

Παράρτημα ΙΙ

***Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την έκδοση θετικής γνώμης που
παρουσιάστηκαν από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων***

Επιστημονικά πορίσματα

Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης του Seasonique και των λοιπών εμπορικών ονομασιών του (βλ. παράρτημα I)

Το Seasonique είναι ένα παρατεταμένο δοσολογικό σχήμα χορηγούμενων από το στόμα αντισυλληπτικών, διάρκειας 91 ημερών. Περιλαμβάνει σταθερή δόση λεβονοργεστρέλης 150 μg σε συνδυασμό με αιθινυλοιστραδιόλη 30 μg επί 84 ημέρες, ενώ για τις επόμενες 7 ημέρες η αιθινυλοιστραδιόλη χορηγείται σε μορφή επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων 10 μg. Η λεβονοργεστρέλη (LGN) είναι προγεσταγόνο με γνωστές ιδιότητες αναστολής της ωορρηξίας, ενώ η χαμηλή δόση αιθινυλοιστραδιόλης (EE) (οιστρογόνο) διασφαλίζει τον έλεγχο της καταστολής της ανάπτυξης των ωοθυλακίων και σταθεροποιεί το ενδομήτριο ώστε να ελαχιστοποιείται η παροξυσμική αιμορραγία. Λόγω της μικρής περιεκτικότητας σε οιστρογόνο, το σκεύασμα ανήκει στην κατηγορία των λεγόμενων συνδυασμένων αντισυλληπτικών χαμηλής δόσης για χορήγηση από το στόμα.

Αμφότερες οι δραστικές ουσίες έχουν λάβει άδεια κυκλοφορίας υπό τη μορφή του συγκεκριμένου συνδυασμού, στις προαναφερθείσες και σε χαμηλότερες δόσεις (LGN 100 μg/EE 20 μg). Το Seasonique έχει λάβει άδεια κυκλοφορίας σε ορισμένες χώρες εκτός Ευρωπαϊκής Ένωσης (EE).

Η αίτηση για έγκριση μέσω αποκεντρωμένης διαδικασίας υποβλήθηκε δυνάμει του άρθρου 28 παράγραφος 3 της οδηγίας 2001/83/EK σύμφωνα με το άρθρο 10 στοιχείο β) της οδηγίας 2001/83/EK. Η προτεινόμενη ένδειξη για το Seasonique ήταν «αντισύλληψη χορηγούμενη από το στόμα».

Στο πλαίσιο της αποκεντρωμένης διαδικασίας, το κράτος μέλος που ήγειρε ενστάσεις διατύπωσε τη γνώμη ότι η αντισυλληπτική αποτελεσματικότητα του Seasonique δεν είχε καταδειχθεί επαρκώς. Όντως, από την κλασική μέθοδο Poisson που χρησιμοποιήθηκε στο πλαίσιο της βασικής μελέτης PSE-301 δεν προέκυψε επαρκής ακρίβεια ως προς το ΔΕ 95% των συνολικών σημειακών εκτιμήσεων του δείκτη Pearl (PI) για το Seasonique σε γυναίκες ηλικίας 18-35 ετών (σημειακή εκτίμηση 0,76, ΔΕ 95%: 0,16 – 2,22). Ως εκ τούτου, για τον υπολογισμό του διαστήματος εμπιστοσύνης 95% ο αιτών παρουσίασε πρόσθετες αναλύσεις με χρήση της μεθόδου Bootstrap. Με τη συγκεκριμένη μέθοδο, η οποία επελέγη εκ των υστέρων, επαρκής ακρίβεια, σύμφωνα με τις απαιτήσεις που προβλέπει για τις ορμονικές αντισυλληπτικές μεθόδους η κατευθυντήρια γραμμή της CHMP σχετικά με την κλινική έρευνα για τα στεροειδή αντισυλληπτικά σε γυναίκες (EMA/CPMP/EWP/519/98 Rev. 1), επιτυγχάνεται (ανάλογα με την εκάστοτε προσομοίωση Bootstrap) με σημειακή εκτίμηση της τάξης του 0,76 και ΔΕ 95 %: 0,0 - 1,76.

Επιπλέον, το κράτος μέλος που ήγειρε ενστάσεις έκρινε μη αποδεκτή τη συχνότητα αιμορραγίας, χωρίς να μπορεί να αποκλείσει δυνητική επίδραση στη συμμόρφωση προς τη θεραπεία και στην αντισυλληπτική αποτελεσματικότητα.

Η αποκεντρωμένη διαδικασία ολοκληρώθηκε την ημέρα 210, με τα περισσότερα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη να συμφωνούν με τα συμπεράσματα της έκθεσης αξιολόγησης του κράτους μέλους αναφοράς, με εξαίρεση την Γερμανία, η οποία ήγειρε ανησυχία περί δυνητικού σοβαρού κινδύνου για τη δημόσια υγεία. Ως εκ τούτου, κινήθηκε διαδικασία παραπομπής στη CMDh. Από τις περαιτέρω αναλύσεις σε αμφότερα τα σκέλη (DP3-84/30 (υψηλότερη δόση αιθινυλοιστραδιόλης από ό,τι Seasonique κατά τις 7 τελευταίες ημέρες του κύκλου) και DP3-84/10 (Seasonique)) της βασικής μελέτης PSE-301, καθώς και από την υποστηρικτική μελέτη PSE-302, δεν προέκυψε καμία αξιόπιστη εκτίμηση της αντισυλληπτικής

αποτελεσματικότητας του Seasonique, παρά την αύξηση του μεγέθους του δείγματος και την επακόλουθη αύξηση του δείκτη Pearl σε 1,67 με ΔΕ 95%: 0,91 - 2,80). Η σημαντική ανησυχία που εξέφρασε η Γερμανία δεν διευθετήθηκε κατά τη διάρκεια της παραπομπής στη CMDh και, ως εκ τούτου, το ζήτημα παραπέμφθηκε στη CHMP.

Κρίσιμη αξιολόγηση

Το πρόγραμμα κλινικής ανάπτυξης του Seasonique περιελάμβανε δύο τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές φάσης III, τη βασική μελέτη PSE-301 και την υποστηρικτική μελέτη PSE-302 (ειδικά σχεδιασμένη για την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων βιοψίας του ενδομητρίου). Οι δοκιμές και οι μελέτες διενεργήθηκαν στις Ηνωμένες Πολιτείες.

Αντισυλληπτική αποτελεσματικότητα

Στη βασική μελέτη PSE-301, σε 1.578 κύκλους διάρκειας 91 ημερών με το Seasonique, παρατηρήθηκαν 3 κυήσεις μεταξύ 621 γυναικών ηλικίας 18-35 ετών. Ο συνολικός δείκτης Pearl που υπολογίστηκε βάσει του μοντέλου Poisson ήταν 0,76 με ΔΕ 95%: 0,16 - 2,22. Όπως αναφέρθηκε, κατά τη διάρκεια της αποκεντρωμένης διαδικασίας ο αιτών παρουσίασε πρόσθετες αναλύσεις βάσει της μεθόδου Bootstrap, με επαρκή ακρίβεια ως προς τις αντισυλληπτικές μεθόδους, όπως υποδεικνύεται από το ΔΕ 95 %: 0,0 – 1,76. Ωστόσο, διατυπώθηκαν προβληματισμοί σχετικά με τις ιδιότητες της συγκεκριμένης εκ των υστέρων ανάλυσης ως προς την πιθανότητα κάλυψης. Η CHMP ζήτησε τη γνώμη της Ομάδας Εργασίας Βιοστατιστικής (BSWP) σχετικά με την εγκυρότητα της συγκεκριμένης μεθόδου στην προκειμένη περίπτωση.

Η CHMP συντάχθηκε με τη γνώμη της BSWP, σύμφωνα με την οποία η μέθοδος Bootstrap δεν προσφέρεται εν γένει για τον υπολογισμό των διαστημάτων εμπιστοσύνης του δείκτη Pearl, πόσω δε μάλλον στη συγκεκριμένη περίπτωση, όπου δεν είχε προσδιορισθεί εκ των προτέρων, αλλά χρησιμοποιήθηκε μόνο μετά από τα αρνητικά αποτελέσματα της πιο συμβατικής ανάλυσης. Κατά συνέπεια, η τιμή του δείκτη Pearl που υπολογίστηκε με τη μέθοδο Poisson κρίθηκε αποδεκτή, λαμβανομένου υπόψη ότι το παρατεταμένο σχήμα του Seasonique συνιστά ήσσονος σημασίας τροποποίηση του υφιστάμενου προϊόντος.

Πράγματι, ο συνδυασμός 150 μg λεβονοργεστρέλης και 30 μg αιθινυλοιστραδιόλης κυκλοφορεί στην ΕΕ ως αντισυλληπτικό επί 35 και πλέον έτη, η δε αποτελεσματικότητά του είναι τεκμηριωμένη.

Επιπλέον, ο αιτών διεξήγαγε μια μη συγκριτική φαρμακοδυναμική μελέτη, την DR-105-101, κατά τη διάρκεια ενός παρατεταμένου κύκλου αγωγής 91 ημερών (84 ημέρες με συνδυασμό λεβονοργεστρέλης/αιθινυλοιστραδιόλης και στη συνέχεια 7 ημέρες μόνο με αιθινυλοιστραδιόλη). Για τους σκοπούς της ανάλυσης, το διάστημα αυτό χωρίστηκε σε δύο περαιτέρω διαστήματα, ένα διάρκειας 28 ημερών και ένα διάρκειας 35 ημερών. Ωρρηξία είχαν δύο συμμετέχουσες (5,71% των γυναικών) κατά το δεύτερο διάστημα των 28 ημερών, εκ των οποίων η μία είχε ωρρηξία και κατά το τρίτο διάστημα, με το συνολικό ποσοστό δραστηριότητας των ωθηκών σε διάστημα 91 ημερών να αντιστοιχεί σε 2,86% (ΔΕ 95%: 0,78 - 7,22). Η απουσία σκέλους σύγκρισης θεωρήθηκε δικαιολογημένη με το σκεπτικό ότι, καθώς ο μηχανισμός δράσης του συγκεκριμένου ορμονικού συνδυασμού στη συγκεκριμένη δόση είναι γνωστός, οι μόνες διαφορές μεταξύ του Seasonique και των υφιστάμενων προϊόντων συνδυασμού λεβονοργεστρέλης/αιθινυλοιστραδιόλης είναι η διάρκεια της αγωγής (84 ημέρες έναντι 21 ημερών, αντιστοίχως) και η χορήγηση 10μg αιθινυλοιστραδιόλης κατά τις 7 τελευταίες ημέρες του κύκλου αντί της παρεμβολής χρονικού διαστήματος χωρίς ορμόνες, αντιστοίχως. Επιπλέον, από

διάφορες δημοσιευμένες φαρμακοδυναμικές μελέτες προκύπτει ότι ο βαθμός αναστολής της ωορρηξίας αυξάνεται όταν μειώνεται το χρονικό διάστημα χωρίς ορμόνες. Τα επίπεδα της ωοθυλακιοτρόπου ορμόνης (FSH), της ωχρινोटρόπου ορμόνης (LH), της οιστραδιόλης και της ανασταλτίνης Β μειώθηκαν ακόμη πιο αποτελεσματικά όταν η διάρκεια του διαστήματος χωρίς ορμόνες μειώθηκε από 7 σε 3 έως 4 ημέρες κατά τη διάρκεια του κύκλου αγωγής των 28 ημερών (Willis, 2006). Αυξημένη ορμονική καταστολή παρατηρήθηκε και με το σχήμα των 3 mg δροσπιρενόνης /2 μg αιθινυλοιστραδιόλης διάρκειας 24 ημερών με διάστημα 4 ημερών χωρίς ορμόνες (24/4) σε σύγκριση με το σύνηθες σχήμα 21/7 (Klipping, 2008), καθώς και με το πόσιμο σχήμα οξικής νομεγεστρόλης/οιστραδιόλης 17b (24/4) σε σύγκριση με το σχήμα 21/7 (Christin-Maitre, 2011), όπως και με το σχήμα 0,075 mg γεστοδένης/20 μg αιθινυλοιστραδιόλης διάρκειας 23 ημερών σε σύγκριση με το σχήμα 21 ημερών (Spona, 1996). Από τη βιβλιογραφία προκύπτει επίσης ότι η κατάργηση του διαστήματος χωρίς ορμόνες σχετίζεται με καλύτερη αναστολή της δραστηριότητας των ωοθηκών. Σύμφωνα με μια δημοσιευμένη μελέτη με τρία διαφορετικά σκέλη συνδυασμένων αντισυλληπτικών χορηγούμενων από το στόμα, στις γυναίκες που έλαβαν συνεχόμενο σχήμα διάρκειας 28 ημερών παρατηρήθηκε μεγαλύτερη καταστολή της ανάπτυξης των ωοθυλακίων από ό,τι σε γυναίκες που έλαβαν συμπληρωματικά 10 μg αιθινυλοιστραδιόλης επί 5 ημέρες ή δεν έλαβαν ορμόνες για 7 ημέρες (Schlaff, 2004). Από μια άλλη φαρμακοδυναμική μελέτη προέκυψε ότι η χορήγηση συνεχόμενου σχήματος συνδυασμού είτε λεβονοργεστρέλης/αιθινυλοιστραδιόλης είτε νοργεσιμάτης/αιθινυλοιστραδιόλης από το στόμα είχε ως αποτέλεσμα μεγαλύτερη καταστολή της ανάπτυξης των ωοθυλακίων από ό,τι το ίδιο σχήμα συνδυασμένων αντισυλληπτικών χορηγούμενο από το στόμα με διακοπή των ορμονών 7 ημέρες τον μήνα (Birtch, 2006). Βάσει των αποτελεσμάτων των συγκεκριμένων δημοσιευμένων κλινικών μελετών, αναμένεται ότι με το Seasonique επιτυγχάνεται καλύτερος έλεγχος της ωορρηξίας και, κατ' επέκταση, μεγαλύτερη αντισυλληπτική αποτελεσματικότητα σε σύγκριση με το σύνηθες σχήμα συνδυασμού λεβονοργεστρέλης/αιθινυλοιστραδιόλης που χορηγείται από το στόμα για διάστημα 21 ημερών με διακοπή των ορμονών για 7 ημέρες. Κατά συνέπεια, δεν είναι υποχρεωτική η διενέργεια φαρμακοκινητικής μελέτης σύγκρισης με το σύνηθες σχήμα συνδυασμού λεβονοργεστρέλης/αιθινυλοιστραδιόλης που χορηγείται από το στόμα για διάστημα 21 ημερών με διακοπή των ορμονών για 7 ημέρες.

Επιπλέον, τα συνήθη συνδυασμένα αντισυλληπτικά που χορηγούνται από το στόμα επί 21 ημέρες με διακοπή των ορμονών για 7 ημέρες και περιέχουν 150 μg λεβονοργεστρέλης/30 μg αιθινυλοιστραδιόλης χρησιμοποιούνται ευρέως και, σύμφωνα με τις πληροφορίες προϊόντος σε ορισμένα κράτη μέλη, η διάρκεια του κύκλου μπορεί να παραταθεί στους 2 μήνες χωρίς διάστημα διακοπής των ορμονών. Συνεπώς, η κατάργηση διαστήματος χωρίς ορμόνες δεν θεωρείται ότι μειώνει την αντισυλληπτική αποτελεσματικότητα και η CHMP έκρινε ότι η αντισυλληπτική αποτελεσματικότητα του συνδυασμού 150 μg λεβονοργεστρέλης και 30 μg αιθινυλοιστραδιόλης επί 28 ημέρες είναι επαρκώς τεκμηριωμένη και μπορεί να παρεκταθεί στο δοσολογικό σχήμα του Seasonique.

Τα αποτελέσματα που προέκυψαν από τις κλινικές δοκιμές με Seasonique υποστηρίζονται περαιτέρω από μετεγκριτικά δεδομένα. Τα δεδομένα από χώρες εκτός ΕΕ, από την πρώτη έγκριση του φαρμάκου το 2006 έως τον Δεκέμβριο του 2013, δείχνουν ότι, αν και η εκτιμώμενη έκθεση ανερχόταν σε 385.901 γυναίκες-έτη, οι κυήσεις που αναφέρθηκαν ήταν μόλις 10, με ποσοστό αναφοράς κυήσεων της τάξης του 0,0026 %.

Επιπλέον, μια αναδρομική μελέτη διάρκειας 1 έτους σε γυναίκες 15 έως 40 ετών έδειξε ότι τα αναφερθέντα ποσοστά κυήσεων ήταν χαμηλότερα με το παρατεταμένο δοσολογικό σχήμα αντισυλληπτικών για χορήγηση από το στόμα (84/7) από ό,τι με τα συνήθη δοσολογικά σχήματα (21/7 και 24/4). Στο πλαίσιο αυτής της μελέτης, στη σύγκριση του σχήματος 84/7 με το σχήμα 21/7 μετείχαν 52.664 γυναίκες (μέσος όρος ηλικίας 27,3 έτη) (n=26.332 σε αμφότερες τις ομάδες), στη δε σύγκριση

του σχήματος 84/7 με το σχήμα 24/4 ($n=25.347$ σε αμφότερες τις ομάδες) μετείχαν 50.694 γυναίκες (μέσος όρος ηλικίας 27,8 έτη). Τα ποσοστά κυήσεων με το δοσολογικό σχήμα 84/7 σε διάστημα ενός έτους ήταν χαμηλότερα σε στατιστικά σημαντικό βαθμό από ό,τι με το δοσολογικό σχήμα 21/7 (4,4% έναντι 7,3%, $p<0,0001$ και το δοσολογικό σχήμα 24/4 (4,4% έναντι 6,9%, $p<0,0001$). Στατιστικά σημαντική ήταν και η υπεροχή των ποσοστών κυήσεων με τα δοσολογικά σχήματα 21/7 και 24/4 έναντι του δοσολογικού σχήματος 84/7 ($p<0,0001$), η οποία διαπιστώθηκε στις κοόρτες 2 και 3 ετών (Howard, 2014). Ορισμένα μέλη της CHMP έκριναν ότι η συγκεκριμένη δημοσίευση δεν μπορεί να γίνει δεκτή ως απόδειξη της αντισυλληπτικής αποτελεσματικότητας των δοσολογικών σχημάτων παρατεταμένου κύκλου αγωγής, καθώς στο συγκεκριμένο είδος μελέτης υπεισέρχονται διάφοροι παράγοντες σύγχυσης (διάρκεια χρήσης των διαφόρων συνδυασμένων αντισυλληπτικών για χορήγηση από το στόμα, πρόθεση κύησης, χρήση για άλλους λόγους πέραν της αντισύλληψης). Παρά την ύπαρξη αυτών των περιορισμών, η εν λόγω δημοσίευση δεν τεκμηριώνει τη μειωμένη αντισυλληπτική αποτελεσματικότητα του δοσολογικού σχήματος 84/7.

Είναι σημαντικό επίσης να σημειωθεί ότι συνδυασμένες αναλύσεις σε αμφότερα τα σκέλη [DP3-84/30 (υψηλότερη δόση αιθινυλοιστραδιόλης από ό,τι Seasonique κατά τις 7 τελευταίες ημέρες του κύκλου) και DP3-84/10 (σχήμα Seasonique)] της βασικής μελέτης PSE-301, καθώς και η υποστηρικτική μελέτη PSE-302, έδειξαν αύξηση του δείκτη Pearl σε 1,67 (ΔΕ 95%: 0,91 - 2,80). Πάντως, για 3 από τις 9 κυήσεις που επήλθαν στο σκέλος DP3-84/30 της μελέτης PSE-301 και συμπεριλήφθηκαν στην ανάλυση ως κυήσεις «υπό αγωγή» δεν ήταν δυνατόν να προσδιοριστεί το ιστορικό χορήγησης του φαρμάκου. Βάσει, λοιπόν, των διαθέσιμων δεδομένων, οι κυήσεις αυτές θα μπορούσαν να θεωρηθούν ότι επήλθαν «εκτός αγωγής». Η μελέτη PSE-302 περιελάμβανε περιορισμένο αριθμό κύκλων έκθεσης και δεν ήταν σχεδιασμένη για τον υπολογισμό του δείκτη Pearl. Για τους λόγους αυτούς, η CHMP θεώρησε σκόπιμο να μην ληφθεί υπόψη η υψηλότερη τιμή του δείκτη Pearl στην αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας του Seasonique.

Εν κατακλείδι, παρόλο που στη φαρμακοδυναμική μελέτη δεν συμπεριελήφθη σκέλος σύγκρισης, βάσει των διεξοδικών αποτελεσμάτων από δημοσιευμένες κλινικές μελέτες και με την παραδοχή ότι το παρατεταμένο σχήμα του Seasonique συνιστά ήσσονος σημασίας τροποποίηση σε σχέση με τα υφιστάμενα προϊόντα, αναμένεται ότι με το Seasonique επιτυγχάνεται μεγαλύτερος έλεγχος της ωορρηξίας από ό,τι με τα υφιστάμενα προϊόντα συνδυασμού λεβονοργεστρέλης/αιθινυλοιστραδιόλης, των οποίων η αποτελεσματικότητα είναι τεκμηριωμένη. Από φαρμακοδυναμικά δεδομένα προκύπτει ότι η αποτελεσματικότητα του Seasonique ως προς την αναστολή της λειτουργίας των ωοθηκών είναι συγκρίσιμη με την αποτελεσματικότητα άλλων εγκεκριμένων ορμονικών αντισυλληπτικών. Επιπλέον, το ποσοστό κυήσεων που παρατηρήθηκε στην κλινική μελέτη φάσης III ήταν σχετικά χαμηλό ($PI<1$), ενώ από την εκτεταμένη μετεγκριτική εμπειρία δεν προέκυψαν ενδείξεις μειωμένης αποτελεσματικότητας. Κατά συνέπεια, η CHMP έκρινε ότι η αποτελεσματικότητα του Seasonique είναι επαρκώς τεκμηριωμένη.

Συχνότητα αιμορραγίας

Η συχνότητα αιμορραγίας με το Seasonique συγκρίθηκε με τη συχνότητα αιμορραγίας με το σύννηθες σχήμα κύκλου αγωγής διάρκειας 21 ημερών με 7 ημέρες χωρίς ορμόνες (Nordette, LGN 150 μg / EE 30 μg και 7 ημέρες χωρίς ορμόνες) στη μελέτη PSE 302. Αν και στις γυναίκες που συμπλήρωσαν έναν χρόνο διακοπής της αγωγής λόγω αιμορραγίας/εμφάνισης κηλίδων οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν συχνότερες με το Seasonique (7,4%) από ό,τι με το φάρμακο σύγκρισης (1,1%), ο μέσος συνολικός αριθμός ημερών αιμορραγίας/εμφάνισης κηλίδων αίματος (περιλαμβανομένων των προγραμματισμένων και μη προγραμματισμένων ημερών) ανά γυναίκα ανά μήνα ήταν παρόμοιος, δηλαδή 4,4 ημέρες τόσο με το Seasonique όσο και με το φάρμακο σύγκρισης. Συνεπώς, ζητήθηκε από τον αιτούντα να αναλύσει περαιτέρω τη συχνότητα αιμορραγίας με βάση τρεις κανόνες παρέκτασης, ώστε να συμπεριληφθούν και

οι γυναίκες που διέκοψαν πρόωρα τη θεραπεία και να παρεκταθούν τα δεδομένα αυτά στη συνολική προγραμματισμένη διάρκεια της μελέτης PSE-302, δηλαδή στο ένα έτος.

Ο συνολικός αριθμός ημερών με αιμορραγία/κηλίδες αίματος κατά την προγραμματισμένη διάρκεια της μελέτης (1 έτος) ήταν υψηλότερος για την ομάδα του Seasonique από ό,τι για την ομάδα του φαρμάκου σύγκρισης (μέσος όρος 61-62 έναντι 55-56 ημερών ανάλογα με τον κανόνα παρέκτασης). Όπως αναμενόταν, λόγω του παρατεταμένου δοσολογικού σχήματος, ο συνολικός αριθμός των προγραμματισμένων ημερών αιμορραγίας/εμφάνισης κηλίδων αίματος κατά την προγραμματισμένη διάρκεια της μελέτης ήταν 3 φορές μικρότερος με το Seasonique από ό,τι με το φάρμακο σύγκρισης (μέσος όρος 11 έναντι 33 ημερών). Αντιθέτως, ο συνολικός αριθμός μη προγραμματισμένων ημερών αιμορραγίας/εμφάνισης κηλίδων αίματος ήταν διπλάσιος για το Seasonique από ό,τι με το φάρμακο σύγκρισης (μέσος όρος 53 έναντι 24 ημερών).

Ο αριθμός των ασθενών που ανέφεραν μη προγραμματισμένη αιμορραγία ποικίλης σοβαρότητας κυμάνθηκε και στις δύο ομάδες σε παρόμοια επίπεδα: 64 (80,0%) και 69 (78,4%) γυναίκες ανέφεραν ελαφριά αιμορραγία, 42 (52,5%) και 42 (47,7%) γυναίκες ανέφεραν μέτρια αιμορραγία, ενώ 14 (17,5%) και 13 (14,8%) γυναίκες ανέφεραν έντονη αιμορραγία, με το Seasonique και το φάρμακο σύγκρισης αντίστοιχα.

Σε εναρμόνιση με αυτά τα ευρήματα, τα εργαστηριακά αποτελέσματα έδειξαν ότι οι περιπτώσεις μη προγραμματισμένης αιμορραγίας/εμφάνισης κηλίδων αίματος με το Seasonique δεν είχαν ως αποτέλεσμα κλινικά σημαντικές αλλαγές.

Η συνολική συμμόρφωση όλων των υπό αγωγή ασθενών προς τη θεραπεία ήταν $\geq 97\%$ στη βασική μελέτη και $\geq 98\%$ στην υποστηρικτική μελέτη. Τα ποσοστά διακοπής της θεραπείας που παρατηρήθηκαν στη μελέτη PSE-302 για την ομάδα που έλαβε Seasonique (51,6%) και την ομάδα που έλαβε φάρμακο σύγκρισης (49,5%) ήταν συγκρίσιμα. Ομοίως, συγκρίσιμα ήταν και τα ποσοστά διακοπής της θεραπείας, περιλαμβανομένης της διακοπής λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών που παρατηρήθηκαν σε μια ανοιχτή, τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης II, στην οποία το Seasonique (34,5%) συγκρίθηκε με δύο αντισυλληπτικά διάρκειας 28 ημερών (35,2% και 39,1%) τα οποία χορηγήθηκαν από το στόμα σε 265 γυναίκες επί 8 μήνες.

Συμπερασματικά, όπως προκύπτει και από τη μελέτη PSE-302, ο συνολικός αριθμός ημερών αιμορραγίας/εμφάνισης κηλίδων αίματος ήταν υψηλότερος με το Seasonique από ό,τι με το φάρμακο σύγκρισης, το Nordette. Ο αυξημένος αριθμός μη προγραμματισμένων ημερών αιμορραγίας/εμφάνισης κηλίδων αίματος με το Seasonique δεν φαίνεται να επηρεάζει τη συμμόρφωση προς τη θεραπεία σε σύγκριση με άλλα χορηγούμενα από το στόμα αντισυλληπτικά δοσολογικά σχήματα διάρκειας 21 ημερών με 7 ημέρες χωρίς ορμόνες. Η διαπίστωση αυτή επιβεβαιώνεται περαιτέρω από την απουσία αναιμίας ή κλινικά σημαντικών αλλαγών στα αποτελέσματα των εργαστηριακών εξετάσεων, σε σύγκριση με τα συνδυασμένα χορηγούμενα από το στόμα αντισυλληπτικά δοσολογικά σχήματα 21 ημερών με 7 ημέρες χωρίς ορμόνες. Ως εκ τούτου, η CHMP έκρινε ότι ο η συχνότητα αιμορραγίας που παρατηρείται με το Seasonique δεν αποτελεί παράγοντα ανησυχίας για τις γυναίκες, ούτε υπονομεύει την αντισυλληπτική αποτελεσματικότητα του φαρμάκου. Το θέμα αυτό καλύπτεται επαρκώς στις προτεινόμενες πληροφορίες του προϊόντος.

Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου

Κατά τη διάρκεια της προηγούμενης αποκεντρωμένης διαδικασίας υποβλήθηκε σχέδιο διαχείρισης κινδύνου για το Seasonique, το οποίο έγινε δεκτό. Η CHMP δεν προέβη σε πρόσθετες τροποποιήσεις.

Συνολική σχέση οφέλους-κινδύνου

Λαμβάνοντας υπόψη όλα τα δεδομένα που υποβλήθηκαν από τον αιτούντα, όπως και την άποψη της BSWP, η CHMP έκρινε ότι η αντισυλληπτική αποτελεσματικότητα του Seasonique αποδείχθηκε επαρκώς. Η CHMP έκρινε επίσης ότι η συχνότητα αιμορραγίας που συνδέεται με τη χρήση του Seasonique δεν συνιστά παράγοντα ανησυχίας ως προς την ασφάλεια, ούτε υπονομεύει την αποτελεσματικότητα. Η CHMP διατύπωσε τη γνώμη ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του Seasonique και των λοιπών εμπορικών ονομασιών του είναι θετική.

Λόγοι για την έκδοση θετικής γνώμης

Εκτιμώντας ότι

- Η επιτροπή έλαβε υπόψη την κοινοποίηση παραπομπής που κίνησε η Γαλλία δυνάμει του άρθρου 29 παράγραφος 4 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ. Η Γερμανία έκρινε ότι η χορήγηση άδειας κυκλοφορίας συνιστά δυνητικό σοβαρό κίνδυνο για τη δημόσια υγεία.
- Η επιτροπή εξέτασε όλα τα δεδομένα που υποβλήθηκαν από τον αιτούντα προς στήριξη της αποτελεσματικότητας του Seasonique και των λοιπών εμπορικών ονομασιών του ως παρατεταμένου δοσολογικού σχήματος αντισύλληψης για χορήγηση από το στόμα.
- Η επιτροπή διατύπωσε τη γνώμη ότι τα διαθέσιμα δεδομένα υποστηρίζουν την αποτελεσματικότητα του Seasonique και των λοιπών εμπορικών ονομασιών του ως παρατεταμένου δοσολογικού σχήματος ενός υφιστάμενου συνδυασμένου αντισυλληπτικού για χορήγηση από το στόμα.
- Η επιτροπή φρονεί επίσης ότι η συχνότητα αιμορραγίας με τη χρήση του Seasonique και των λοιπών εμπορικών ονομασιών του δεν συνιστά παράγοντα ανησυχίας ως προς την ασφάλεια, ούτε υπονομεύει την αντισυλληπτική αποτελεσματικότητα του φαρμάκου, οι δε πληροφορίες που περιλαμβάνονται στις προτεινόμενες πληροφορίες προϊόντος κρίνονται επαρκείς σε ό,τι αφορά το συγκεκριμένο ζήτημα.

Η CHMP εισηγήθηκε τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας για το Seasonique και τις λοιπές εμπορικές ονομασίες του (βλ. παράρτημα Ι). Η αντίστοιχη περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος, η επισήμανση και το φύλλο οδηγιών χρήσης παραμένουν ως έχουν στις τελικές τους εκδόσεις που διαμορφώθηκαν κατά τις εργασίες της συντονιστικής ομάδας, όπως αναφέρεται στο παράρτημα ΙΙΙ.