

Anhang II

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Begründung für das positive Gutachten der Europäischen Arzneimittel-Agentur

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Komplette Zusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung von Seasonique und zugehörigen Bezeichnungen (siehe Anhang I)

Seasonique ist ein auf die verlängerte Anwendungsdauer von insgesamt 91 Tagen ausgelegtes orales Kontrazeptivum, das aus einer festgelegten Hormondosis-Kombination besteht, bei der zunächst über 84 Tage 150 µg Levonorgestrel plus 30 µg Ethinylestradiol gegeben werden und danach über 7 Tage 10 µg Ethinylestradiol-Filmtabletten. Levonorgestrel (LNG) ist ein Progestogen, das bekanntermaßen die Ovulation hemmt, während das gering dosierte Östrogen Ethinylestradiol (EE) eine Kontrolle der Unterdrückung der Follikelreifung gewährleistet und das Endometrium stabil hält, um Durchbruchblutungen zu minimieren. Aufgrund des geringen Östrogengehalts gehört das Präparat zu den sogenannten niedrig-dosierten kombinierten oralen Kontrazeptiva (KOK).

Beide Wirkstoffe sind in dieser Kombination in dieser Dosierung sowie in einer niedrigeren Dosierung (LNG 100 µg/ EE 20 µg) bereits zugelassen. Seasonique ist in einigen Ländern außerhalb der Europäischen Union (EU) zugelassen.

Der Antrag auf dezentralisierte Zulassung wurde gemäß Artikel 28 Absatz 3 der Richtlinie 2001/83/EG in Übereinstimmung mit Artikel 10b der Richtlinie 2001/83/EG gestellt. Als Anwendungsgebiet für Seasonique wurde „orale Kontrazeption“ vorgeschlagen.

Im Rahmen des dezentralisierten Verfahrens war der Einspruch erhebende Mitgliedstaat der Ansicht, dass die kontrazeptive Wirksamkeit von Seasonique nicht ausreichend nachgewiesen sei. Da in der Zulassungsstudie PSE-301 mit der klassischen Poisson-Methode tatsächlich keine adäquate Präzision für das 95 %-Konfidenzintervall (95 %-KI) der Punktschätzung des Gesamt-Pearl-Index (PI) für Seasonique bei Frauen im Alter von 18 bis 35 Jahren erreicht wurde (Punktschätzung 0,76; 95 %-KI: 0,16-2,22), präsentierte der Antragsteller weitere Analysen, bei der das 95 %-KI nach einer Bootstrap-Methode berechnet worden war. Mit dieser nachträglich (*post-hoc*) gewählten Methode würde eine adäquate Präzision hinsichtlich der Anforderungen für hormonelle Kontrazeptiva der CHMP-Leitlinie zur klinischen Untersuchung steroidal Kontrazeptiva bei Frauen (EMA/CPMP/EWP/519/98 Rev. 1) (abhängig von der spezifischen Bootstrap-Simulation) mit einer Punktschätzung von 0,76 und einem 95 %-KI von (0,0-1,76) knapp erreicht.

Außerdem vertrat der Einspruch erhebende Mitgliedstaat die Ansicht, dass das Muster der Menstruationsblutung nicht günstig sei und eine potenzielle Beeinträchtigung der Compliance und Wirksamkeit des Kontrazeptivums nicht ausgeschlossen werden könne.

Das dezentralisierte Verfahren wurde am Tag 210 abgeschlossen. Die meisten betroffenen Mitgliedstaaten stimmten den Schlussfolgerungen des Referenzmitgliedstaats zu; eine Ausnahme bildete Deutschland, das eine potenziell schwerwiegende Gefahr für die öffentliche Gesundheit befürchtete. Aus diesem Grund wurde eine Befassung durch den CMD(h) eingeleitet. Weitere Analysen beider Studienarme (DP3-84/30 [höhere EE-Dosis als in Seasonique in den letzten 7 Tagen des Zyklus] und DP3-84/10 [Seasonique]) der Zulassungsstudie PSE-301 und der unterstützenden Studie PSE-302 lieferten trotz des größeren Stichprobenumfangs keine zuverlässigere Schätzung der kontrazeptiven Wirksamkeit von Seasonique und führten zu einem höheren PI von 1,67 (95 %-KI: 0,91-2,80). Die von Deutschland geäußerten gravierenden Bedenken konnten demnach im Rahmen des CMD(h)-

Befassungsverfahrens nicht ausgeräumt werden und das Problem wurde an den Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) verwiesen.

Kritische Beurteilung

Das klinische Entwicklungsprogramm für Seasonique beinhaltete zwei randomisierte klinische Studien der Phase III, die Zulassungsstudie PSE-301 und die unterstützende Studie PSE-302, die speziell zur Bewertung der Ergebnisse der in den USA durchgeführten endometrialen Biopsien diente.

Wirksamkeit des Kontrazeptivums

In der Zulassungsstudie PSE-301 wurden unter Einnahme von Seasonique in 1578 91-Tage-Zyklen bei 621 Frauen im Alter von 18 bis 35 Jahren 3 Schwangerschaften beobachtet, was nach dem Poisson-Modell zu einem Gesamt-PI von 0,76 mit einem 95 %-KI von 0,16 bis 2,22 führt. Wie bereits erwähnt, legte der Antragsteller die zusätzliche im Rahmen des dezentralisierten Verfahrens durchgeführte Analyse vor, bei der anhand der Bootstrap-Methode eine adäquate Präzision für kontrazeptive Methoden erreicht wurde, wie durch den 95 %-KI von 0,0 – 1,76 gezeigt. Es wurden jedoch Bedenken hinsichtlich der Eigenschaften der Überdeckungswahrscheinlichkeit dieser Post-hoc-Analyse geäußert. Zur Beurteilung der Gültigkeit dieser Methode im vorliegenden Fall ersuchte der CHMP um Rat von der Arbeitsgruppe Biostatistik (*Biostatistics Working Party*, BSWP).

Der CHMP unterstützte die Position der BSWP, die zu dem Schluss kam, dass die Bootstrap-Methode generell ungeeignet ist, um ein Konfidenzintervall für einen PI zu berechnen; erst recht in diesem Beispiel, in dem sie nicht zuvor spezifiziert worden war und erst durchgeführt wurde, nachdem sich die Ergebnisse der konventionelleren Analyse als negativ erwiesen hatten. Der mit der Poisson-Methode errechnete PI wurde daher angesichts der Tatsache, dass die verlängerte Anwendungsdauer bei Seasonique nur eine geringfügige Änderung eines existierenden Produkts darstellt, als akzeptabel betrachtet.

Die Hormonkombination LNG 150 µg/EE 30 µg ist schließlich seit über 35 Jahren in der EU als Kontrazeptivum zugelassen und ihre Wirksamkeit ist gut dokumentiert.

Darüber hinaus führte der Antragsteller über einen verlängerten Zyklus von 91 Tagen (84 Tage LNG/EE, gefolgt von ausschließlich EE über 7 Tage) eine nicht-vergleichende Pharmakodynamikstudie (PD-Studie) mit der Bezeichnung „DR-105-101“ durch. Für die Analyse wurde dieser Zeitraum in zwei 28-Tage- und einen 35-Tage-Zeitraum aufgeteilt. Bei zwei Probandinnen (5,71 % der Frauen) fand während des zweiten 28-Tage-Zeitraums der Eisprung statt, von denen eine auch im dritten Zeitraum ihren Eisprung hatte; somit ergibt sich eine Gesamt-Eierstockaktivität von 2,86 (95 %-KI: 0,78-7,22) über einen Zeitraum von 91 Tagen. Das Fehlen eines Vergleichs-Studienarms wurde als gerechtfertigt betrachtet, da der Wirkmechanismus dieser Hormonkombination in dieser Dosierung hinlänglich bekannt ist und da die einzigen Unterschiede zwischen Seasonique und anderen erhältlichen LNG/EE-Kombinationsprodukten in der Behandlungsdauer (84 Tage bei Seasonique gegenüber 21 Tagen) und der Verabreichung von 10 µg EE während der letzten 7 Tage des Zyklus bei Seasonique anstelle eines hormonfreien Intervalls (HFI) liegen. Außerdem haben mehrere veröffentlichte pharmakodynamische Studien gezeigt, dass mit einem kürzen HFI eine stärkere Hemmung des Eisprungs stattfindet. Die Spiegel von follikelstimulierendem Hormon (FSH), luteinisierendem Hormon (LH), Estradiol und Inhibin B wurden effektiver unterdrückt, wenn die Dauer des HFI von 7 auf 3 bzw. 4 Tage pro 28-Tage-Behandlungszyklus reduziert wurde (Willis, 2006). Diese ausgeprägtere Unterdrückung wurde auch bei

folgenden Anwendungsschemata gezeigt: Drospirenon 3 mg/EE 2 µg 24/4 im Vergleich zu 21/7-Standardbehandlung (Klipping, 2008), bei Nomegestrolacetat/17β-Estradiol 24/4 zum Einnehmen im Vergleich zu 21/7 (Christin-Maitre, 2011) und bei 0,075 mg Gestoden/20 µg EE 23-Tage-Schema im Vergleich zum 21-Tage-Schema (Spona, 1996). Außerdem wurde in der Fachliteratur gezeigt, dass die Eliminierung des HFI mit einer besseren Hemmung der Eisprungaktivität einhergeht. Eine veröffentlichte Studie mit 3 verschiedenen Studienarmen mit kombinierten oralen Kontrazeptiva (KOK) zeigte, dass Frauen, die mit einem durchgängigen 28-Tage-Schema behandelt wurden, eine ausgeprägtere Follikelsuppression aufwiesen als Frauen, die entweder eine ergänzende Behandlung mit 10 µg EE über 5 Tage erhielten oder ein 7-tägiges HFI hatten (Schlaff, 2004). Eine weitere veröffentlichte pharmakodynamische Studie zeigte, dass ein durchgängiges KOK-Schema mit Levonorgestrel/EE und Norgestimat/EE in einer effektiveren Follikelsuppression resultierte als dasselbe KOK-Anwendungsschema mit einem monatlichen 7-tägigen HFI (Birtch, 2006). Basierend auf den Ergebnissen dieser veröffentlichten klinischen Studien ist davon auszugehen, dass Seasonique den Eisprung besser kontrolliert, was wiederum im Vergleich zu Standard-KOK mit 21/7 Tagen LNG/EE zu einer höheren kontrazeptiven Wirksamkeit führt; deshalb wird eine Pharmakodynamikstudie zum Vergleich mit Standard-KOK mit 21/7 Tagen LNG/EE nicht als obligatorisch betrachtet.

Außerdem ist die Anwendung von Standard-KOK mit 21/7 Tagen LNG 150 µg/EE 30 µg weit verbreitet, und laut den jeweiligen Produktinformationen in einigen Mitgliedstaaten kann der Zyklus auf 2 Monate ohne HFI verlängert werden. Das Fehlen eines hormonfreien Intervalls wird also nicht als die kontrazeptive Wirksamkeit verringernd betrachtet und der CHMP kam zu dem Schluss, dass die gut dokumentierte kontrazeptive Wirksamkeit der 28-Tage-Kombination aus 150 µg LNG/30 µg EE auf die Seasonique-Anwendung extrapoliert werden kann.

Die in den klinischen Studien mit Seasonique erzielten Ergebnisse werden außerdem durch die Daten nach Markteinführung gestützt. Laut außerhalb der EU gewonnenen Daten wurden im Zeitraum von der ersten Zulassung im Jahr 2006 bis Dezember 2013 bei einer geschätzten Anwendung von 385 901 Frauenjahren nur 10 Schwangerschaften gemeldet, was einer Schwangerschafts-Melderate von 0,0026 % entspricht.

Weiterhin zeigte eine 1-Jahres-Retrospektivstudie, an der Frauen im Alter zwischen 15 und 40 Jahren teilgenommen hatten, dass die gemeldeten Schwangerschaftsraten bei der Anwendung oraler Kontrazeptiva (OK) mit verlängertem Zyklus (84/7) niedriger waren als bei „Standard“-Anwendungsschemata (21/7 und 24/4). In die Studie wurden zum Vergleich des 84/7-Schemas mit dem 21/7-Schema 52.664 Frauen (mittleres Alter 27,3 Jahre) (n=26.332 in beiden Gruppen) aufgenommen, während zum Vergleich des 84/7-Schemas mit dem 24/4-Schema 50.694 Frauen (mittleres Alter 27,8 Jahre) (n=25.347 in beiden Gruppen) aufgenommen wurden. Die Schwangerschaftsraten nach einem Jahr waren bei dem Anwendungsschema 84/7 statistisch signifikant niedriger als bei dem Anwendungsschema 21/7 (4,4 % vs. 7,3 %; p<0,0001) und dem Anwendungsschema 24/4 (4,4 % vs. 6,9 %, p<0,0001). Statistisch signifikant höhere Schwangerschaftsraten bei den Anwendungsschemata 21/7 und 24/4 im Vergleich zur Anwendung 84/7 (p<0,0001) wurden auch in den 2- und 3-Jahres-Kohorten beobachtet (Howard, 2014). Einige CHMP-Mitglieder waren der Ansicht, dass diese Veröffentlichung als Beweis für die kontrazeptive Wirksamkeit von Anwendungsschemata mit verlängerter Zyklusdauer nicht akzeptabel sei, da die verwendete Studienform für verschiedene Störfaktoren anfällig ist (Dauer der Anwendung verschiedener KOK, Schwangerschaftsabsicht, Anwendung aus anderen Gründen als einer Schwangerschaftsvermeidung). Trotz dieser Einschränkungen spricht diese Veröffentlichung wenigstens nicht für eine verminderte kontrazeptive Wirksamkeit des 84/7-Anwendungsschemas.

Zu beachten ist, dass die kombinierten Analysen mit beiden Studienarmen (DP3-84/30 [höhere Dosis EE als in Seasonique in den letzten 7 Tagen des Zyklus] und DP3-84/10 [Seasonique-Schema]) der Zulassungsstudie PSE-301 und der unterstützenden Studie PSE-302 in einem höheren PI von 1,67 (95 %-KI 0,91-2,80) resultierte. Allerdings ist im DP3-84/30-Arm der Studie PSE-301 bei 3 der 9 Schwangerschaften, die mit der Einstufung „während der Behandlung auftretend“ in die Analyse aufgenommen wurden, keine Dokumentation und Kontrolle der Studienmedikation erfolgt; basierend auf den verfügbaren Daten ist es in der Tat so, dass diese Schwangerschaften möglicherweise als „nicht während der Behandlung auftretend“ eingestuft werden müssen. Die Studie PSE-302 beinhaltete eine begrenzte Anzahl von Zyklen mit Exposition gegenüber dem Arzneimittel und wurde nicht für die PI-Auswertung konzipiert. Aus diesen Gründen erachtete der CHMP diesen höheren PI nicht als für die Beurteilung der Wirksamkeit von Seasonique relevant.

Obwohl die PD-Studie keinen Vergleichsarm enthielt, lässt sich basierend auf den umfangreichen Ergebnissen aus veröffentlichten klinischen Studien und angesichts der Tatsache, dass das verlängerte Anwendungsschema bei Seasonique gegenüber existierenden Produkten nur eine geringfügige Änderung darstellt, schlussfolgern, dass Seasonique im Vergleich zu den LNG/EE-Kombinationsprodukten, deren Wirksamkeit gut dokumentiert ist, eine bessere Kontrolle des Eisprungs ermöglicht. Die PD-Daten zeigten, dass die Wirksamkeit zur Hemmung des Eisprungs von Seasonique in dem Bereich liegt, der bei anderen zugelassenen kombinierten hormonellen Kontrazeptiva beobachtet wird. Darüber hinaus war die Schwangerschaftsrate in der klinischen Studie der Phase III relativ niedrig ($PI < 1$), und in den umfangreichen Anwendungserfahrungen nach Markteinführung wurden keine Anzeichen für eine reduzierte Wirksamkeit beobachtet. Daher erachtete der CHMP die Wirksamkeit von Seasonique als ausreichend belegt.

Muster der Menstruationsblutung

In der Studie PSE 302 wurde das Muster der Menstruationsblutung bei Seasonique mit dem Standardschema 21/7-Tage-Zyklus verglichen (Nordette, LNG 150 µg/EE 30 µg und HFI von 7 Tagen). Obwohl bei Frauen, die ein volles Behandlungsjahr abgeschlossen hatten, ein Absetzen der Behandlung aufgrund von unerwünschten Ereignissen in Zusammenhang mit Blutungen/Schmierblutungen in der Seasonique-Gruppe mit 7,4 % häufiger zu verzeichnen war als in der Vergleichsgruppe (1,1 %), war die mittlere Gesamtanzahl an Tagen mit Blutungen/Schmierblutungen (planmäßig und unplanmäßig) pro Patientenmonat ähnlich, und zwar 4,4 Tage sowohl bei Seasonique als auch bei dem Vergleichspräparat. Daher wurde der Antragsteller aufgefordert, zusätzliche Analysen zum Muster der Menstruationsblutung auf Basis von drei Extrapolationsregeln durchzuführen, um Frauen, die die Einnahme vorzeitig abbrechen, miteinzubeziehen und diese Daten auf die gesamte geplante Dauer der Studie PSE-302 von 1 Jahr zu extrapolieren.

Die Gesamtzahl an Tagen mit Blutung/Schmierblutung war innerhalb der geplanten Studiendauer von 1 Jahr bei der Seasonique-Gruppe höher als bei der Vergleichsgruppe (Mittelwert 61-62, vs. 55-56, abhängig von der Extrapolationsregel). Erwartungsgemäß war aufgrund des verlängerten Anwendungsschemas die Gesamtzahl der planmäßigen Blutungen/Schmierblutungen innerhalb der geplanten Studiendauer bei Seasonique um den Faktor 3 niedriger als bei dem Vergleichspräparat (Mittelwert 11 vs. 33). Im Gegensatz dazu war die Gesamtzahl an Tagen mit unplanmäßigen Blutungen/Schmierblutungen mit Seasonique doppelt so hoch wie bei dem Vergleichspräparat (Mittelwert 53 vs. 24).

Ähnliche Zahlen an Patientinnen meldeten unplanmäßige Blutungen von jedem Schweregrad: 64 (80,0 %) bzw. 69 (78,4 %) leichte Blutung, 42 (52,5 %) bzw. 42 (47,7 %) mäßige Blutung und 14 (17,5 %) bzw. 13 (14,8 %) starke Blutung in der Seasonique- bzw. der Vergleichsgruppe.

In Übereinstimmung mit diesen Befunden zeigten die Laborergebnisse, dass das unplanmäßige Blutungs-/Schmierblutungsprofil bei Seasonique nicht zu klinisch signifikanten Änderungen führte.

Die Gesamt-Compliance für alle behandelten Patientinnen lag bei ≥ 97 % in der Zulassungsstudie und bei ≥ 98 % in der unterstützenden Studie. In der Studie PSE-302 wurden bei der Seasonique-Gruppe und der Vergleichsgruppe vergleichbare Abbruchraten (51,6 % vs. 49,5 %) beobachtet. Auch in einer unverblindeten, randomisierten Studie der Phase II, an der 265 Frauen über 8 Monate teilnahmen, wurden vergleichbare Abbruchraten, u. a. Abbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen, bei Seasonique (34,5 %) und zwei 28-Tage-OK (35,2 % bzw. 39,1 %) beobachtet.

Abschließend kann laut Studie PSE-302 festgehalten werden, dass die Gesamtzahl an Tagen mit Blutung/Schmierblutung bei Seasonique höher war als beim Vergleichspräparat Nordette. Die bei Seasonique erhöhte Anzahl an Tagen mit unplanmäßiger Blutung/Schmierblutung schien im Vergleich zu anderen 21/7-Tagezyklus-OK keinen Einfluss auf die Compliance zu haben. Dies wurde ferner untermauert durch das Fehlen einer Anämie oder klinisch relevanter Veränderungen der Laborergebnisse im Vergleich zu den 21/7-Tagezyklus-KOK. Der CHMP vertrat daher die Auffassung, dass das Muster der Menstruationsblutung bei Seasonique weder ein Sicherheitsproblem für Frauen darstellt, noch die kontrazeptive Wirksamkeit beeinträchtigt. Adäquate Angaben hierzu wurden bereits in die vorgeschlagene Produktinformation aufgenommen.

Risikomanagement-Plan (RMP)

Ein Risikomanagementplan wurde im Rahmen des vorangegangenen dezentralisierten Verfahrens zu Seasonique vorgelegt und vereinbart. Es wurden keine zusätzlichen Änderungen durch den CHMP vorgenommen.

Allgemeines Nutzen-Risiko-Verhältnis

Unter Berücksichtigung aller vom Antragsteller eingereichten Daten und der Ansicht der BSWP gelangte der CHMP zu der Auffassung, dass die kontrazeptive Wirksamkeit von Seasonique angemessen nachgewiesen wurde. Der CHMP berücksichtigte auch, dass das mit der Anwendung von Seasonique verbundene Blutungsmuster weder ein Sicherheitsproblem darstellte noch die Wirksamkeit beeinträchtigte. Der CHMP war der Ansicht, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Seasonique und zugehörigen Bezeichnungen als günstig erachtet wird.

Begründung für das befürwortende Gutachten

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der Ausschuss prüfte die Mitteilung über das von Frankreich gemäß Artikel 29 Absatz 4 der Richtlinie 2001/83/EG eingeleitete Befassungsverfahren. Deutschland war der Ansicht, dass die

Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen ein potenziell schwerwiegendes Risiko für die öffentliche Gesundheit darstellt.

- Der Ausschuss prüfte alle vom Antragsteller zum Nachweis der Wirksamkeit von Seasonique und zugehörigen Bezeichnungen zur oralen Kontrazeption mit verlängerter Anwendung eingereichten Daten.
- Der Ausschuss ist der Ansicht, dass die verfügbaren Daten die Wirksamkeit von Seasonique und zugehörigen Bezeichnungen als verlängertes Anwendungsschema eines existierenden kombinierten oralen Kontrazeptivums stützen.
- Der Ausschuss vertritt außerdem die Ansicht, dass das mit der Anwendung von Seasonique und zugehörigen Bezeichnungen verbundene Blutungsmuster weder ein Sicherheitsproblem darstellt noch die kontrazeptive Wirksamkeit beeinträchtigt und zu diesem Punkt ausreichende Informationen in die vorgeschlagene Produktinformation aufgenommen wurden –

hat der CHMP die Erteilung der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen empfohlen, deren Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Etikettierung und Packungsbeilage gemäß den im Rahmen des Verfahrens der Koordinierungsgruppe erzielten Endfassungen, wie in Anhang III zu Seasonique und zugehörigen Bezeichnungen (siehe Anhang I) dargelegt, beibehalten werden.