

INFORME DE EVALUACIÓN

COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS MEDICAMENTOS

Principio activo:	DIU-LEVONORGESTREL
Nombre Comercial y presentación:	MIRENA® (Schering España) Precio aproximado Osakidetza: 105,48€ (17.550 ptas). Sistema Intrauterino de Liberación de levonorgestrel (DIU-LNG) de 52 mg con una tasa inicial de liberación de 20mcg/24h.
Condiciones de dispensación:	Producto de Diagnóstico Hospitalario financiado por Osakidetza, a través de los Servicios Farmacéuticos autorizados.
Fecha evaluación:	Enero 2002
Fecha de comercialización:	Enero 2001

INDICACIONES APROBADAS (1):

Anticoncepción.
Menorragia idiopática.

MECANISMO DE ACCIÓN (1):

La acción anticonceptiva y terapéutica del DIU-LNG se debe principalmente a los efectos locales del levonorgestrel en la cavidad uterina:

- inhibición de la proliferación endometrial.
- espesamiento del moco cervical.
- inhibición de la motilidad y funcionalidad espermática.
- inhibición de la ovulación, en algunas mujeres.
- provocación de una leve reacción de cuerpo extraño.

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA(1).

Consiste en una estructura de polietileno en forma de T (longitud, 32mm), alrededor de cuyo brazo vertical se dispone un cilindro que contiene una mezcla de polidimetilsiloxano y levonorgestrel. El cilindro está cubierto por una membrana de polidimetilsiloxano que regula la liberación de levonorgestrel. El contenido total de levonorgestrel es de 52 mg.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN (1,2)

Vía intrauterina. El sistema es eficaz durante 5 años.

La tasa de disolución in vivo es de 20mcg de levonorgestrel/24 horas inicialmente, reduciéndose a aproximadamente 11mcg/24 horas tras cinco años. La tasa media de disolución de levonorgestrel es de aproximadamente 14mcg/24 horas hasta los cinco años.

EFICACIA CLÍNICA (1-15) (Ver tabla):

- **ANTICONCEPCIÓN (3-8):** La eficacia del DIU-LNG como anticonceptivo es similar o algo superior a la observada con otros DIU y sistemas anticonceptivos

Tabla 1. EFICACIA DE LOS DISTINTOS SISTEMAS ANTICONCEPTIVOS(1,2,5,15)

SISTEMA ANTICONCEPTIVO	TASA DE EMBARAZOS/100 MUJERES-AÑO
Medroxiprogesterona inyectable	<0,5
Levonorgestrel implante	0,2-1,1
Levonorgestrel DIU (MIRENA)	0,02-0,16
DIU Cobre	0,18-4
Anticonceptivo oral combinado	0,2-3
Anticonceptivo oral (sólo progestágeno)	0,3-5
Preservativo	2-15

En los ensayos clínicos, el DIU-LNG ha mostrado ser algo más eficaz en la prevención de embarazos que los DIU de cobre < 250 mm² y una eficacia similar a la de los DIU de cobre >250 mm². Por el contrario, con el DIU-LNG se observa una mayor incidencia de amenorrea que con los DIU de cobre. La tasa de embarazos ectópicos (0,05 por 100 mujeres-año) es más baja que el 1,2-1,6 que se estima para mujeres no usuarias de ningún método anticonceptivo.

El DIU-LNG puede ser una alternativa anticonceptiva especialmente beneficiosa para mujeres no nulíparas con menstruaciones abundantes y prolongadas, y en las que la posible amenorrea no suponga un rechazo al DIU-LNG.

- MENORRAGIA IDIOPÁTICA (9-14):

La menorragia es la pérdida menstrual de 80 ml como mínimo por mes. En el Reino Unido, el 5% de las mujeres en edad fértil consulta a su médico anualmente por este síntoma (16). Antes de los 55 años, a 1 de cada 5 mujeres se le ha practicado una histerectomía, a menudo para tratar una menorragia(17).

El tratamiento de la menorragia idiopática es farmacológico o quirúrgico. En principio se inicia el tratamiento farmacológico con ácido tranexámico que reduce el volumen de las pérdidas menstruales en un 50% y AINE que lo reducen en un 33% aproximadamente. Tradicionalmente se han utilizado progestágenos administrados en la fase lútea del ciclo menstrual como tratamiento de la menorragia; sin embargo no es un tratamiento efectivo(16).

En un ensayo clínico aleatorizado comparativo del DIU-LNG, frente a tratamiento farmacológico convencional, en mujeres candidatas a histerectomía, se observó, que a los 6 meses, el 64,3% de las mujeres con el DIU-LNG y el 14,3% de las del grupo control, cancelaron la histerectomía. Al finalizar el ensayo, el 48% de las mujeres en tratamiento con el DIU-LNG continuaban con él, con una duración media de 3 años. La calidad de vida mejoró significativamente en las pacientes en tratamiento con el DIU-LNG con respecto al grupo control(11). En otro ensayo clínico aleatorizado abierto comparativo del DIU-LNG frente a histerectomía de un año de duración, en el que participaron 236 mujeres con menorragia candidatas a histerectomía, ambos tratamientos fueron igualmente eficaces en cuanto a mejora del estado de salud, calidad de vida (excepto dolor). En este estudio, el coste del DIU-LNG es aproximadamente 1/3 del coste de la histerectomía, teniendo en cuenta costes directos e indirectos. Son necesarios ensayos comparativos a más largo plazo para establecer su papel en el tratamiento de la menorragia(13).

DIU-LNG no es el método anticonceptivo de elección para mujeres nulíparas.

El DIU-LNG debe ser considerado como tratamiento de la menorragia antes de decidir una histerectomía (será especialmente beneficioso para aquellas mujeres que quieran seguir siendo fértiles). No hay estudios a largo plazo que permitan conocer si el DIU-LNG evita o solamente retrasa la intervención quirúrgica, o si esto lo hace en mayor o menor extensión que otros tratamientos farmacológicos.

SEGURIDAD (1):

- **Reacciones adversas:** son más frecuentes durante los primeros meses tras la inserción del DIU-LNG desapareciendo con el empleo prolongado.

La más frecuente es la modificación de los patrones de la hemorragia menstrual. Los cambios pueden incluir oligo/amenorrea (20%), manchado (spotting), acortamiento o alargamiento de los periodos menstruales, sangrado irregular, flujo abundante, y dismenorrea

Otras reacciones comunicadas en orden de frecuencia de aparición: cefalea; dolor abdominal inferior; dolor de espalda; alteraciones de la piel; flujo vaginal; mastalgia y otras alteraciones benignas de la mama; vaginitis; depresión; náuseas; edema.

- **Contraindicaciones.**

Embarazo o sospecha del mismo; enfermedad inflamatoria pélvica actual o recurrente; infección del tracto genital inferior; endometritis postparto; aborto séptico en los últimos tres meses; cervicitis; displasia cervical; tumor maligno uterino o cervical; hemorragias uterinas anormales no diagnosticadas; anomalías uterinas congénitas o adquiridas, incluyendo miomas si estos deforman la cavidad uterina; situaciones en las que exista una susceptibilidad aumentada a las infecciones; enfermedad hepática aguda o tumor hepático; hipersensibilidad conocida a alguno de los componentes del producto (1).

- **Precauciones.**

No son necesarias pruebas repetidas de embarazo en caso de amenorrea.

- Interacciones.

El efecto de los anticonceptivos hormonales puede verse disminuido por fármacos que producen una inducción de enzimas hepáticas, incluyendo la primidona, barbitúricos, fenitoína, carbamazepina, rifampicina y oxcarbazepina; este efecto también se sospecha para la griseofulvina. No se ha estudiado la influencia de estos fármacos sobre la eficacia del DIU-LNG, pero no se cree que revista importancia debido a que los mecanismos de acción de este son principalmente locales(1).

COSTE TRATAMIENTO

DIU Cobre (P.V.L.)	15,03 € (2.500 ptas)
MIRENA® (P.V.L.)	105,48 € (17.550ptas)

CONCLUSIÓN

El DIU-LNG puede ser una alternativa anticonceptiva especialmente beneficiosa para mujeres no nulíparas con menstruaciones abundantes y prolongadas, y en las que la posible amenorrea (incertidumbre de si estaré o no embarazada) no suponga un rechazo al DIU-LNG.

El DIU-LNG debe ser considerado como tratamiento de la menorragia antes de decidir una histerectomía (será especialmente beneficioso para aquellas mujeres que quieran seguir siendo fértiles.). No hay estudios a largo plazo que permitan conocer si el DIU-LNG evita o solamente retrasa la intervención quirúrgica, o si esto lo hace en mayor o menor extensión que otros tratamientos farmacológicos.

CALIFICACIÓN: – Aporta en situaciones concretas * *

BIBLIOGRAFÍA:

- 1.- Ficha Técnica MIRENA® laboratorio Schering España
- 2.- Stérilet au Lévonorgestrel. Rev Presc 1999;19(196): 405-8.
3. Anderson K, Odland V, Rybo G. Levonorgestrel-releasing and copper-releasing (Nova T) IUDs during five years of use: a randomized comparative trial. Contraception 1994;49:56-71.
4. Rönngard M, Odland V. Health effects of long-term use of the intrauterine levonorgestrel-releasing system. A follow-up study over 12 years of continuous use. Acta Obstet Gynecol Scand 1999;78:716-21.
5. Sivin I, Stern J, and International Committee for Contraception Research. Fertility and Sterility 1994;61:70-7.
6. French RS, Cowan FM, Mansour D, Higgins JPT, Robinson A, Procter T et al. Levonorgestrel-releasing (20mcg/day) intrauterine systems (MIRENA) compared with other methods of reversible contraceptives. Br J Obstet Gynaecol 2000;107:1218-25.
7. Nilsson CG, Allonen H, Díaz J, Luukkainen T. Two years experience with two levonorgestrel-releasing intrauterine devices and one copper-releasing intrauterine device: a randomized comparative performance study. Fertility and Sterility 1983;39:187-92.
8. Luukkainen T, Allonen H, Haukkamaa M, Lähteenmäki P, Nilsson CG, Toivonen J. Five years experience with levonorgestrel-releasing IUDs. Contraception 1986;33:139-48.
9. Irvine GA, Campbell-Brown MB, Lumsden MA, Heikkilä A, Walker JJ, Cameron IT. Randomised comparative trial of the levonorgestrel intrauterine system and norethisterone for treatment of idiopathic menorrhagia. Br J Obstet Gynaecol 1998;105:592-8.
10. Römer T. Prospective comparison study of levonorgestrel IUD versus Roller-Ball endometrial ablation in the management of refractory recurrent hypermenorrea. Eur J Obstet Gynecol Repr Biol 2000;90:27-9.
11. Lähteenmäki P, Haukkamaa M, Puolakka U, Sainio S, Suvisaari J, Nilsson CG. Open randomised study of use of levonorgestrel releasing intrauterine system as alternative to hysterectomy . BMJ 1998;316:1122-6.
12. Crosignani PG, Vercellini P, Mosconi P, Oldani S, Cortesi I, De Giorgi O. Levonorgestrel-releasing intrauterine device versus hysteroscopic endometrial resection in the treatment of dysfunctional uterine bleeding. Obstetrics and Gynecology 1997;90:257-63.
13. Hurskainen R, Teperi J, Rissanen P, Aalto AM, Grenman S, Kivelä A et al. Quality of life and cost-effectiveness of levonorgestrel-releasing intrauterine system versus hysterectomy for treatment of menorrhagia: a randomised trial. Lancet 2001;357:273-7.
14. Stewart A, Cummins C, Gold L, Jordan R, Phillips W. The effectiveness of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in menorrhagia: a systematic review. Br J Obstet Gynaecol 2001;108:74-86.
15. Long-acting progestogen only contraception. DTB 1996;34:93-96.
16. Prentice A: Medical Management of menorrhagia. BMJ 1999;319:1343-5.
17. Which Operation for Menorrhagia? DTB 2000;38:77-80.
18. A progestin -releasing intrauterine device for long-term contraception. Med Lett Drugs Ther 2001; 43: 7-8.

Tabla 2. ANTICONCEPCIÓN.

AUTOR	DISEÑO	TRATAMIENTO	RESULTADOS
(3) Anderson K et al. Contraception 1994;49:56-71.	Ensayo multicéntrico aleatorizado abierto. Jadad: 2 ptos	Las mujeres que participaron en el estudio tenían que tener al menos un embarazo previo (edad 18-38 años). - 1.821 mujeres con DIU-LNG - 937 mujeres con un DIU de cobre (NOVA T; <250 mm ²) Duración: 5 años.	-SEGUIMIENTO: <u>Pacientes perdidas</u> : 14% DIU cobre y 6,3% DIU-LNG. - <u>Completaron el estudio</u> : 44,5% DIU cobre y 46,9% DIU-LNG. - <u>Tasa de embarazo acumulativa</u> : 5,9% (35 embarazos) para DIU cobre y 0,5% (5 embarazos) (p<0,001) para DIU-LNG. 7 embarazos ectópicos con DIU cobre y 1 con DIU-LNG - <u>Expulsión (del DIU)</u> : 6,7% y 5,8% respectivamente. - <u>Sangrado</u> : Tasa acumulativa de retirada del DIU por sangrado: 20,7% para DIU cobre y 13,7%(p<0,01) para DIU-LNG. <u>Amenorrea</u> : Durante el el primer año de tratamiento, el 2,7% de las pacientes con DIU de cobre y el 16,8% de las del DIU-LNG. Tasa acumulativa de retirada del DIU 4,3% para el DIU-LNG y 0 para DIU cobre (p<0,001). - <u>Enfermedad inflamatoria pélvica(EIP)</u> : retirada del DIU debido a EIP, 2,2% con DIU de cobre y 0,8% con DIU-LNG (p<0,05).
(4) Rönngard M et al. Acta Obstet Gynecol Scand 1999;78:716-21.	Estudio de seguimiento del ensayo anterior	- 82 mujeres continuaron con DIU-LNG. - Duración: 12-13 años.	- No se observaron embarazos. - Ocurrió un caso de expulsión parcial del DIU y otro de EIP. - 77% de las mujeres no tuvo ningún problema de salud en los 13 años de seguimiento. - Al final de ese periodo, el 60% había sufrido amenorrea
(5) Sivin I et al. Fertility and Sterility 1994;61:70-7.	Ensayo aleatorizado abierto. Escala Jadad: 2 ptos (el seguimiento de los pacientes viene explicado en Contraception 1990;42:361-79).	2246 mujeres fueron aleatorizadas a DIU-LNG (1125 mujeres) o DIU TCu 380 Ag (380 mm ²) (1.121 mujeres). Duración: 7 años.	- <u>Seguimiento</u> : 22,8% con DIU-LNG y 27,2% con el DIU cobre continuaron con el DIU durante los 7 años (p<0,001). - <u>Tasa de embarazo</u> : 1,1% con DIU-LNG y 1,4% con DIU cobre(0,16 y 0,18 por 100 mujeres-año). No se observaron embarazos ectópicos con DIU-LNG y 2 con el DIU cobre. - <u>Amenorrea</u> : 4,4/ 100 años para DIU-LNG y 0,1/100 años para DIU cobre. - <u>Sangrado (spotting)</u> : 0,4 y 0,2/100 años con DIU-LNG y Diu cobre respectivamente. - <u>EIP</u> : No hubo diferencias significativas.

AUTOR	DISEÑO	TRATAMIENTO	RESULTADOS
(6) French RS et al. Br J Obstet Gynaecol 2000;107:1218-25.	Meta-análisis	- 5 ensayos clínicos randomizados (4 de ellos comparativos DIU-LNG vs DIU; el ensayo restante comparativo frente a NORPLANT-2(implante subcutáneo)	- <u>Tasa de embarazo</u> : no hubo diferencias significativas entre el DIU-LNG y los DIU>250mm ² . Por el contrario, el DIU-LNG fue más eficaz que los DIU<250mm ² (OR=0,08;IC95% 0,04-0,18). - Las usuarias de DIU-LNG sufren más de amenorrea y es causa de "abandono". Los DIU >250 mm ² son tan eficaces como los DIU-LNG y mucho más baratos. - El DIU-LNG estaría indicado en usuarias de DIU con menstruaciones abundantes y dolorosas.
(7) Nilsson CG. Fertility and Sterility 1983;39:187-92.	Ensayo clínico aleatorizado abierto	164 mujeres con DIU levonorgestrel tipo A 163 mujeres con DIU levonorgestrel tipo B 157 mujeres con DIU Nova T(<250mm ²) Duración: 2 años	- <u>Tasa de embarazo acumulada para 2 años</u> : 0,6% DIU levonorgestrel-A, 0,0% DIU levonorgestrel B, 3,3% DIU nova T. - <u>Amenorrea</u> : 10,7% , 12,4% y 0,0% para DIU levonorgestrel A, B y DIU Nova T. - <u>Continuación del Tratamiento</u> : 66,6%, 60,7% y 71,9% para DIU levonorgestrel A, B y DIU Nova T.
(8) Luukainen T et al. Contraception 1986;33:139-48.	Ensayo clínico aleatorizado abierto	Evaluación del ensayo anterior a los 5 años pero únicamente de los pacientes de Finlandia 281 con DIU levonorgestrel tipos A y B 134 con DIU NovaT	- <u>Tasa acumulada de embarazo(5 años)</u> : 0,4% DIU levonorgestrel y 6,7% DIU nova T - <u>Amenorrea</u> : 13,6% DIU levonorgestrel y 0,0% DIU Nova T.

Tabla 3. MENORRAGIA IDIOPÁTICA.

AUTOR	DISEÑO	TRATAMIENTO	RESULTADOS
(9)Irvine GA et al. Br J Obstet Gynaecol 1998;105:592-8	Ensayo clínico randomizado abierto Jadad: 2 puntos	44 mujeres con menorragia idiopática - 22 fueron tratadas con MIRENA - 22 con noretisterona 5 mg/8h	Tras 3 ciclos de tratamiento, el 76% de las mujeres con DIU-LNG y el 22% de las que estaban en tratamiento con noretisterona, querían continuar con el tratamiento.
(10)Römer T. Eur J Obstet Gynecol Repr Biol 2000;90:27-9.	Estudio comparativo NO ALEATORIZADO	30 mujeres con hipermenorrea: -15 se les realiza una ablación transcervical Roller Ball. -15 se les inserta DIU-LNG.	A los 12-24 meses, se consiguió la reducción de sangrado en 14 de las mujeres sometidas a ablación transcervical y en 11 de las de DIU-LNG . La inserción de DIU-LNG puede ser una alternativa a la ablación en mujeres con hipermenorrea refractaria a tratamiento oral.
(11)Lähteenmäki et al. BMJ 1998;316:1122-6.	Ensayo clínico multicéntrico aleatorizado abierto Jadad: 3 puntos	56 mujeres (33-49 años) con sangrados uterinos excesivos en lista de espera para histerectomía. fueron aleatorizadas para recibir el tratamiento médico habitual(28) o insertarles un DIU-LNG (28)	A los 6 meses, el 64,3% de las mujeres con el DIU-LNG y el 14,3% de las del grupo control, cancelaron la histerectomía. Al finalizar el ensayo, el 48% de las mujeres en tratamiento con el DIU-LNG continuaban con él, con una duración media de 3 años. La calidad de vida mejoró significativamente en las pacientes en tratamiento con el DIU-LNG con respecto al grupo control. El DIU-LNG debe ser considerado como tratamiento de la menorragia antes de decidir una histerectomía (será especialmente beneficioso para aquellas mujeres que quieran seguir siendo fértiles.)
(12) Crosignani PG et al. Obstetrics and Gynecology 1997;90:257-63.	Ensayo clínico aleatorizado abierto Jadad: 3 puntos	70 mujeres premenopáusicas (edad ≥ 38 años) con sangrado uterino disfuncional y a las que se iba a someter a histerectomía, fueron aleatorizadas y a 35 se les insertó un DIU-LNG y a 35 se les practicó una resección endometrial. Seguimiento: 12 meses	- <u>Menorragia recurrente</u> : 4 mujeres con el DIU-LNG y 3 mujeres con resección endometrial. - <u>Amenorrea e Hipomenorrea</u> : 65% de los pacientes con el DIU-LNG y 71% de las de la resección endometrial. - <u>Grado de satisfacción</u> : 85% de las mujeres con el DIU-LNG estaban satisfechas o muy satisfechas, frente al 94% de las de la resección endometrial (no diferencias significativas). - <u>Reducciones del sangrado</u> : 79% de las mujeres con DIU y 89% de las de la resección endometrial (diferencias significativas). - <u>Efectos adversos</u> : se observaron significativamente más efectos adversos en el grupo del DIU-LNG que en el de la resección endometrial.

AUTOR	DISEÑO	TRATAMIENTO	RESULTADOS
(13) Hurskainen R et al. BMJ 2001;357:273-7.	<p>Ensayo clínico multicéntrico aleatorizado abierto</p> <p>Jadad: 3 puntos</p>	<p>236 mujeres con menorragia (edad:35-49 años) en las que estaba indicada una histerectomía, fueron aleatorizadas a inserción de DIU-LNG (n=119) o histerectomía (n=117).</p> <p>Seguimiento: 12 meses.</p> <p>Análisis por intención de tratar.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - <u>Seguimiento:</u> De las mujeres con DIU-LNG, al 20% se les realizó la histerectomía, a los 12 meses, el 68% continuaba con DIU-LNG. Del grupo de las mujeres aleatorizadas a histerectomía, se les realizó dicha intervención a 107 mujeres. - <u>Calidad de vida:</u> A los 12 meses mejoró la calidad de vida en ambos grupos con respecto al inicio del ensayo. La única diferencia significativa entre ambos grupos se dio en la escala del dolor que fue inferior en el grupo de la histerectomía. - <u>Coste-efectividad:</u> El coste por mujer con DIU-LNG se estimó en 1.530\$ y el coste por mujer histerectomizada 4.222\$ (se tuvieron en cuenta también los costes indirectos). Análisis coste-efectividad para la mejora del dolor medido como un aumento del 1% en la escala RAND-36 era de 270\$. - <u>Conclusión:</u> Ambos tratamientos tras un año de duración, mostraron ser similares en cuanto a estado de salud, calidad de vida (excepto dolor), el análisis coste efectividad favorece al DIU-LNG. Habría que ver si esos resultados se mantiene tras 5 años de tratamiento.
(14) Stewart A et al. Br J Obstet Gynaecol 2001;108:74-86.	<p>Revisión sistemática</p>	<p>Se revisaron 5 ensayos clínicos y 5 series de casos.</p> <p>No se realizó meta-análisis.</p> <p>La revisión se limita a una descripción de los ensayos clínicos.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - <u>Disminución del sangrado:</u> en los estudios se observa una disminución del sangrado con DIU-LNG del 74-97%. El DIU-LNG fue más eficaz que el ácido tranexámico y menos que la resección endometrial. - <u>Retrasar la histerectomía:</u> en un ensayo, a los 6 meses, 64,3% de las mujeres con DIU-LNG y el 14,3% de las del grupo control, cancelaron la histerectomía. - <u>Conclusión:</u> Pequeños ensayos indican que el DIU-LNG puede ser un tratamiento eficaz para la menorragia. Son necesarios ensayos a más largo plazo para establecer su papel en el tratamiento de la menorragia.