

Приложение II

***Научни заключения и основания за положително становище,
представени от Европейската агенция по лекарствата***

Научни заключения

Цялостно обобщение на научната оценка на Seasonique и свързани с него имена (вж. Приложение I)

Seasonique представлява перорален контрацептив за „разширена“ схема на лечение с продължителност 91 дни, състояща се от комбинация с фиксирана доза на левоноргестрел 150 µg/етинилестрадиол 30 µg за 84 дни, последвани от 10 µg етинилестрадиол филмирани таблетки в продължение на 7 дни. Левоноргестрел (LGN) е прогестроген, за който е известно, че инхибира овулацията, докато ниските дози етинилестрадиол (EE), естроген, осигуряват контрол по отношение потискане развитието на яйчниковите фоликули и осигуряват стабилност на ендометриума, за да минимализират пробивното кървене. Поради ниското съдържание на естроген, препаратът принадлежи към така наречените нискодозови комбинирани перорални контрацептиви (КПК).

И двете активни вещества вече са разрешени под формата на тази комбинация, в тази дозировка и в по-ниска дозировка (LGN 100 µg/ EE 20 µg). Seasonique е разрешен в някои страни извън Европейския съюз (ЕС).

Заявлението за разрешаване за употреба по децентрализирана процедура е подадено по член 28 (параграф 3) от Директива 2001/83/ЕО в съответствие с член 106 от Директива 2001/83/ЕО. Предложеното показание за Seasonique е „перорална контрацепция“.

По време на децентрализираната процедура, възразяващата държава членка (ВДЧ) е на мнение, че контрацептивната ефикасност на Seasonique не е достатъчно добре доказана. Всъщност, тъй като при основното проучване PSE-301 класическият метод на Поасон не успява да постигне адекватна точност при 95% ДИ на цялостната точкова оценка на индекса на Pearl (PI) на Seasonique при жени на възраст 18-35 години (точка за оценка 0,76, 95% ДИ от 0,16 - 2,22), заявителят представя допълнителни анализи с помощта на bootstrap метод за изчисляване на 95% ДИ. С този метод, избран post-hoc, адекватна прецизност по отношение на изискванията в съответствие с Ръководството на CHMP за клинично изследване на стероидни контрацептиви при жени (ЕМЕА/CPMP/EWP/519/98 Рев. 1) ще бъде достигната (в зависимост от конкретната bootstrap симулация) с точкова оценка от 0,76 и 95% ДИ от (0,0 - 1,76).

В допълнение ВДЧ счита, че моделът на кървене не е благоприятен и не може да се изключи потенциално въздействие върху спазването на лечението и контрацептивната ефикасност.

Децентрализираната процедура е приключила на ден 210, като повечето от засегнатите държави членки (ЗДЧ) се съгласяват със заключенията на РДЧ, с изключение на Германия, което повишава потенциалния сериозен риск за общественото здраве. По този начин е предизвикано сезиране в Координационна група за процедурата по взаимно признаване и за децентрализираната процедура - лекарствени продукти за хуманна употреба (CMDh). Допълнителни анализи, включително двете рамена (DP3-84/30 (по-висока доза EE от Seasonique през последните 7 дни от цикъла) и DP3-84/10 (Seasonique)) на основното PSE-301 и на поддържащото PSE-302 проучвания, не предоставят по-надеждна оценка на контрацептивната ефикасност на Seasonique, въпреки увеличението в размера на извадката, което е довело до по-висок PI от 1,67 (95% ДИ

0,91 - 2,80). Така, основният проблем, повдигнат от Германия, не може да бъде решен по време на сезирането на CMDh и следователно въпросът е отнесен до CHMP.

Критична оценка

Програмата за клинично развитие за Seasonique включва две фаза III рандомизирани клинични изпитвания, основното проучване PSE-301 и поддържащо проучване, PSE-302, специално предназначени за оценка на резултатите от биопсия на ендометриума, които са извършени в Съединените щати.

Контрацептивна ефикасност

При основното проучване PSE-301 са били наблюдавани 3 бременности в групата, лекувана със Seasonique в 1578 91-дневни цикли при 621 жени на възраст 18-35 години, което води до общ PI от 0,76 с 95% ДИ от 0,16 - 2,22, като се използва моделът на Поасон. Както бе споменато, по време на ДЦП заявителят представя допълнителен анализ с bootstrap метод, достигащ адекватна точност за контрацептивните методи, както е показано чрез 95% ДИ: 0,0 – 1,76, но са възникнали опасения относно обхвата на вероятните свойства на този post-hoc анализ. CHMP е поискал съвет от работната група по биостатистика (BSWP) относно валидността на този метод в настоящия случай.

CHMP поддържа позицията на BSWP, която счита, че bootstrap методът обикновено е неподходящ за изчисляване на доверителни интервали за PI; още повече, че в този пример, където не е предварително определен, е прилаган само при наблюдение на отрицателни резултати за по-конвенционалния анализ. Ето защо PI, изчислен с метода на Поансон, се счита за приемлив, като се има предвид, че разширеният режим при Seasonique представлява само малка модификация на съществуващ продукт.

Действително хормоналната комбинация LNG 150 µg/EE 30 µg е разрешена за употреба като контрацептив в ЕС от над 35 години и нейната ефикасност е добре документирана.

В допълнение заявителят провежда несравнително, фармакодинамично (ФД) проучване DR-105-101 по време на един разширен цикъл от 91 дни (84 дни прием на LNG/EE, последвани от 7 дни прием само на EE). За анализа този период е разделен на два 28-дневни и 35-дневни периода. По време на втория 28-дневен период овулация възниква при две пациентки (5,71% от жените), една от които овулира и в третия период, което води до обща честота на активност на яйчниците 2,86 (95% ДИ: 0,78 - 7,22) в рамките на период от 91 дни. Липсата на сравнително рамо се счита за оправдано, имайки предвид, че механизмът на действие на тази хормонална комбинация в тази доза е добре известен, че единствените разлики между Seasonique и съществуващите продукти с комбинация LNG/EE са продължителността на лечение (съответно 84 дни срещу 21 дни) и прилагането на 10 µg EE през последните 7 дни от цикъла, вместо съответно на период без прием на хормон (HFI). Допълнително няколко публикувани проучвания на фармакодинамиката демонстрират, че степента на инхибиране на овулацията нараства при по-кратък HFI. Постигнато е по-ефективно потискане на нивата на фоликулостимулиращия хормон (ФКХ), лутеинизиращия хормон (ЛХ), естрадиол и инхибин В, когато продължителността на HFI е намалена от 7 дни до 3 или 4 дни на 28-дневен цикъл на лечение (Willis, 2006). Това по-изявено потискане е демонстрирано и при прием на дроспиренон 3 mg/EE 2 µg по схема на лечение 24/4 в сравнение със стандартната схема на лечение 21/7 (Klipping, 2008), при перорална схема на лечение 24/4 с

номегестролов ацетат/17b-естрадиол в сравнение със схема на лечение 21/7 (Christin-Maitre, 2011) и при 23-дневна схема на лечение с 0,075 mg гестоден/20 µg EE в сравнение с 21-дневна схема на лечение (Spona, 1996). В литературата също така е показано, че елиминирането на HFI се свързва с по-добро инхибиране на активността на яйчниците. Публикувано проучване с 3 рамена, в които се приемат различни комбинирани перорални контрацептиви (КПК), съобщава, че при жените, лекувани с непрекъсната 28-дневна схема на лечение, потискането на развитието на яйчниковите фоликули е по-изявено, отколкото при жени, които допълнително приемат 10 µg EE в продължение на 5 дни или имат 7-дневен HFI (Schlaff, 2004). Друго публикувано проучване на фармакодинамиката съобщава, че непрекъснатата КПК схема на лечение с левоноргестрел/EE и норгестимат/EE води до по-ефективно потискане на фоликулите, отколкото същия режим на дозиране на КПК със 7-дневен HFI всеки месец (Birtch, 2006). Въз основа на резултатите от тези публикувани клинични проучвания се очаква Seasonique да упражни по-голям контрол върху овулацията, водейки на свой ред до по-висока контрацептивна ефикасност в сравнение със стандартния 21/7-дневен LNG/EE КПК и следователно сравнителното фармакодинамично проучване спрямо стандартния 21/7-дневен LNG/EE КПК не се счита за задължително.

В допълнение стандартните 21/7-дневни КПК, съдържащи LGN 150 µg/EE 30 µg, са широко използвани и, в зависимост от съответната информация за продукта, в някои държави членки, цикълът може понякога или по изключение да бъде удължен до 2 месеца, без HFI. Така липсата на HFI не се счита за намаляване на контрацептивната ефикасност и CHMP счита, че добре документираната контрацептивна ефикасност с 28-дневна комбинация на LGN 150 µg/EE 30 µg може да бъде екстраполирана към схемата на лечение със Seasonique.

Резултатите, получени от клинични изпитвания със Seasonique, са допълнително подкрепени от данни след пускането на пазара. От данни извън ЕС, от първото разрешение през 2006 г. до декември 2013 г., когато прогнозната експозиция е 385 901 жени-години, са отчетени само 10 бременности, което води до честота на съобщаване на бременност от 0,0026%.

В допълнение 1-годишно ретроспективно проучване при жени на възраст от 15 до 40 години показва, че съобщените честоти на настъпване на бременност са по-ниски с „разширената“ схема на лечение с ПК (84/7) в сравнение със „стандартните“ (21/7 и 24/4). Това проучване включва 52 664 жени (средна възраст 27,3 години) при 84/7 срещу 21/7 анализа (n=26332 и в двете групи) и 50694 (средна възраст 27,8 години) при 84/7 срещу 24/4 анализа (n=25 347 и в двете групи). Честоти на настъпване на бременност за едногодишен период са статистически значително по-ниски със схемата на лечение 84/7 в сравнение с 21/7 (4,4% срещу 7,3%, p < 0,0001) и със схемите на лечение 24/4 (4,4% срещу 6,9%, p < 0,0001). Статистически значително по-високи честоти на настъпване на бременност със схемите на лечение 21/7 и 24/4 в сравнение със схемата 84/7 (p < 0,0001) са наблюдавани и в 2- и 3-годишни кохорти (Howard, 2014). Някои членове на CHMP считат, че тази публикация не е приемлива като доказателство на контрацептивната ефикасност на схеми на лечение с „разширен“ цикъл, тъй като този тип проучване е предразположено към влияние на различни видове объркващи фактори (продължителност на употреба на различните видове КПК, намерение за бременност, употреба по други причини, отколкото за контрацепция). Независимо от тези ограничения, публикацията поне не поддържа намалена контрацептивна ефикасност, свързана със схемата на лечение 84/7.

За отбелязване, комбинираните анализи, включващи двете рамена (DP3-84/30 (по-висока доза EE от Seasonique през последните 7 дни от цикъла) и DP3-84/10 (Seasonique режим)) на основното PSE-301 и на поддържащото PSE-302 проучвания, водят до по-висок PI от 1,67 (95% ДИ 0,91 - 2,80). Въпреки това в DP3-84/30 рамото на проучване PSE-301 за 3 от 9 бременности, включени в

анализа като „при лечение“, не може да се извърши лекарствен отчет. Всъщност, въз основа на наличните данни, за тези бременности може да се счита, че са „без лечение“. Проучване PSE-302 включва ограничен брой цикли на експозиция и не е предназначено за оценка на PI. Поради тези причини CHMP не счита това по-високо PI за значимо при оценката на ефикасността на Seasonique.

И накрая, въпреки че проучването на ФД не включва сравнително рамо, въз основа на големия брой резултати от публикувани клинични проучвания и като се има предвид, че разширеният режим при Seasonique е лека промяна от съществуващите продукти, се очаква Seasonique да окаже по-голям контрол върху овулацията в сравнение със съществуващите продукти с комбинацията LNG/EE, за които ефикасността е добре документирана. ФД данни показват, че ефикасността при инхибиране на яйчниците на Seasonique е в рамките на диапазона, наблюдаван за други одобрени комбинирани хормонални контрацептиви. В допълнение честотата на бременност, наблюдавана във фаза III клиничното изпитване, е сравнително ниска ($PI < 1$) и в големия опит, натрупан след разрешаването за употреба, не е открит сигнал за намалена ефикасност. Ето защо CHMP счита, че ефикасността на Seasonique е демонстрирана в достатъчна степен.

Модел на кървене

В проучването PSE 302 моделът на кървене на Seasonique е сравнен с режим от 21/7-дневен цикъл (Nordette, LGN 150 µg/EE 30 µg и 7-дневен HFI). Въпреки че случаите на жени, които са прекъснали едногодишното лечение поради нежелани събития като кървене/зацапване, са по-чести в групата, лекувана със Seasonique (7,4%) в сравнение с контролната група (1,1%), средният общ брой на дните на кървене/зацапване (включително предвидени и непредвидени) на пациенто-месец е сходен, т.е. 4,4 дни както за Seasonique, така и за лекарството, използвано за сравнение. Следователно заявителят е бил помолен да проведе допълнителни анализи на модела на кървене въз основа на три правила на екстраполация за включване на жени преждевременно прекъсващи лечението и екстраполиране на тези данни за общия размер на планираната едногодишна продължителност на проучване PSE-302.

Общият брой на дните с кървене/зацапване в рамките на планираната продължителност на проучването от 1 година е по-висок за групата, лекувана със Seasonique, отколкото за групата, получавала лекарството за сравнение (средно 61-62 срещу 55-56 в зависимост от правилото за екстраполация). Както се очаква, в резултат на „разширената“ схема на лечение, общият брой на предвиденото кървене/зацапване в рамките на планираната продължителност на проучването е 3 пъти по-нисък за Seasonique, отколкото за лекарството за сравнение (средно 11 срещу 33). Обратно, общият брой дни на непредвидено кървене/зацапване е два пъти по-висок за Seasonique спрямо контролното лекарство (средно 53 срещу 24).

Подобен брой пациенти съобщават непредвидено кървене от всяка тежест: 64 (80,0%) и 69 (78,4%) за леко кървене, 42 (52,5%) и 42 (47,7%) за умерено кървене и 14 (17,5%) и 13 (14,8%) за тежки кръвоизливи, за групите, лекувани съответно със Seasonique и с контролното лекарство.

В съответствие с тези констатации лабораторните резултати показват, че профилът на непредвидено кървене/зацапване със Seasonique не е довел до клинично значими промени.

Цялостното спазване на лечението за всички лекувани пациенти е било $\geq 97\%$ в основното проучване и $\geq 98\%$ в поддържащото проучване. Сравними честоти на оттегляне са наблюдавани в проучване PSE-302 за групата, лекувана със Seasonique (51,6%) и за групата, получавала контролното лекарство (49,5%). Сравними честоти на оттегляне, включително прекъсване на лечението поради нежелани лекарствени реакции, са наблюдавани и в открито, рандомизирано фаза II проучване, сравняващо Seasonique (34,5%) с два 28-дневни ПК (35,2%, а 39,1%) при 265 жени в продължение на 8 месеца.

В заключение, както е показано в проучване PSE-302, общият брой дни на кървене/зацапване е по-висок за Seasonique, отколкото контролното лекарство Nordette. Увеличеният брой на непланирани дни на кървене/зацапване със Seasonique изглежда не оказва влияние върху спазването на лечението в сравнение с друг 21/7-дневен ПК. Това се потвърждава допълнително и от липсата на анемия или на клинично значими промени в лабораторните резултати в сравнение с 21/7-дневния КПК. Поради това CHMP счита, че моделът на кървене със Seasonique не представлява проблем за безопасността на жените, нито уврежда контрацептивната ефикасност, и в това отношение в предложената информация за продукта вече е включена подходяща информация.

План за управление на риска

План за управление на риска е представен и съгласуван по време на предходната децентрализирана процедура на Seasonique. Няма допълнителни модификации, направени от CHMP.

Цялостно съотношение полза/риск

След като разгледа всички представени от заявителя данни, както и становището на BSWP, CHMP счита, че контрацептивната ефективност на Seasonique е демонстрирана в достатъчна степен. CHMP също така счита, че моделът на кървене, свързан с употребата на Seasonique, не представлява проблем за безопасността, нито води до нарушаване на ефикасността. CHMP е на мнение, че съотношението полза/риск на Seasonique и свързаните с него имена се счита за благоприятно.

Основания за положително становище

Като се има предвид, че

- Комитетът разглежда нотификацията за сезирането, започнато от Франция, по силата на член 29 (параграф 4) от Директива 2001/83/ЕО. Германия счита, че издаването на разрешение за употреба представлява потенциален сериозен риск за общественото здраве.
- Комитетът прегледа всички данни, представени от заявителя в подкрепа на ефикасността на Seasonique и свързаните с него имена в пероралната контрацепция като „разширена“ схема на лечение.

- Комитетът е на мнение, че наличните данни са в подкрепа на ефикасността на Seasonique и свързаните с него имена като съществуващ комбиниран перорален контрацептив за „разширена“ схема за лечение.
- Комитетът също така е на мнение, че моделът на кървене, свързан с приложението на Seasonique и свързани с него имена, не представлява нито проблем на безопасността, нито понижава ефикасността на контрацепция, и в това отношение в предложената информация за продукта е включена подходяща информация.

CHMP препоръчва издаване на разрешение(я) за употреба, за което(които) кратката характеристика на продукта, етикета и листовката остават съгласно окончателните версии, постигнати по време на процедурата на Координационната група, както е посочено в Приложение III за Seasonique и свързани с него имена (вж. Приложение I).