03206
12	2,5	0	0,028973	-0,122708	0,180654	0,97301
12	5,0	0	0,036710	-0,118034	0,191454	0,94271
12	10,0	0	-0,066242	-0,216339	0,083855	0,65761
12	15,0	0	-0,172303	-0,325866	-0,018741	0,02210

- Из этой таблицы видно, что в статистическом анализе, не учитывающем локальные эффекты, суточная доза 15 мг обеспечивает статистически значимую разницу с плацебо через 4 недели ($p=0,03206$) и через 12 недель ($p=0,02210$).

Особенно неожиданно наблюдать низкие p -значения, полученные для дозы 15 мг, по сравнению с повышенными p -значениями, полученными для дозы 10 мг.

- iii. Изменения частоты в группах респондентов в частоте VMS за неделю, от умеренных до тяжелых
- 15 Частоту VMS также изучали путем группирования пациентов по степени их ответа.

Подготавливали первую группу пациентов, продемонстрировавших ответ 50% или больше (относительное изменение от исходного уровня). Согласно этому анализу в неделю 12 группа с суточной дозой 15 мг содержала 91,8% респондентов, а группа

плацебо содержала 65,5% респондентов. Разница между этими двумя группами имела р-значение ниже 0,01, тогда как разница между группой с суточной дозой 10 мг и группой плацебо не являлась статистически значимой (р-значение > 0,1).

5 Подготавливали вторую группу пациентов, продемонстрировавших ответ 75% или больше. Согласно этому анализу в неделю 12 группа с суточной дозой 15 мг содержала 77,6% респондентов, а группа плацебо содержала 43,6% респондентов. Разница между этими двумя группами имела р-значение ниже 0,001, тогда как разница между группой с суточной дозой 10 мг и группой плацебо не являлась статистически значимой (р-значение > 0,05).

10 **в. Тяжесть VMS**

i. Абсолютное изменение (среднее изменение от исходного уровня) тяжести VMS за неделю, от умеренных до тяжелых

a) По неделям для каждой группы

Неделя	2,5 мг	5 мг	10 мг	15 мг	Плацебо
	Среднее значение	Среднее значение	Среднее значение	Среднее значение	Среднее значение
0	0	0	0	0	0
1	-0,1542	-0,098	-0,2028	-0,072	-0,1638
2	-0,2112	-0,1199	-0,3007	-0,2853	-0,2746
3	-0,3246	-0,1574	-0,3983	-0,4842	-0,2676
4	-0,3373	-0,2341	-0,4842	-0,5897	-0,3327
5	-0,3984	-0,1683	-0,5107	-0,7432	-0,4146
6	-0,5014	-0,3212	-0,6086	-0,7035	-0,45
7	-0,4562	-0,2787	-0,643	-0,8112	-0,4645
8	-0,5359	-0,3239	-0,6644	-0,8854	-0,52
9	-0,5465	-0,3249	-0,6864	-0,9092	-0,5522
10	-0,6052	-0,3667	-0,709	-0,9628	-0,5514
11	-0,5564	-0,4161	-0,666	-1,0123	-0,6551
12	-0,6279	-0,4007	-0,6941	-1,0425	-0,6604

Для лучшего анализа данных, зарегистрированных в данном исследовании, группы лечения сравнивали с использованием ANCOVA (ковариационного анализа) в отношении изменения тяжести VMS, от умеренных до тяжелых, от исходного уровня до слабовыраженных, умеренных и тяжелых VMS в неделю 4 и неделю 12 для каждого 5 активного лечения по сравнению с плацебо. Для женщин, которые испытали 100% ослабление VMS в неделю 4 и/или неделю 12, было присвоено нулевое значение. Модель ANCOVA включала лечение («trt1») в качестве фиксированного эффекта и исходный уровень («исходную точку») в качестве ковариаты.

b) Ковариатное значение

10 В таблице ниже представлено сравнение по всем группам лечения.

<i>Момент времени анализа (N)</i>	<i>Ковариата</i>	<i>p_значение</i>
4	trt1	0,0119
4	Исходная точка	0,3781
12	trt1	0,0032
12	Исходная точка	0,7990

c) В таблице ниже представлены среднее изменение относительно исходного уровня по неделе и лечению.

<i>Момент времени анализа (N)</i>	<i>Запланированное лечение (мг)</i>	<i>Отрегулированное среднее значение LS</i>	<i>Нижний 95% доверительный предел</i>	<i>Верхний 95% доверительный предел</i>
4	0	-0,327801	-0,470747	-0,184854
4	2,5	-0,341092	-0,486518	-0,195666
4	5	-0,238552	-0,393041	-0,084063
4	10	-0,482536	-0,627769	-0,337303
4	15	-0,588755	-0,739764	-0,437746
12	0	-0,658280	-0,868694	-0,447865
12	2,5	-0,629592	-0,843656	-0,415528
12	5	-0,402567	-0,629971	-0,175163

45

<i>Момент времени анализа (N)</i>	<i>Запланированное лечение (мг)</i>	<i>Отрегулированное среднее значение LS</i>	<i>Нижний 95% доверительный предел</i>	<i>Верхний 95% доверительный предел</i>
12	10	-0,693404	-0,907183	-0,479624
12	15	-1,042087	-1,264369	-0,819805

d) В таблице ниже представлены различия с плацебо по неделе и лечению.

<i>Момент времени анализа (N)</i>	<i>Более высокая доза (мг)</i>	<i>Более низкая доза (мг)</i>	<i>Отрегулированное среднее значение LS</i>	<i>Нижний 95% доверительный предел</i>	<i>Верхний 95% доверительный предел</i>	<i>p_значение</i>
4	2,5	0	-0,013291	-0,268767	0,242185	0,9998
4	5,0	0	0,089249	-0,174507	0,353004	0,8253
4	10,0	0	-0,154735	-0,409222	0,099751	0,3767
4	15,0	0	-0,260954	-0,520749	-0,001159	0,0486
12	2,5	0	0,028687	-0,347368	0,404743	0,9992
12	5,0	0	0,255713	-0,132530	0,643955	0,3062
12	10,0	0	-0,035124	-0,409723	0,339475	0,9981
12	15,0	0	-0,383807	-0,766221	-0,001394	0,0489

Из этой таблицы видно, что суточная доза 15 мг вызывает статистически значимое различие с плацебо через 4 недели (p-значение 0,0486) и через 12 недель (p-значение 0,0489). Таким образом, доза 15 мг значительно улучшает тяжесть VMS в недели 4 и 12 по сравнению с плацебо.

Что касается также параметра тяжести, разница между дозами 10 мг и 15 мг впечатляющая: это выражается, прежде всего, в средних изменениях от исходного уровня, представленных в таблице из раздела с) выше, где, например, через 12 недель отрегулированное среднее значение LS для 10 мг составляло -0,69 (по сравнению с -0,66, установленным для группы плацебо), в то время как оно составляло -1,04 для группы суточной дозы 15 мг. Данное явное различие подтверждалось почти 8-кратным улучшением p-значения через 4 недели при переходе с 10 мг на 15 мг в сутки и более чем 20-кратным улучшением p-значения через 12 недель при переходе с 10 мг до 15 мг в сутки.

ii. Относительное изменение (% от исходного уровня) тяжести VMS за неделю, от умеренных до тяжелых

a) По неделям для каждой группы

Неделя	2,5 мг	5 мг	10 мг	15 мг	Плацебо
	Среднее значение	Среднее значение	Среднее значение	Среднее значение	Среднее значение
0	0%	0%	0%	0%	0%
1	-7%	-4%	-8%	-3%	-7%
2	-9%	-5%	-13%	-12%	-12%
3	-14%	-7%	-17%	-20%	-11%
4	-15%	-10%	-20%	-24%	-14%
5	-17%	-7%	-21%	-31%	-18%
6	-22%	-14%	-26%	-30%	-19%
7	-20%	-12%	-27%	-34%	-20%
8	-24%	-14%	-28%	-37%	-22%
9	-24%	-14%	-28%	-38%	-23%
10	-26%	-15%	-29%	-40%	-23%
11	-25%	-18%	-25%	-42%	-28%
12	-28%	-17%	-28%	-44%	-27%

5 Из этой таблицы видно, что суточная доза 15 мг приводила к снижению на более чем 40% тяжести VMS, от умеренных до тяжелых, по сравнению с исходным уровнем.

b) Ковариатное значение

В таблице ниже представлено сравнение по всем группам лечения.

<i>Момент времени анализа (N)</i>	<i>Ковариата</i>	<i>p_значение</i>
4	trt1	0,0126
4	Исходная точка	0,6594
12	trt1	0,0031
12	Исходная точка	0,1651

с) В таблице ниже представлено среднее относительное изменение относительно исходного уровня по неделе и лечению.

<i>Момент времени анализа (N)</i>	<i>Запланированное лечение (мг)</i>	<i>Отрегулированное среднее значение LS</i>	<i>Нижний 95% доверительный предел</i>	<i>Верхний 95% доверительный предел</i>
4	0	-0,140987	-0,200215	-0,081759
4	2,5	-0,145345	-0,205600	-0,085090
4	5	-0,095556	-0,159566	-0,031546
4	10	-0,201564	-0,261739	-0,141388
4	15	-0,242707	-0,305276	-0,180139
12	0	-0,279744	-0,368327	-0,191161
12	2,5	-0,275038	-0,365158	-0,184919
12	5	-0,164881	-0,260616	-0,069145
12	10	-0,286159	-0,376158	-0,196159
12	15	-0,437476	-0,531055	-0,343897

d) В таблице ниже представлены различия с плацебо по неделе и лечению.

<i>Момент времени анализа (N)</i>	<i>Более высокая доза (мг)</i>	<i>Более низкая доза (мг)</i>	<i>Отрегулированное среднее значение LS</i>	<i>Нижний 95% доверительный предел</i>	<i>Верхний 95% доверительный предел</i>	<i>p_значение</i>
4	2,5	0	-0,004358	-0,110211	0,101495	0,9999
4	5,0	0	0,045431	-0,063853	0,154714	0,7006
4	10,0	0	-0,060577	-0,166020	0,044866	0,4281
4	15,0	0	-0,101720	-0,209363	0,005922	0,0702
12	2,5	0	0,004705	-0,153612	0,163022	1,0000
12	5,0	0	0,114863	-0,048585	0,278310	0,2522
12	10,0	0	-0,006415	-0,164119	0,151289	0,9999
12	15,0	0	-0,157732	-0,318726	0,003261	0,0568

5

Из этой таблицы видно, что суточная доза 15 мг вызывает почти статистически значимое различие с плацебо через 12 недель (p-значение 0,0568). Суточная доза 15 мг облегчает тяжесть VMS в недели 4 и 12 по сравнению с плацебо, тогда как суточная

доза 10 мг в данном документе снова, опять-таки, не отличается от плацебо, особенно через 12 недель.

с. Взвешенная оценка приливов за неделю

i. Абсолютное изменение (среднее изменение от исходного уровня) взвешенной
5 оценки за неделю

a) По неделям для каждой группы

Неделя	2,5 мг	5 мг	10 мг	15 мг	Плацебо
	Среднее значение	Среднее значение	Среднее значение	Среднее значение	Среднее значение
0	2,4151	1,8297	2,3773	2,219	2,0545
1	-40,805	-33,7092	-31,4591	-33,1745	-38,203
2	-58,6163	-49,1319	-54,0849	-67,6983	-64,1272
3	-74,8798	-56,9697	-73,5189	-85,1915	-70,45
4	-82,75	-64,8344	-87,2673	-98,8329	-77,936
5	-84,6062	-71,6181	-93,4648	-105,223	-83,073
6	-89,9842	-88,2337	-101,646	-110,268	-89,6742
7	-94,2468	-88,2989	-103,024	-115,263	-92,9248
8	-97,1084	-89,2039	-104,835	-115,656	-91,6603
9	-101,429	-90,923	-107,578	-118,578	-94,9918
10	-100,18	-91,4798	-109,514	-116,853	-99,4484
11	-97,6016	-95,8365	-109,532	-119,365	-102,771
12	-98,5424	-93,5117	-111,764	-121,777	-104,292

b) Ковариатное значение

В таблице ниже представлено сравнение по всем группам лечения.

49

<i>Момент времени анализа (N)</i>	<i>Ковариата</i>	<i>p_значение</i>
4	trt1	0,0128
4	Исходная точка	< 0,0001
12	trt1	0,0107
12	Исходная точка	< 0,0001

с) В таблице ниже представлены среднее изменение относительно исходного уровня по неделе и лечению.

<i>Момент времени анализа (N)</i>	<i>Запланированное лечение (мг)</i>	<i>Отрегулированное среднее значение LS</i>	<i>Нижний 95% доверительный предел</i>	<i>Верхний 95% доверительный предел</i>
4	0	-78,267781	-93,531339	-63,004223
4	2,5	-75,370737	-91,064629	-59,676845
4	5	-66,878234	-83,400001	-50,356467
4	10	-85,563378	-101,119727	-70,007030
4	15	-106,330686	-122,645517	-90,015855
12	0	-104,682568	-120,535991	-88,829145
12	2,5	-89,857250	-106,157637	-73,556864
12	5	-95,915504	-113,075759	-78,755249
12	10	-109,760136	-125,917663	-93,602609
12	15	-130,594733	-147,540056	-113,649411

5 d) В таблице ниже представлены различия с плацебо по неделе и лечению.

<i>Момент времени анализа (N)</i>	<i>Более высокая доза (мг)</i>	<i>Более низкая доза (мг)</i>	<i>Отрегулированное среднее значение LS</i>	<i>Нижний 95% доверительный предел</i>	<i>Верхний 95% доверительный предел</i>	<i>p_значение</i>
4	2,5	0	2,897044	-24,495634	30,289722	0,9970
4	5,0	0	11,389547	-16,739876	39,518971	0,7205
4	10,0	0	-7,295597	-34,556270	19,965075	0,9147
4	15,0	0	-28,062905	-55,994318	-0,131492	0,0485

<i>Момент времени анализа (N)</i>	<i>Более высокая доза (мг)</i>	<i>Более низкая доза (мг)</i>	<i>Отрегулированное среднее значение LS</i>	<i>Нижний 95% доверительный предел</i>	<i>Верхний 95% доверительный предел</i>	<i>p_значение</i>
12	2,5	0	14,825318	-13,625957	43,276593	0,5176
12	5,0	0	8,767064	-20,449428	37,983557	0,8780
12	10,0	0	-5,077568	-33,391737	23,236601	0,9785
12	15,0	0	-25,912165	-54,922995	3,098664	0,0951

ii. Относительное изменение (% от исходного уровня) взвешенной оценки за неделю

a) По неделям для каждой группы

Неделя	2,5 мг	5 мг	10 мг	15 мг	Плацебо
	Среднее значение	Среднее значение	Среднее значение	Среднее значение	Среднее значение
0	0%	0%	0%	0%	0%
1	-22%	-22%	-20%	-19%	-24%
2	-32%	-32%	-35%	-43%	-40%
3	-43%	-37%	-47%	-56%	-43%
4	-47%	-43%	-54%	-66%	-47%
5	-48%	-46%	-58%	-70%	-51%
6	-51%	-56%	-64%	-74%	-55%
7	-53%	-56%	-64%	-78%	-57%
8	-55%	-56%	-66%	-78%	-57%
9	-57%	-58%	-67%	-80%	-58%
10	-57%	-59%	-68%	-79%	-62%
11	-56%	-61%	-69%	-80%	-64%
12	-57%	-60%	-70%	-82%	-65%

5

b) Ковариатное значение

В таблице ниже представлено сравнение по всем группам лечения.

51

<i>Момент времени анализа (N)</i>	<i>Ковариата</i>	<i>p_значение</i>
4	trt1	0,0108
4	Исходная точка	0,4181
12	trt1	0,0024
12	Исходная точка	0,0593

с) В таблице ниже представлено среднее относительное изменение относительно исходного уровня по неделе и лечению.

<i>Момент времени анализа (N)</i>	<i>Запланированное лечение (мг)</i>	<i>Отрегулированное среднее значение LS</i>	<i>Нижний 95% доверительный предел</i>	<i>Верхний 95% доверительный предел</i>
4	0	-0,474107	-0,562044	-0,386170
4	2,5	-0,473966	-0,564382	-0,383549
4	5	-0,426177	-0,521362	-0,330991
4	10	-0,541886	-0,631510	-0,452262
4	15	-0,650317	-0,744310	-0,556323
12	0	-0,644566	-0,728624	-0,560509
12	2,5	-0,579457	-0,665884	-0,493029
12	5	-0,599251	-0,690237	-0,508264
12	10	-0,699351	-0,785021	-0,613681
12	15	-0,812214	-0,902061	-0,722368

5 d) В таблице ниже представлены различия с плацебо по неделе и лечению.

<i>Момент времени анализа (N)</i>	<i>Более высокая доза (мг)</i>	<i>Более низкая доза (мг)</i>	<i>Отрегулированное среднее значение LS</i>	<i>Нижний 95% доверительный предел</i>	<i>Верхний 95% доверительный предел</i>	<i>p_значение</i>
4	2,5	0	-0,473966	-0,564382	-0,383549	1,0000
4	5,0	0	-0,426177	-0,521362	-0,330991	0,8833
4	10,0	0	-0,541886	-0,631510	-0,452262	0,6745
4	15,0	0	-0,650317	-0,744310	-0,556323	0,0267

12	2,5	0	-0,579457	-0,665884	-0,493029	0,6744
12	5,0	0	-0,599251	-0,690237	-0,508264	0,8871
12	10,0	0	-0,699351	-0,785021	-0,613681	0,7861
12	15,0	0	-0,812214	-0,902061	-0,722368	0,0276

Из этой таблицы видно, что суточная доза 15 мг вызывает статистически значимое различие с плацебо через 4 недели (р-значение 0,0267) и через 12 недель (р-значение 0,0276).

- 5 Особенно неожиданно наблюдать низкие р-значения, полученные для дозы 15 мг, по сравнению с повышенными р-значениями, полученными для дозы 10 мг.

В. Вазомоторные параметры для групп 10 мг и 15 мг по сравнению с плацебо и неэффективными дозами (2,5 мг и 5 мг), сгруппированные вместе

- 10 На основании результатов, полученных в разделе А выше, стало очевидно, что две самые низкие протестированные дозы (2,5 мг в сутки и 5 мг в сутки) не продемонстрировали эффективность. Таким образом, был подготовлен дальнейший анализ результатов, в котором данные для этих двух доз были сгруппированы с дозой плацебо и по сравнению с дозами 10 мг и 15 мг.

- 15 1. Относительное изменение (% от исходного уровня) частоты VMS за неделю, от умеренных до тяжелых

а) По неделям для каждой группы

Неделя	10 мг		15 мг		Плацебо с 2,5 и 5 мг	
	Среднее значение	SD	Среднее значение	SD	Среднее значение	SD
0	0%	0%	0%	0%	0%	0%
1	-21%	29%	-22%	33%	-24%	25%
2	-37%	37%	-46%	34%	-35%	31%
3	-48%	39%	-57%	34%	-42%	32%
4	-55%	35%	-67%	30%	-47%	33%
5	-60%	33%	-72%	28%	-50%	33%
6	-65%	33%	-76%	26%	-56%	32%

53

7	-66%	34%	-79%	25%	-58%	32%
8	-68%	35%	-79%	26%	-58%	34%
9	-69%	36%	-81%	24%	-60%	33%
10	-70%	35%	-80%	27%	-61%	33%
11	-70%	34%	-82%	25%	-63%	34%
12	-72%	33%	-84%	23%	-63%	33%

b) Ковариантное значение

<i>Момент времени анализа (N)</i>	<i>Ковариата</i>	<i>p_значение</i>
4	trt1	0,0039
4	Исходная точка	0,3935
4	SITEPOOL	0,3308
12	trt1	0,0017
12	Исходная точка	0,1244
12	SITEPOOL	0,0957

c) Попарные сравнения с плацебо (включая неэффективные дозы 2,5 мг и 5 мг)

<i>Момент времени анализа (N)</i>	<i>Запланированное лечение (мг)</i>	<i>Отрегулированное среднее значение LS</i>	<i>Нижний 95% доверительный предел</i>	<i>Верхний 95% доверительный предел</i>
4	0	-0,46779276	-0,521579	-0,414007
4	10	-0,54424142	-0,634204	-0,454279
4	15	-0,64752092	-0,741851	-0,553191
12	0	-0,61799510	-0,669162	-0,566828
12	10	-0,70075417	-0,786337	-0,615172
12	15	-0,80058459	-0,890322	-0,710847

5

d) Отличия от плацебо (включая неэффективные дозы 2,5 мг и 5 мг)

Момент времени анализа (N)	Более высокая доза (мг)	Более низкая доза (мг)	Отрегулированное среднее значение LS	Нижний 95% доверительный предел	Верхний 95% доверительный предел	p_значение
4	10,0	0	-0,076449	-0,193421	0,040523	0,26148
4	15,0	0	-0,179728	-0,301777	-0,057679	0,00218
12	10,0	0	-0,082759	-0,194036	0,028518	0,17979
12	15,0	0	-0,182589	-0,298696	-0,066483	0,00099

Как уже упоминалось выше в разделе A), особенно поразительно наблюдать низкие р-значения, полученные для суточной дозы 15 мг, по сравнению с повышенными р-значениями, полученными для суточной дозы 10 мг, что демонстрирует уникальное 5 ослабление, полученное с суточной дозой 15 мг.

2. Относительное изменение (% от исходного уровня) взвешенной оценки приливов за неделю

а) По неделям для каждой группы

Неделя	10 мг		15 мг		Плацебо с 2,5 и 5 мг	
	Среднее значение	SD	Среднее значение	SD	Среднее значение	SD
0	0%	0%	0%	0%	0%	0%
1	-20%	28%	-22%	32%	-24%	25%
2	-34%	36%	-45%	32%	-36%	30%
3	-46%	39%	-56%	32%	-42%	31%
4	-53%	34%	-66%	29%	-46%	32%
5	-57%	32%	-70%	27%	-49%	33%
6	-62%	32%	-72%	26%	-54%	32%
7	-64%	32%	-75%	25%	-55%	31%
8	-66%	34%	-76%	26%	-56%	32%
9	-66%	34%	-78%	25%	-57%	31%
10	-68%	34%	-77%	27%	-59%	32%
11	-68%	33%	-79%	26%	-60%	33%
12	-69%	32%	-81%	24%	-60%	32%

b) Ковариантное значение

<i>Момент времени анализа (N)</i>	<i>Ковариата</i>	<i>p_значение</i>
4	trt1	0,0037
4	Исходная точка	0,5294
4	SITEPOOL	0,3783
12	trt1	0,0015
12	Исходная точка	0,0770
12	SITEPOOL	0,0487

c) Попарные сравнения с плацебо (включая неэффективные дозы 2,5 мг и 5 мг)

<i>Момент времени анализа (N)</i>	<i>Запланированное лечение (мг)</i>	<i>Отрегулированное среднее значение LS</i>	<i>Нижний 95% доверительный предел</i>	<i>Верхний 95% доверительный предел</i>
4	0	-0,45362100	-0,506219	-0,401023
4	10	-0,51368261	-0,601866	-0,425499
4	15	-0,63242707	-0,724866	-0,539989
12	0	-0,59132448	-0,640861	-0,541788
12	10	-0,67757463	-0,760625	-0,594524
12	15	-0,76832743	-0,855386	-0,681269

5 d) Отличия от плацебо (включая неэффективные дозы 2,5 мг и 5 мг)

<i>Момент времени анализа (N)</i>	<i>Более высокая доза (мг)</i>	<i>Более низкая доза (мг)</i>	<i>Отрегулированное среднее значение LS</i>	<i>Нижний 95% доверительный предел</i>	<i>Верхний 95% доверительный предел</i>	<i>p_значение</i>
4	10,0	0	-0,060062	-0,174760	0,054636	0,41666
4	15,0	0	-0,178806	-0,298114	-0,059498	0,00178
12	10,0	0	-0,086250	-0,194272	0,021772	0,14044
12	15,0	0	-0,177003	-0,289367	-0,064639	0,00097

Как уже упоминалось выше в разделе А), из этой таблицы видно, что суточная доза 15 мг вызывает статистически значимое различие с плацебо через 4 недели (р-значение 0,00178) и через 12 недель (р-значение 0,00097).

Кроме того, особенно неожиданно было наблюдать низкие р-значения, полученные для дозы 15 мг, по сравнению с повышенными р-значениями, полученными для дозы 10 мг.

С. Шкала оценки менопаузы

Шкала оценки менопаузы (MRS) представляет собой шкалу качества жизни, связанную со здоровьем, дающую возможность измерить тяжесть жалоб, связанных с возрастом/менопаузой, путем оценки профиля симптомов (Heinemann et al., 2003, «*International versions of the Menopause Rating Scale (MRS)*» Health Qual Life Outcomes 1: 28; Heinemann et al., 2004, «*The Menopause Rating Scale (MRS) scale: A methodological review*». Health Qual Life Outcomes 2: 45; Heinemann et al., 2004, «*The Menopause Rating Scale (MRS) as outcome measure for hormone treatment? A validation study*». Health Qual Life Outcomes 2:67).

Оценка повышалась по пунктам с повышением тяжести субъективно воспринимаемых жалоб по каждому из 11 пунктов (тяжесть выражалась от 0 до 4 баллов по каждому пункту). Отметив эти 5 возможных ячеек «тяжести» для каждого из пунктов анкеты, респондент выражал свое личное восприятие. Общий балл MRS варьировал от 0 (бессимптомно) до 44 (высшая степень жалоб). Минимальные/максимальные баллы варьировали по трем параметрам, в зависимости от количества жалоб, отнесенных к соответствующему параметру симптомов (Heinemann et al., 2003, Health Qual Life Outcomes 1: 28):

1. физиологические симптомы: от 0 до 16 баллов (4 симптома – депрессия, раздражительность, тревога, истощение);
2. сомато-вегетативные симптомы: от 0 до 16 баллов (4 симптома – потливость/прилив, жалобы на работу сердца, нарушения сна, жалобы на боли в суставах и мышцах);
3. урогенитальные симптомы: от 0 до 12 баллов (3 симптома – сексуальные проблемы, жалобы на мочеиспускание, сухость влагалища).

Общий балл MRS

Неделя	2,5 мг		5 мг		10 мг		15 мг		Плацебо	
	Среднее значение	SD	Среднее значение	SD	Среднее значение	SD	Среднее значение	SD	Среднее значение	SD
Исходный уровень	16,5	7,2	16,5	7,3	17,6	7,6	16,4	8,1	18,2	8,9
Неделя 4	10,3	5,6	10,5	6,7	11,7	6,8	8,7	6,2	12,8	8,0
Неделя 12	9,5	6,7	11,0	7,7	9,7	6,9	8,1	5,8	11,4	7,8

Шкала оценки менопаузы (MRS) указывает на общее улучшение качества жизни, с наиболее сильным эффектом для дозы 15 мг. При этой дозе статистически значимый эффект наблюдался по сравнению с плацебо на 4 неделе с p -значением 0,0113 и почти статистически значимый эффект наблюдался в неделю 12 с p -значением 0,0694.

D. Симптомы со стороны мочеполовой системы (GSM)

Были зарегистрированы изменения следующих симптомов GSM по сравнению с исходным уровнем до недели 12 (самооценка VVA).

- 10 а) Сухость влагалища (ощущение сухости или жжения во влагалище; отсутствует = 0, слабовыраженная = 1, умеренная = 2 или сильная = 3):

Доза E4 (мг)	Исходный уровень (среднее значение \pm SD)	Неделя 12 (среднее значение \pm SD)	p -значение по сравнению с плацебо
2,5	1 \pm 0,90	0,5 \pm 0,77	0,3345
5	1,3 \pm 0,94	0,7 \pm 0,86	0,1202
10	1 \pm 0,93	0,5 \pm 0,75	0,0798
15	1,1 \pm 1,04	0,5 \pm 0,68	0,0291*
Плацебо	1,3 \pm 1,10	0,9 \pm 1,02	

* $p < 0,05$ по сравнению с плацебо в неделю 12.

- 15 б) Раздражение/зуд влагалища и/или вульвы (ощущение ненормального раздражения или чувствительного состояния во влагалище; отсутствует = 0, слабовыраженное = 1, умеренное = 2 или тяжелое = 3):

Доза E4 (мг)	Исходный уровень (среднее значение \pm SD)	Неделя 12 (среднее значение \pm SD)	<i>p</i> -значение по сравнению с плацебо
2,5	0,7 \pm 0,96	0,3 \pm 0,60	0,1717
5	0,6 \pm 0,90	0,4 \pm 0,65	0,9618
10	0,7 \pm 0,87	0,3 \pm 0,64	0,2487
15	0,5 \pm 0,85	0,4 \pm 0,70	0,931
Плацебо	0,8 \pm 0,92	0,5 \pm 0,77	

с) Дизурия (ощущение боли или затрудненное мочеиспускание; отсутствует = 0, слабовыраженная = 1, умеренная = 2 или сильная = 3):

Доза E4 (мг)	Исходный уровень (среднее значение \pm SD)	Неделя 12 (среднее значение \pm SD)	<i>p</i> -значение по сравнению с плацебо
2,5	0,2 \pm 0,56	0 \pm 0,19	0,2942
5	0,2 \pm 0,56	0 \pm 0,20	0,3488
10	0,2 \pm 0,58	0,1 \pm 0,23	0,3386
15	0,3 \pm 0,58	0,3 \pm 0,61	0,643
Плацебо	0,2 \pm 0,60	0,3 \pm 0,55	

5 d) Боль во влагалище, связанная с сексуальной активностью (ощущение боли при половом акте отсутствует = 0, слабовыраженная = 1, умеренная = 2 или сильная = 3):

Доза E4 (мг)	Исходный уровень (среднее значение \pm SD)	Неделя 12 (среднее значение \pm SD)	<i>p</i> -значение по сравнению с плацебо
2,5	0,6 \pm 0,77	0,3 \pm 0,73	0,0763
5	1 \pm 1,07	0,5 \pm 0,78	0,0246*
10	0,6 \pm 0,77	0,2 \pm 0,36	0,0004**
15	0,7 \pm 0,90	0,3 \pm 0,54	0,0006**
Плацебо	1 \pm 1,14	0,7 \pm 1,01	

* $p < 0,05$ по сравнению с плацебо в неделю 12; ** $p < 0,001$ по сравнению с плацебо в неделю 12.

10 e) Вагинальное кровотечение, связанное с сексуальной активностью (кровопотеря при половом акте; присутствует = 1 по сравнению с отсутствием = 0):

Доза E4 (мг)	Исходный уровень		Неделя 12		p-значение по сравнению с плацебо
	Присутствие (%)	Отсутствие (%)	Присутствие (%)	Отсутствие (%)	
2,5	0	100	0	100	0,9958
5	6,4	91,5 [#]	0	100	0,903
10	0	100	0	100	0,9955
15	0	97,9 [#]	4,2	95,8	0,9308
Плацебо	3,6	92,7 [#]	3,6	96,4	

[#] У некоторых пациентов сексуальная активность отсутствовала

Развитие симптомов VVA указывает на общее улучшение, при этом наиболее сильный эффект проявлялся при суточной дозе 15 мг. В отношении вагинальной боли, связанной с сексуальной активностью, значимые различия с плацебо наблюдались при дозах 5, 10 и 15 мг в сутки с p-значениями 0,0246, 0,0004 и 0,0006, соответственно. Тем не менее, сухость влагалища, которая обычно считается наиболее неприятным симптомом, значительно уменьшалась только при приеме 15 мг суточной дозы со p-значением 0,0291.

Е. Измерения, связанные с побочными эффектами лечения

10 1. Количество пациентов, которым проводили биопсию

Группа лечения	Плацебо	2,5 мг	5 мг	10 мг	15 мг
Число пациентов, которым проводили биопсию	4	4	5	11	9

2. Нежелательные явления (АЕ)

Группа лечения	Плацебо	2,5 мг	5 мг	10 мг	15 мг
Количество АЕ, проявившихся за время лечения (TEAE)	71	61	63	95	82
Процент пациентов с тяжелыми TEAE	9,1	7,7	10,6	7,4	6,1

Процент пациентов с ТЕАЕ, которые привели к прекращению исследования	3,6	1,9	6,4	5,6	4,1
--	-----	-----	-----	-----	-----

Из приведенной выше таблицы видно, что пациенты в группе 15 мг имели меньше ТЕАЕ, чем пациенты в группе 10 мг. В группе 10 мг пациентов, у которых имелись АЕ, в среднем было 3,2 АЕ на пациента. Для сравнения, в группе 15 мг пациентов, у которых имелись АЕ, в среднем было 2,6 АЕ. В целом, эти данные показывают, что суточная доза 15 мг обеспечивала значительное ослабление VMS без возникновения дополнительных побочных эффектов у пациентов. Кроме того, требовалось меньше биопсий в группе 15 мг в сутки, чем в группе 10 мг в сутки.

Это подтверждалось следующим статистическим анализом. С использованием модели регрессии Пуассона со случайным эффектом для пациента и группы лечения в качестве ковариаты для моделирования подсчета ТЕАЕ в различных группах лечения, можно показать, что статистическая разница между группами лечения отсутствует (p -значение 0,099). Во-вторых, применяли критерий хи-квадрат для оценки того, была ли схожей распространенность пациентов, сообщающих о ТЕАЕ, в каждой группе лечения. Статистической разницы между группами лечения не было обнаружено (p -значение 0,575).

3. Пациенты, покидающие исследование

Группа лечения	Плацебо	2,5 мг	5 мг	10 мг	15 мг
Число пациентов, покидающих исследование	14	9	11	15	8

Формула изобретения

1. Композиция для применения в облегчении симптомов, связанных с менопаузой, где указанная композиция содержит эстетрольный компонент, и где указанная композиция вводится в суточном количестве, эквивалентном приблизительно 15 мг эстетрола.
5
2. Композиция для применения по п. 1, где дополнительно применяется вторая композиция, содержащая прогестогенный компонент.
3. Композиция для применения по п. 2, где указанный прогестогенный компонент выбран из дроспиренона, прогестерона и дидрогестерона.
- 10 4. Композиция для применения по п. 2, где прогестерон вводится в суточной дозе от 50 мг до 200 мг.
5. Композиция для применения по п. 1, где дополнительно применяется вторая композиция, содержащая базедоксифен.
- 15 6. Композиция для применения по любому из пп. 2-5, где указанная вторая композиция, содержащая прогестогенный компонент или базедоксифен, является аналогичной композиции, содержащей эстетрольный компонент.
7. Композиция для применения по любому из пп. 1-6, где эстетрольный компонент представляет собой эстетрол, предпочтительно эстетрола моногидрат.
8. Композиция для применения по любому из предыдущих пунктов, где
20 композиция составлена в виде единицы дозирования для перорального введения.
9. Композиция для применения по п. 8, где единица дозирования для перорального введения составлена так, чтобы соответствовать единице дозирования с суточной дозой.
- 25 10. Упаковочная единица, содержащая по меньшей мере 21, предпочтительно по меньшей мере 28 контейнеров для хранения отдельно упакованных и отдельно извлекаемых твердых лекарственных форм для перорального введения с суточными дозами, где каждый контейнер содержит по меньшей мере одну твердую

лекарственную форму для перорального введения с суточной дозой, содержащую приблизительно 15 мг эстетрола.

11. Упаковочная единица по п. 10, где упаковочная единица дополнительно содержит по меньшей мере 10, предпочтительно 12, более предпочтительно 14 дополнительных контейнеров для хранения отдельно упакованных и отдельно извлекаемых, предпочтительно твердых лекарственных форм для перорального введения, где каждый дополнительный контейнер содержит по меньшей мере одну, предпочтительно твердую лекарственную форму для перорального введения с суточной дозой, содержащую прогестогенный компонент.
12. Упаковочная единица по п. 11, где указанный прогестогенный компонент выбран из дроспиренона, прогестерона и дидрогестерона.
13. Упаковочная единица по п. 12, где указанный прогестогенный компонент представляет собой прогестерон, и где каждый указанный дополнительный контейнер содержит по меньшей мере одну лекарственную форму для перорального введения с суточной дозой, содержащую приблизительно 200 мг прогестерона.
14. Упаковочная единица по п. 10, где упаковочная единица дополнительно содержит такое же количество дополнительных контейнеров для хранения отдельно упакованных и отдельно извлекаемых, предпочтительно твердых лекарственных форм для перорального введения с суточными дозами, где каждый дополнительный контейнер содержит по меньшей мере одну, предпочтительно твердую лекарственную форму для перорального введения с суточной дозой, содержащую прогестогенный компонент, где предпочтительно указанный прогестогенный компонент выбран из дроспиренона, прогестерона и дидрогестерона, где еще более предпочтительно указанный прогестогенный компонент представляет собой прогестерон, и где указанный дополнительный контейнер содержит по меньшей мере одну лекарственную форму для перорального введения с суточной дозой, содержащую приблизительно 100 мг прогестерона.
15. Упаковочная единица по п. 10, где каждая указанная твердая лекарственная форма для перорального введения с суточной дозой дополнительно содержит прогестогенный компонент.