

Bilag II

***Videnskabelige konklusioner og begrundelse for den positive udtalelse
fremsat af Det Europæiske Lægemiddelagentur***

Videnskabelige konklusioner

Samlet resumé af den videnskabelige vurdering af Seasonique og relaterede navne (se bilag I)

Seasonique er et oralt antikonceptivum med et 91-dages udvidet doseringsregime bestående af en fast kombination af levonorgestrel 150 µg/ethinylestradiol 30 µg i 84 dage, efterfulgt af ethinylestradiol, filmovertrukne tabletter, 10 µg, i 7 dage. Levonorgestrel er et gestagen, der vides at hæmme ovulation, mens østroget ethinylestradiol i lav dosis sikrer tilfredsstillende kontrol med suppression af de ovarielle follikler og stabiliserer endometriet, så gennembrudsblødning minimeres. På grund af sit lave østrogenindhold hører præparatet til de såkaldte kombinerede orale lavdosis-kontraceptiva.

Begge aktive stoffer er allerede godkendt i denne kombination, dels i denne dosis, dels i en lavere dosis (levonorgestrel 100 µg/ethinylestradiol 20 µg). Seasonique er godkendt i visse lande uden for EU.

Den decentrale ansøgning om markedsføringstilladelse blev indgivet i henhold til artikel 28, stk. 3, i direktiv 2001/83/EF, i overensstemmelse med artikel 10b i direktiv 2001/83/EF. Den ansøgte indikation for Seasonique var »oral antikonception«.

Under den decentrale procedure var den indsigende medlemsstat af den opfattelse, at den antikonceptive virkning af Seasonique ikke var tilstrækkeligt påvist. I hovedundersøgelsen PSE-301 resulterede den klassiske Poisson-metode således ikke i et 95 % sikkerhedsinterval med tilstrækkelig præcision af punktestimatet for det overordnede Pearl-indeks for Seasonique hos kvinder mellem 18 og 35 år (punktestimat 0,76, 95 % SI [0,16; 2,22]). Ansøgeren forelagde derfor supplerende analyser med bootstrapping til fastlæggelse af 95 % sikkerhedsintervallet. Med denne metode, der blev valgt post hoc, var punktestimatet 0,76 med 95 % sikkerhedsinterval [0,0; 1,76], hvilket netop var tilstrækkelig præcist (afhængigt af den pågældende bootstrap-simulering) til at opfylde kravene til hormonale kontraceptiva i CHMP's retningslinjer for klinisk undersøgelse af steroid antikonceptiva hos kvinder (»Guideline on Clinical Investigation of steroid contraceptives in women« (EMA/CPMP/EWP/519/98 Rev. 1)).

Den indsigende medlemsstat fandt derudover, at blødningsmønsteret var ugunstigt, og at det ikke kunne udelukkes, at dette havde indflydelse på compliance med behandlingen og på den antikonceptive virkning.

Den decentrale procedure blev afsluttet på dag 210, hvor konklusionerne i referencemedlemsstatens vurderingsrapport fik tilslutning fra størstedelen af de berørte medlemsstater bortset fra Tyskland, som rejste betænkelighed ved en potentiel alvorlig risiko for den offentlige sundhed. Der blev derfor foretaget en indbringelse for koordinationsgruppen vedrørende gensidig anerkendelse og decentrale procedurer – lægemidler til mennesker (CMD(h)). Yderligere analyser af de to arme i hovedundersøgelsen PSE-301, nemlig DP3-84/30 (højere dosis ethinylestradiol end Seasonique i de sidste 7 dage af cyklussen) og DP3-84/10 (Seasonique), og den støttende undersøgelse PSE-302 gav ikke et mere pålideligt estimat for den antikonceptive virkning af Seasonique trods den større stikprøvestørrelse, men resulterede i et højere Pearl-indeks på 1,67 med 95 % SI [0,91; 2,80]. Tysklands hovedbetænkelighed kunne således ikke ophæves ved indbringelsen for CMD(h), og sagen blev derfor indbragt for Udvalget for Lægemidler til Mennesker (CHMP).

Kritisk vurdering

Det kliniske udviklingsprogram for Seasonique omfattede to randomiserede fase III-undersøgelser, hovedundersøgelsen PSE-301 samt en støttende undersøgelse, PSE-302, specifikt vedrørende vurderingen af endometriebiopsier, som blev foretaget i USA.

Antikonceptiv virkning

I hovedundersøgelsen PSE-301 iagttoges tre graviditeter med Seasonique i 1 578 91-dages cyklusser hos 621 kvinder i alderen 18-35 år, svarende til et overordnet Pearl-indeks på 0,76 med 95 % sikkerhedsinterval $[0,16; 2,22]$ ved brug af Poisson-modellen. Som nævnt forelagde ansøgeren under den decentrale procedure en supplerende analyse med bootstrapping og opnåede derved tilstrækkelig præcision af antikonceptiv virkning, som det fremgår af 95 % sikkerhedsintervallet $[0,0; 1,76]$, men det blev betvivlet, at denne post hoc-analyse kunne anses for dækkende. CHMP forhørte sig hos arbejdsgruppen vedrørende biostatistik (BSWP) om validiteten af denne metode i det pågældende tilfælde.

CHMP tilsluttede sig udtalelsen fra BSWP, som anså bootstrapping for sædvanligvis at være uegnet til beregning af sikkerhedsintervallet for et Pearl-indeks, navnlig i dette eksempel, hvor det ikke var præspecificeret og først blev taget i brug, efter at sædvanlig analyse havde givet negative resultater. Det Pearl-indeks, der var beregnet med Poisson-metoden, blev derfor anset for acceptabelt i betragtning af, at det udvidede regime i Seasonique kun er en mindre ændring af et eksisterende produkt.

Hormonkombinationen levonorgestrel 150 µg/ethinylestradiol 30 µg har således været godkendt som kontraceptivum i EU i over 35 år, og virkningen er veldokumenteret.

Derudover udførte ansøgeren en ikke-sammenlignende farmakodynamisk undersøgelse DR-105-101 under én forlænget cyklus på 91 dage (84 dage med levonorgestrel/ethinylestradiol efterfulgt af 7 dage med ethinylestradiol alene). Ved analysen blev denne periode opdelt i to perioder på 28 dage og én periode på 35 dage. Ovulation forekom hos to personer (5,71 % af kvinderne) under den anden 28-dages periode. Den ene kvinde ovulerede også i den tredje periode, hvilket resulterede i en samlet ovarieaktivitet på 2,86 (95 % SI: $[0,78; 7,22]$) i en periode på 91 dage. Den manglende sammenligningsarm fandtes berettiget på baggrund af, at virkningsmekanismen af denne hormonale kombination i denne dosis er velkendt, og at de eneste forskelle mellem Seasonique og eksisterende kombinationsprodukter med levonorgestrel/ethinylestradiol er behandlingsvarigheden (hhv. 84 og 21 dage) og administration af 10 µg ethinylestradiol i hhv. de første 7. dag af cyklussen og en hormonfri periode. Desuden viste flere publicerede farmakodynamiske undersøgelser, at graden af ovulationshæmning øges ved at gøre den hormonfri periode kortere. Koncentrationerne af follikelstimulerende hormon (FSH), luteiniserende hormon (LH), estradiol og inhibin B blev mere effektivt supprimeret, når det hormonfrie interval blev afkortet fra 7 dage til 3 eller 4 dage i hver 28-dages behandlingscyklus (Willis, 2006). Denne mere udtalte suppression blev også påvist med et 24/4-regime bestående af drospirenon 3 mg/ethinylestradiol 2 µg sammenlignet med et 21/7-standardregime (Klipping, 2008), for et oralt 24/4-regime med nomegestrolacetat/17β-estradiol sammenlignet med et 21/7-regime (Christin-Maitre, 2011) og for et 23-dages regime med 0,075 mg gestoden/20 µg ethinylestradiol sammenlignet med et 21-dages regime (Spona, 1996). I litteraturen er det desuden påvist, at udeladelse af den hormonfrie periode er forbundet med bedre hæmning af den ovarielle aktivitet. En publiceret undersøgelse med tre arme med tre forskellige kombinerede orale

kontraceptiva viste, at kvinder ved et kontinuerligt 28-dages regime fik mere udtalt follikelsuppression end kvinder, der enten fik 10 µg ethinylestradiol i 5 dage eller en 7-dages hormonfri periode (Schlaff, 2004). Endnu en publiceret farmakodynamisk undersøgelse viste, at et kontinuerligt regime med et kombineret oralt kontraceptivum med levonorgestrel/ethinylestradiol og norgestim/ethinylestradiol gav mere effektiv follikelsuppression end samme kombinerede orale antikonceptive doseringsregime med en månedlig 7-dages hormonfri periode (Birtch, 2006). Ud fra disse publicerede kliniske undersøgelser forventes Seasonique at medføre bedre ovulationskontrol og dermed større antikonceptiv virkning end sædvanlige 21/7-dages kombinerede orale kontraceptiva med levonorgestrel/ethinylestradiol. Det findes derfor ikke påkrævet at foretage en farmakodynamisk undersøgelse, hvor der sammenlignes med sædvanlige 21/7-dages kombinerede orale kontraceptiva indeholdende levonorgestrel/ethinylestradiol.

Desuden har sædvanlige 21-dages kombinerede orale kontraceptiva indeholdende levonorgestrel 150 µg/ethinylestradiol 30 µg stor udbredelse, og cyklus kan forlænges til 2 måneder uden hormonfri periode i henhold til den pågældende produktinformation i visse medlemsstater. Den manglende hormonfrie periode anses således ikke for at forringe den antikonceptive virkning, og CHMP fandt, at den veldokumenterede antikonceptive virkning med et 28-dages kombinationspræparat af levonorgestrel 150 µg/ethinylestradiol 30 µg kan ekstrapoleres til doseringsregimet for Seasonique.

Resultaterne af de kliniske undersøgelser med Seasonique støttes yderligere af data efter markedsføring. Af data uden for EU fremgår det, at den skønnede eksponering fra den første godkendelse i 2006 og frem til december 2013 er 385 901 kvindeår, men at der kun blev indberettet 10 graviditeter svarende til en indberettet graviditetsrate på 0,0026 %.

En 1-årig retrospektiv undersøgelse hos kvinder i alderen 15 til 40 år viste desuden lavere indberettet graviditetsrate med orale kontraceptiva med udvidet regime (84/7) end med »standardregimerne« 21/7 og 24/4. Undersøgelsen omfattede 52 664 kvinder (gennemsnitsalder på 27,3 år), hos hvem 84/7 blev sammenlignet med 21/7 (n=26,332 i begge grupper), samt 50 694 kvinder (gennemsnitsalder på 27,8 år), hos hvem 84/7 blev sammenlignet med 24/4 (n=25 347 i begge grupper). Den etårige graviditetsrate var statistisk signifikant lavere med 84/7-regimet end med 21/7-regimet (4,4 % mod 7,3 %; $p<0,0001$) og 24/4-regimet (4,4 % mod 6,9 %, $p<0,0001$). I 2- og 3-års kohorterne sås ligeledes statistisk signifikant højere graviditetsrate med 21/7- og 24/4-regimerne end med 84/7-regimet ($p<0,0001$) (Howard et al 2014). Nogle medlemmer af CHMP fandt ikke denne publikation acceptabel som dokumentation for den antikonceptive virkning af udvidede doseringsregimer, da denne type undersøgelser ofte er behæftet med forskellige konfunderende faktorer (anvendelsesvarigheden af de forskellige kombinerede orale kontraceptiva, graviditetsønsker, anvendelse til andre formål end antikonception). Trods disse begrænsninger taler denne publikation i det mindste ikke for ringere antikonceptiv virkning af 84/7-regimet.

Det bør bemærkes, at kombinerede analyser af begge arme (DP3-84/30 (højere dosis ethinylestradiol end Seasonique i de sidste 7 dage af cyklus) og DP3-84/10 (Seasonique-regime)) i hovedundersøgelsen PSE-301 og den støttende undersøgelse PSE-302 resulterede i et højere Pearl-indeks på 1,67 (95 % SI: [0,91; 2,80]). I DP3-84/30-armen i undersøgelse PSE-301 kunne der imidlertid ikke aflægges medicinregnskab for 3 ud af de 9 graviditeter, der indgik i analysen som »i behandling«; ud fra de foreliggende data kunne disse graviditeter betragtes som »ude af behandling«. Undersøgelse PSE-302 omfattede et begrænset antal cyklusser med eksponering og var ikke udformet med henblik på vurdering af Pearl-indeks. Af disse grunde anså CHMP ikke dette højere Pearl-indeks for at være relevant for vurderingen af Seasoniques virkning.

Ud fra omfattende resultater fra publicerede kliniske undersøgelser og i betragtning af, at det udvidede regime i Seasonique er en mindre ændring i forhold til eksisterende produkter, konkluderes det, at Seasonique trods den manglende sammenligningsarm i den farmakodynamiske undersøgelse forventes at udøve større kontrol over ovulationen end de eksisterende levonorgestrel/ethinylestradiol-kombinationsprodukter, hvis virkning er veldokumenteret. Farmakodynamiske data viste, at den ovariehæmmende virkning af Seasonique ligger inden for det område, der er iagttaget for andre godkendte kombinerede hormonale kontraceptiva. Desuden var den iagttagne graviditetsrate i de kliniske fase III-undersøgelser relativt lav (Pearl-indeks <1), og der blev ikke fundet noget signal på nedsat virkning i de omfattende erfaringer efter markedsføring. CHMP fandt derfor virkningen af Seasonique tilstrækkeligt godtgjort.

Blødningsmønster

I undersøgelse PSE 302 blev blødningsmønsteret af Seasonique sammenlignet med et 21/7-standardregime (Nordette, levonorgestrel 150 µg/ethinylestradiol 30 µg). Bedømt på antallet af kvinder, der gennemgik et års behandling, var seponering på grund af blødning/pletblødning hyppigere i gruppen på Seasonique (7,4 %) end i gruppen på sammenligningspræparatet (1,1 %), skønt det gennemsnitlige samlede antal dage med blødning/pletblødning (forventet og uventet) pr. patientmåned var 4,4 dage for både Seasonique og sammenligningspræparatet. Ansøgeren blev derfor anmodet om at foretage supplerende analyser af blødningsmønsteret baseret på tre ekstrapolationsregler med henblik på at inkludere kvinder, som havde fået seponeret behandlingen i utide, og at ekstrapolere disse data til hele den planlagte varighed på 1 år af undersøgelse PSE-302.

Det samlede antal dage med blødning/pletblødning i løbet af undersøgelsens planlagte varighed på 1 år var højere for gruppen på Seasonique end for gruppen på sammenligningspræparatet (gennemsnitligt 61-62 mod 55-56, afhængigt af ekstrapolationsregel). Som ventet var det samlede antal forventede blødninger/pletblødninger i undersøgelsens planlagte varighed 3 gange lavere for Seasonique end for sammenligningspræparatet (gennemsnitligt 11 mod 33). Derimod var der i alt dobbelt så mange dage med uventede blødninger/pletblødninger med Seasonique som med sammenligningspræparatet (gennemsnitligt 53 mod 24).

Der var ingen forskel mellem grupperne i antallet af patienter, der uanset sværhedsgrad berettede om uventet blødning: 64 (80,0 %) mod 69 (78,4 %) for let blødning, 42 (52,5 %) mod 42 (47,7 %) for moderat blødning og 14 (17,5 %) mod 13 (14,8 %) for svær blødning for henholdsvis gruppen på Seasonique og gruppen på sammenligningspræparatet.

På linje med disse resultater viste laboratorieprøverne, at Seasoniques profil for uventede blødninger/pletblødninger ikke førte til klinisk betydningsfulde forandringer.

Den totale compliance for alle behandlede patienter var ≥ 97 % i hovedundersøgelsen og ≥ 98 % i den støttende undersøgelse. I undersøgelse PSE-302 var der samme udtrædelsesrate i gruppen på Seasonique (51,6 %) som i gruppen på sammenligningspræparatet (49,5 %). Også i en åben, randomiseret fase II-undersøgelse hos 265 kvinder af 8 måneders varighed var udtrædelsesraterne, herunder seponering pga. bivirkninger, den samme for Seasonique (34,5 %) som for to 28-dages orale kontraceptiva (35,2 % og 39,1 %).

Som konklusion var det samlede antal dage med blødning/pletblødning i henhold til undersøgelse PSE-302 højere for Seasonique end for sammenligningspræparatet Nordette. Det større antal dage med

uventet blødning/pletblødning med Seasonique syntes ikke at medføre anderledes compliance end med andre 21/7-dages orale kontrceptiva. Dette støttedes yderligere af, at der ikke var anæmi eller klinisk vigtige forskelle i laboratorieresultaterne i forhold til det kombinerede orale 21/7-dages kontrceptivum. CHMP fandt derfor, at blødningsmønsteret med Seasonique hverken udgør et sikkerhedsmæssigt problem for kvinden eller forringer den antikonceptive virkning, og at der i forvejen gives tilstrækkelige oplysninger herom i den påtænkte produktinformation.

Risikostyringsplan

Ved den forudgående decentrale procedure for Seasonique blev der forelagt og vedtaget en risikostyringsplan. CHMP foretog ingen yderligere ændringer.

Samlet vurdering af benefit / risk-forholdet

Efter gennemgang af samtlige oplysninger fra ansøgeren og udtalelsen fra BSWP fandt CHMP den antikonceptive virkning af Seasonique tilstrækkeligt påvist. CHMP fandt desuden, at blødningsmønsteret ved anvendelse af Seasonique hverken var et sikkerhedsmæssigt problem eller forringede virkningen. CHMP var af den opfattelse, at risk/benefit-forholdet for Seasonique og relaterede navne er positivt.

Begrundelse for den positive udtalelse

Ud fra følgende betragtninger:

- udvalget behandlede anmeldelsen af den indbringelse, der var indledt af Frankrig i medfør af artikel 29, stk. 4, i direktiv 2001/83/EF. Tysklands fandt, at udstedelsen af markedsføringstilladelsen udgør en potentiel alvorlig risiko for den offentlige sundhed
- udvalget gennemgik alle data fra ansøgeren til dokumentation af virkningen af Seasonique og relaterede navne ved oral antikonception som udvidet doseringsregime
- udvalget finder, at de foreliggende data underbygger virkningen af Seasonique og relaterede navne som udvidet doseringsregime for et eksisterende kombineret oralt kontrceptivum
- udvalget er desuden af den opfattelse, at blødningsmønsteret med Seasonique hverken udgør et sikkerhedsmæssigt problem eller forringer den antikonceptive virkning, og at der i forvejen gives tilstrækkelige oplysninger herom i den påtænkte produktinformation
- anbefalede CHMP udstedelse af markedsføringstilladelse(r), for hvilke produktresuméet, etiketteringen og indlægssedlen er uændrede i forhold til de endelige versioner, der er fastlagt ved behandlingen i koordinationsgruppen, som anført i bilag III for Seasonique og relaterede navne (se bilag I).