

Příloha II

Vědecké závěry a zdůvodnění kladného stanoviska předkládané Evropskou agenturou pro léčivé přípravky

Vědecké závěry

Celkové shrnutí vědeckého hodnocení přípravku Seasonique a souvisejících názvů (viz příloha I)

Přípravek Seasonique je perorální antikoncepční přípravek s prodlouženým 91denním režimem, který sestává z fixní kombinace dávky: potahovaných tablet obsahujících 150 µg levonorgestrelu / 30 µg ethinylestradiolu užívaných po dobu 84 dní a potahovaných tablet obsahujících 10 µg ethinylestradiolu užívaných po dobu následujících 7 dní. Levonorgestrel (LNG) je progestagen, o němž je známo, že inhibuje ovulaci, zatímco nízká dávka estrogenního hormonu ethinylestradiolu (EE) zajišťuje kontrolu ve smyslu ovariální folikulární suprese a stabilitu endometria s cílem minimalizovat intermenstruační krvácení. Z důvodu nízkého obsahu estrogenů patří přípravek mezi takzvané nízkodávkové kombinované perorální antikoncepční přípravky.

Tato kombinace obou léčivých látek je již registrována v uvedeném dávkování a v nižší dávce (LNG 100 µg / EE 20 µg). Přípravek Seasonique je registrován v některých zemích mimo Evropskou unii.

Žádost o registraci decentralizovaným postupem byla předložena podle čl. 28 odst. 3 směrnice 2001/83/ES v souladu s článkem 10b směrnice 2001/83/ES. Navrhovanou indikací přípravku Seasonique byla „perorální antikoncepce“.

Namítající členský stát byl během decentralizovaného postupu toho názoru, že antikoncepční účinnost přípravku Seasonique nebyla dostatečně prokázána. Jelikož v pivotní studii PSE-301 skutečně nebylo klasickou Poissonovou metodou u celkového bodového odhadu Pearlova indexu (PI) pro přípravek Seasonique u žen ve věku 18 až 35 let dosaženo dostatečné přesnosti pro 95% interval spolehlivosti (bodový odhad 0,76; 95% interval spolehlivosti: 0,16–2,22), předložil žadatel další analýzy, které pro výpočet 95% intervalu spolehlivosti používaly metodu bootstrap. S touto metodou, vybranou *post hoc*, by dostatečné přesnosti s ohledem na požadavky na hormonální antikoncepční metody v pokynu výboru CHMP pro klinické zkoumání steroidních antikoncepčních přípravků u žen (EMA/CPMP/EWP/519/98 Rev. 1) bylo dosaženo těsně (v závislosti na specifické simulaci v rámci metody bootstrap) při bodovém odhadu 0,76 a 95% intervalu spolehlivosti (0,0–1,76).

Namítající členský stát byl navíc toho názoru, že vzorec krvácení není příznivý a nelze vyloučit jeho možný vliv na špatné dodržování režimu léčby a antikoncepční účinnost.

Decentralizovaný postup byl uzavřen 210. den, přičemž se závěry referenčního členského státu souhlasila většina dotčených členských států s výjimkou Německa, které se obávalo možného závažného rizika pro veřejné zdraví. Bylo proto iniciováno přezkoumání skupinou CMDh. Další analýzy zahrnující obě ramena (DP3-84/30 (vyšší dávka EE než v přípravku Seasonique v posledních 7 dnech cyklu) a DP3-84/10 (přípravek Seasonique)) pivotní studie PSE-301 a podpůrnou studii PSE-302 neposkytly ani přes zvýšení velikosti vzorku spolehlivější odhad antikoncepční účinnosti přípravku Seasonique a výsledná hodnota PI byla v těchto analýzách vyšší (1,67; 95% interval spolehlivosti: 0,91–2,80). Hlavní obava ze strany Německa tedy nemohla být během přezkoumání skupinou CMDh vyřešena, a záležitost byla tudíž postoupena k posouzení výboru CHMP.

Kritické hodnocení

Program klinického vývoje přípravku Seasonique zahrnoval dvě randomizované klinické studie fáze III, pivotní studii PSE-301 a podpůrnou studii PSE-302 specificky navrženou k hodnocení výsledků biopsie endometria, přičemž všechny tyto studie byly provedeny ve Spojených státech.

Antikoncepční účinnost

V pivotní studii PSE-301 byla u přípravku Seasonique u 1 578 91denních cyklů u 621 žen ve věku 18–35 let zaznamenána 3 těhotenství, což při použití Poissonova modelu vedlo k celkové hodnotě PI 0,76 s 95% intervalem spolehlivosti (0,16–2,22). Jak bylo zmíněno, žadatel předložil během decentralizovaného postupu další analýzu s použitím metody bootstrap, u níž bylo dosaženo dostatečné přesnosti pro antikoncepční metody, jak ukazuje 95% interval spolehlivosti: 0,0–1,76. U této *post hoc* analýzy se však objevily obavy týkající se pravděpodobnosti pokrytí. Výbor CHMP si vyžádal radu pracovní skupiny pro biostatistiku (BSWP) ohledně validity této metody v daném případě.

Výbor CHMP podpořil stanovisko skupiny BSWP, která dospěla k názoru, že metoda bootstrap je pro výpočet intervalů spolehlivosti u PI obecně nevhodná, přičemž ještě nevhodnější je v tomto případě, kdy nebyla předem specifikována a byla použita až poté, kdy byly u konvenční analýzy zaznamenány negativní výsledky. PI vypočítaný Poissonovou metodou byl proto považován za přijatelný vzhledem k tomu, že prodloužený režim u přípravku Seasonique je pouze malou modifikací stávajícího přípravku.

Hormonální kombinace LNG 150 µg / EE 30 µg je v EU schválena jako antikoncepční prostředek více než 35 let a její účinnost je náležitě doložena.

Žadatel navíc provedl nekomparativní studii farmakodynamiky DR-105-101 během jednoho prodlouženého cyklu o délce 91 dní (84 dní užívání LNG/EE a poté 7 dní pouze EE). Pro účely analýzy bylo toto období rozděleno na dvě 28denní fáze a 35denní fázi. K ovulaci došlo u dvou pacientek (5,71 % žen) během druhé 28denní fáze, přičemž u jedné z nich proběhla ovulace také ve třetí fázi, což představuje výslednou celkovou míru aktivity ovaríí 2,86 (95% interval spolehlivosti: 0,78–7,22) během období 91 dní. Absence ramene se srovnávacím přípravkem byla považována za odůvodněnou vzhledem k tomu, že mechanismus účinku této hormonální kombinace je v dané dávce dobře znám a že jedinými rozdíly mezi přípravkem Seasonique a stávajícími přípravky s kombinací LNG/EE jsou doba trvání léčby (84 namísto 21 dnů) a podávání 10 µg EE během posledních 7 dní cyklu namísto období bez podávání hormonů. Několik publikovaných studií farmakodynamiky navíc prokázalo, že míra inhibice ovulace je vyšší při kratším období bez podávání hormonů. Hladiny folikuly stimulujícího hormonu (FSH), luteinizačního hormonu (LH), estradiolu a inhibinu B byly účinněji potlačeny, když byla délka období bez podávání hormonů zkrácena ze 7 dní na 3 nebo 4 dny v rámci 28denního léčebného cyklu (Willis, 2006). Toto výraznější potlačení bylo prokázáno také u režimu 24/4 s drospirenonem 3 mg / EE 2 µg v porovnání se standardním režimem 21/7 (Klipping, 2008), u perorálního režimu 24/4 s nomegestrol acetátem / 17b-estradiolem v porovnání s režimem 21/7 (Christin-Maitre, 2011) a u 23denního režimu s 0,075 mg gestodenu / 20 µg EE v porovnání s 21denním režimem (Spona, 1996). Z literatury rovněž vyplývá, že vyřazení období bez podávání hormonů je spojeno s lepší inhibicí aktivity ovaríí. V publikované studii se 3 ramena s různými kombinovanými perorálními antikoncepčními přípravky se uvádí, že ženy léčené v kontinuálním 28denním režimu vykazovaly výraznější folikulární supresi než ženy, které buď po dobu 5 dní dostávaly 10 µg EE, nebo jim po dobu 7 dnů nebyly hormony podávány (Schlaff, 2004). Další publikovaná studie farmakodynamiky uvádí, že kontinuální režim kombinovaných perorálních antikoncepčních přípravků s levonorgestrem/EE

a norgestimátem/EE vede k účinnější folikulární supresi než stejný režim dávkování kombinovaných perorálních antikoncepčních přípravků se 7denním obdobím bez podávání hormonů jednou za měsíc (Birtch, 2006). Na základě výsledků těchto publikovaných klinických studií se očekává, že přípravek Seasonique bude zajišťovat lepší kontrolu ovulace, což následně povede k větší antikoncepční účinnosti v porovnání se standardním režimem 21/7 dní u kombinovaných perorálních antikoncepčních přípravků obsahujících LNG/EE, a proto není srovnávací studie farmakodynamiky oproti standardnímu režimu 21/7 dní u kombinovaných perorálních antikoncepčních přípravků obsahujících LNG/EE považována za nutnou.

Standardní kombinované perorální antikoncepční přípravky obsahující LNG 150 µg / EE 30 µg v režimu 21/7 dní se navíc široce používají a podle příslušných informací o přípravku v některých členských státech může být cyklus prodloužen na 2 měsíce bez období bez podávání hormonů. Nemá se tedy za to, že by absence období bez podávání hormonů snižovala antikoncepční účinnost, a výbor CHMP dospěl k názoru, že náležitě doložená antikoncepční účinnost 28denní kombinace LNG 150 µg / EE 30 µg může být extrapolována na režim přípravku Seasonique.

Výsledky získané v klinických studiích u přípravku Seasonique jsou dále podloženy údaji získanými po uvedení přípravku na trh. Pokud jde o údaje získané mimo EU, bylo od udělení první registrace v roce 2006 do prosince 2013 při odhadované expozici 385 901 žen-roků hlášeno pouze 10 těhotenství, což vede k udávané míře otěhotnění 0,0026 %.

Jednoletá retrospektivní studie u žen ve věku 15 až 40 let navíc ukázala, že hlášená míra otěhotnění byla u prodlouženého režimu perorální antikoncepce (84/7) nižší než u „standardních“ režimů (21/7 a 24/4). Tato studie zahrnovala 52 664 žen (průměrný věk 27,3 let), u nichž byl analyzován režim 84/7 oproti 21/7 (v obou skupinách $n=26\,332$), a 50 694 žen (průměrný věk 27,8 let), u nichž byl analyzován režim 84/7 oproti 24/4 (v obou skupinách $n=25\,347$). Míra otěhotnění za jeden rok byla u režimu 84/7 statisticky významně nižší než u režimu 21/7 (4,4 % oproti 7,3 %, $p<0,0001$) a režimu 24/4 (4,4 % oproti 6,9 %, $p<0,0001$). Statisticky významně vyšší míra otěhotnění u režimů 21/7 a 24/4 oproti režimu 84/7 ($p<0,0001$) byla také pozorována v 2letých a 3letých kohortách (Howard, 2014). Někteří členové výboru CHMP dospěli k názoru, že tyto publikované údaje nelze akceptovat jako důkaz antikoncepční účinnosti režimů s prodlouženým cyklem, protože tento typ studie je náchylný vůči různým druhům zkreslení (doba užívání různých kombinovaných perorálních antikoncepčních přípravků, záměr otěhotnět, použití z jiných důvodů než jako antikoncepce). I přes tato omezení publikované údaje přinejmenším nedokládají snížení antikoncepční účinnosti spojené s režimem 84/7.

Za zmínku stojí, že výsledkem kombinovaných analýz zahrnujících obě ramena (DP3-84/30 (vyšší dávka EE, než je v přípravku Seasonique v posledních 7 dnech cyklu) a DP3-84/10 (režim přípravku Seasonique)) v pivotní studii PSE-301 a v podpůrné studii PSE-302 bylo vyšší PI – 1,67 (95% interval spolehlivosti: 0,91–2,80). V rameni DP3-84/30 studie PSE-301 nicméně u 3 z 9 těhotenství zahrnutých do analýzy jako vzniklých „v rámci léčby“ nebylo možné potvrdit souvislost s léčivem; na základě dostupných údajů lze tato těhotenství ve skutečnosti považovat za vzniklá „mimo rámec léčby“. Studie PSE-302 zahrnovala omezený počet cyklů expozice a nebyla určena k hodnocení PI. Z těchto důvodů výbor CHMP nepovažoval tento vyšší PI za relevantní při hodnocení účinnosti přípravku Seasonique.

Závěrem lze říci, že i když studie farmakodynamiky nezahrnovala rameno se srovnávacím přípravkem, na základě rozsáhlých výsledků z publikovaných klinických studií a při zvážení skutečnosti, že prodloužený režim u přípravku Seasonique je jen malou změnou oproti stávajícím přípravkům, předpokládá se, že přípravek Seasonique povede k větší kontrole ovulace v porovnání se stávajícími kombinovanými přípravky obsahujícími LNG/EE, jejichž účinnost je náležitě doložena.

Farmakodynamické údaje ukázaly, že účinnost přípravku Seasonique při inhibici ovulace je v rozmezí pozorovaném u jiných schválených kombinovaných hormonálních antikoncepčních přípravků. Míra otěhotnění zaznamenaná v klinické studii fáze III byla navíc relativně nízká ($PI < 1$) a v rámci rozsáhlých zkušeností získaných po uvedení přípravku na trh nebyl odhalen žádný náznak snížené účinnosti. Proto výbor CHMP považoval účinnost přípravku Seasonique za dostatečně prokázanou.

Vzorec krvácení

Vzorec krvácení u přípravku Seasonique byl porovnáván se standardním režimem s cyklem 21/7 dní (Nordette, LNG 150 µg / EE 30 µg a 7denní období bez podávání hormonů) ve studii PSE 302. I když podle údajů od žen, které dokončily jeden rok vysazení léčby z důvodu krvácení/špinění, byly nežádoucí účinky častější ve skupině užívající přípravek Seasonique (7,4 %) než ve skupině užívající srovnávací přípravek (1,1 %), průměrný celkový počet dní krvácení/špinění (plánovaného i neplánovaného) na pacientku-měsíc byl podobný, tj. 4,4 dne jak u přípravku Seasonique, tak u srovnávacího přípravku. Žadatel byl proto požádán, aby provedl další analýzy vzorců krvácení na základě tří extrapoláčních pravidel jak za účelem zahrnutí žen, které předčasně ukončily léčbu, tak aby tyto údaje extrapoloval na celkovou plánovanou dobu trvání studie PSE-302 jeden rok.

Celkový počet dní krvácení/špinění během plánované roční doby trvání studie byl ve skupině užívající přípravek Seasonique vyšší než ve skupině užívající srovnávací přípravek (průměrně 61–62 dní oproti 55–56 dnům, v závislosti na extrapoláčním pravidle). Dle očekávání byl z důvodu prodlouženého režimu celkový počet dní plánovaného krvácení/špinění během plánované roční doby trvání studie ve skupině užívající přípravek Seasonique 3krát nižší než ve skupině užívající srovnávací přípravek (průměrně 11 oproti 33). Naopak celkový počet dní neplánovaného krvácení/špinění byl ve skupině užívající přípravek Seasonique dvakrát vyšší než ve skupině užívající srovnávací přípravek (průměrně 53 oproti 24).

U každé závažnosti krvácení udával neplánované krvácení podobný počet patientek: 64 (80,0 %) a 69 (78,4 %) lehké krvácení, 42 (52,5 %) a 42 (47,7 %) středně silné krvácení a 14 (17,5 %) a 13 (14,8 %) silné krvácení, po řadě ve skupině užívající přípravek Seasonique a ve skupině užívající srovnávací přípravek.

V souladu s těmito zjištěními laboratorní výsledky prokázaly, že profil neplánovaného krvácení/špinění u přípravku Seasonique nevedl ke klinicky významným změnám.

Celkové dodržování režimu léčby bylo u všech léčených patientek ≥ 97 % v pivotní studii a ≥ 98 % v podpůrné studii. Ve studii PSE-302 byla pozorována podobná míra odstoupení ze studie ve skupině užívající přípravek Seasonique (51,6 %) i ve skupině užívající srovnávací přípravek (49,5 %). Podobná míra odstoupení ze studie včetně ukončení z důvodu nežádoucích účinků byla zaznamenána také v otevřené randomizované studii fáze II porovnávající přípravek Seasonique (34,5 %) s dvěma 28denními perorálními antikoncepčními přípravky (35,2 % a 39,1 %) u 265 žen po dobu 8 měsíců.

Závěrem lze říci, že celkový počet dní krvácení/špinění ve studii PSE-302 byl u přípravku Seasonique vyšší než u srovnávacího přípravku Nordette. Nezdá se, že by zvýšený počet dní neplánovaného krvácení/špinění u přípravku Seasonique měl vliv na dodržování režimu v porovnání s jinými perorálními antikoncepčními přípravky s režimem 21/7 dní. To bylo dále podloženo absencí anémie nebo klinicky významných změn laboratorních výsledků v porovnání s kombinovanými perorálními antikoncepčními přípravky s režimem 21/7 dní. Výbor CHMP proto dospěl k názoru, že vzorec krvácení

spojený s přípravkem Seasonique u žen ani nepředstavuje bezpečnostní riziko, ani nenarušuje antikoncepční účinnost a že v tomto ohledu navrhované informace o přípravku již obsahují postačující informace.

Plán řízení rizik

Během předchozího decentralizovaného postupu u přípravku Seasonique byl předložen a odsouhlasen plán řízení rizik. Výbor CHMP neprovedl žádné další modifikace.

Celkový poměr přínosů a rizik

Po zvážení veškerých údajů předložených žadatelem a stanoviska skupiny BSWP dospěl výbor CHMP k názoru, že antikoncepční účinnost přípravku Seasonique je dostatečně prokázána. Výbor CHMP dospěl také k názoru, že vzorec krvácení spojený s užíváním přípravku Seasonique nepředstavuje ani bezpečnostní problém, ani snížení účinnosti. Výbor CHMP proto dospěl k názoru, že poměr přínosů a rizik přípravku Seasonique a souvisejících názvů je příznivý.

Zdůvodnění kladného stanoviska

Vzhledem k tomu, že:

- výbor zvážil oznámení o přezkoumání iniciované Francií podle čl. 29 odst. 4 směrnice 2001/83/ES; Německo bylo toho názoru, že udělení rozhodnutí o registraci představuje možné závažné riziko pro veřejné zdraví,
- výbor přezkoumal veškeré údaje předložené žadatelem na podporu účinnosti přípravku Seasonique a souvisejících názvů jako perorální antikoncepce v prodlouženém režimu,
- výbor je toho názoru, že dostupné údaje potvrzují účinnost přípravku Seasonique a souvisejících názvů jakožto stávajícího kombinovaného perorálního antikoncepčního přípravku v prodlouženém režimu,
- výbor je také toho názoru, že vzorec krvácení spojený s užíváním přípravku Seasonique a souvisejících názvů ani nepředstavuje bezpečnostní riziko, ani nenarušuje antikoncepční účinnost a že v tomto ohledu navrhované informace o přípravku obsahují postačující informace,

výbor CHMP doporučil, aby přípravku Seasonique a souvisejícím názvům (viz příloha I) bylo uděleno rozhodnutí o registraci. Znění souhrnu údajů o přípravku, označení na obalu a příbalové informace pro tyto přípravky jsou i nadále konečné verze, ke kterým se dospělo v průběhu postupu koordinační skupiny, a jsou uvedeny v příloze III.