

II. melléklet

Az Európai Gyógyszerügynökség által kiadott pozitív véleménnyel kapcsolatos tudományos következtetések és indoklások

Tudományos következtetések

A Seasonique és kapcsolódó nevek (lásd I. melléklet) tudományos értékelésének átfogó összefoglalása

A Seasonique egy 91 napos kiterjesztett ciklusú orális fogamzásgátló, amely levonorgesztrel 150 µg / etinilösztadiol 30 µg fix dózisú kombinációból áll 84 napig, amelyet 10 µg etinilösztadiol filmtabletta követ 7 napig. A levonorgesztrel (LNG) egy progesztogén, amely gátolja az ovulációt, míg az alacsony dózisú etinilösztadiol (EE), egy ösztrogén, biztosítja az ovariális folliculáris szuppresszió kontrollját, valamint az endometrium stabilitását az áttöréses vérzés minimalizálása érdekében. Az alacsony ösztrogén tartalom következtében a készítmény az úgynevezett alacsony dózisú, kombinált orális fogamzásgátlók közé tartozik.

Mindkét hatóanyag engedélyezve van már ebben a kombinációban, ebben az adagolásban, és egy alacsonyabb adagolásban (LNG 100 µg/ EE 20 µg). A Seasonique néhány, az Európai Unió (EU) kívüli országban is engedélyezett.

A decentralizált forgalomba hozatali engedély iránti kérelmet a 2001/83/EK irányelv 28. cikkének (3) bekezdése alapján, a 2001/83/EK irányelv 10b. cikkével összhangban nyújtották be. A Seasonique javasolt javallata az „orális fogamzásgátlás” volt.

A decentralizált eljárás során a tiltakozó tagállam azon a véleményen volt, hogy a Seasonique fogamzásgátló hatékonyságát nem igazolták kellőképpen. Valóban, mivel a PSE-301 pivotális vizsgálatban a klasszikus Poisson-módszerrel nem sikerült megfelelő pontosságot elérni a teljes Pearl-index (PI) becslést értékének 95%-os konfidencia intervallumában a Seasonique esetében 18–35 év közötti nőknél (becslést érték 0,76, 95% CI: 0,16–2,22), a kérelmező kiegészítő elemzéseket mutatott be, amelyekben a 95%-os konfidencia intervallum kiszámításához a bootstrap módszert alkalmazta. Ezzel a módszerrel, amelyet *post hoc* választottak, a CHMP szteroid fogamzásgátlók nőknél történő klinikai vizsgálatáról szóló irányelvében (EMA/CPMP/EWP/519/98 Rev. 1) szereplő, a hormonális fogamzásgátló módszerekre vonatkozó követelmények tekintetében (a speciális bootstrap szimuláció függvényében) éppen megfelelő pontosság lenne elérhető a 0,76 becslést értékkel és a (0,0–1,76) 95%-os konfidencia intervallummal.

Továbbá a tiltakozó tagállam úgy vélte, hogy a vérzési mintázat nem kedvező, és nem tudta kizárni a kezeléssel történő együttműködésre és a fogamzásgátló hatékonyságra gyakorolt lehetséges befolyást.

A decentralizált eljárást a 210. napon zárták le, és az érintett tagállamok többsége egyetértett a referencia-tagállam következtetéseivel, kivéve Németországot, amely potenciálisan súlyos közegészségügyi kockázat lehetőségét vetette fel. Ezért a CMDh előtti betérjesztésre került sor. A PSE-301 pivotális vizsgálat mindkét karját (DP3-84/30 [a Seasonique-nál magasabb dózisú EE a ciklus utolsó 7 napján] és DP3-84/10 [Seasonique]) és a PSE-302 alátámasztó vizsgálatot magában foglaló, kiegészítő elemzések a mintaméret növelése ellenére nem szolgáltattak megbízhatóbb becsléssel a Seasonique fogamzásgátló hatékonyságát illetően, és magasabb, 1,67 PI értéket eredményeztek (95% CI 0,91–2,80). Így a Németország által felvetett súlyos aggályt a CMDh előtti betérjesztés során nem lehetett feloldani, ezért az ügyet a CHMP elé terjesztették.

Kritikus értékelés

A Seasonique esetében a klinikai fejlesztési program két fázis III, randomizált klinikai vizsgálatot, a PSE-301 pivotális vizsgálatot és a speciálisan az endometriális biopsziás eredmények értékelésére tervezett, PSE-302 alátámasztó vizsgálatot tartalmazta, amelyeket az Egyesült Államokban végeztek.

Fogamzásgátló hatékonyság

A PSE-301 pivotális vizsgálatban a Seasonique vonatkozásában három terhességet figyeltek meg 1578, 91 napos ciklus során 621, 18–35 év közötti nőnél, aminek eredményeképpen a teljes PI értéke 0,76, a (0,16–2,22) 95%-os konfidencia intervallummal, a Poisson-modell alkalmazásával. Ahogy említettük, a kérelmező a decentralizált eljárás során kiegészítő, bootstrap módszert alkalmazó elemzéseket nyújtott be, amelyek megfelelő pontosságot (95% CI: 0,0–1,76) értek el a fogamzásgátló módszerekre vonatkozóan, azonban aggályok merültek fel ennek a *post hoc* elemzésnek a kiterjedési valószínűségi tulajdonságai kapcsán. A CHMP jelen esetben a biostatistikai munkacsoport tanácsát kérte a módszer validitását illetően.

A CHMP támogatta a biostatistikai munkacsoport álláspontját, miszerint a bootstrap módszer általában alkalmatlan a PI konfidencia intervallumának kiszámítására; ebben a példában ez még inkább így van, mivel nem volt előre meghatározva, és csak azután alkalmazták, hogy a hagyományosabb elemzés negatív eredményeket adott. A Poisson módszerrel kiszámított PI-t ezért elfogadhatónak találták, figyelembe véve, hogy a Seasonique esetében a kiterjesztett ciklus csak egy már meglévő termék kisebb módosítását jelenti.

Az LNG 150 µg / EE 30 µg hormonális kombinációt fogamzásgátlóként valójában több mint 35 éve engedélyezték az Európai Unióban, és a hatékonysága jól dokumentált.

Ezenkívül a kérelmező elvégzett egy nem összehasonlító, farmakodinámiás vizsgálatot (DR-105-101) egy 91 napos kiterjesztett ciklus alatt (84 napi LNG/EE, amelyet 7 napi EE monoterápia követ). Az elemzés céljaira ezt az időszakot két 28 napos és egy 35 napos időszakra osztották. Ovuláció két alanynál következett be (a nők 5,71%-ánál) a második 28 napos időszakban, ezek egyike a harmadik időszakban is ovulált, amelynek eredményeként a petefészek összesített aktivitási rátája 2,86 volt (95% CI: 0,78–7,22) egy 91 napos időszakban. Az összehasonlító kar hiányát indokoltnak tartották, és mivel ennek a hormonális kombinációnak a hatásmechanizmusa ebben az adagban jól ismert, az egyetlen különbség a Seasonique és a meglévő LNG/EE kombinációs készítmények között a kezelés időtartamában (84 nap, illetve 21 nap), valamint a 10 µg EE alkalmazásában áll a ciklus utolsó 7 napja alatt, egy hormonmentes időszak helyett. Ráadásul számos publikált farmakodinámiás vizsgálat igazolta, hogy egy rövidebb hormonmentes időszak esetén az ovuláció gátlásának mértéke nőtt. A follikulus-stimuláló hormon (FSH), a luteinizáló hormon (LH), az ösztadiol és az inhibin B szintjének csökkentése hatásosabb volt akkor, amikor a hormonmentes időszak a 28 napos kezelési ciklus során 7 nappal 3 vagy 4 napra csökkent. Ezt a kifejezettebb szuppressziót mutatta a 24/4 drospirenon 3 mg/EE 2 µg adagolási rendnek a standard 21/7 adagolási renddel (Klipping, 2008), a 24/4 nometesztrol-acetát/17b-ösztadiol orális adagolási rendnek a 21/7 adagolási renddel (Christin-Maitre, 2011), és egy 23 napos 0,075 mg gesztodén/20 µg EE adagolási rendnek egy 21 napos adagolási renddel (Spona, 1996) történő összehasonlítása is. A szakirodalomban azt is kimutatták, hogy a hormonmentes időszak megszűnése összefügg a petefészek működésének jobb gátlásával. Egy három, különböző kombinált orális fogamzásgátló karral rendelkező publikált vizsgálatban beszámoltak arról, hogy a folyamatos 28 napos adagolási renddel kezelt nők esetében a follikuláris szuppresszió

kifejezettebb volt, mint azoknál a nőknél, akik vagy egy 5 napig tartó, 10 µg EE kezelést kaptak, vagy egy 7 napig tartó hormonmentes időszakon jutottak túl (Schlaff, 2004). Egy másik publikált farmakodinámiás vizsgálat beszámolója szerint a levonorgesztrel/EE és norgesztimát/EE kombinált orális fogamzásgátlót tartalmazó folyamatos adagolási rend hatékonyabb follikuláris szupressziót eredményez, mint az ugyanazt a kombinált orális fogamzásgátlót tartalmazó adagolási rend, amelyben havi 7 napi hormonmentes időszak van (Birtch, 2006). Az ezekből a publikált klinikai vizsgálatokból származó eredmények alapján a Seasonique várhatóan nagyobb befolyással van az ovulációra, és így nagyobb a fogamzásgátló hatékonysága, mint a standard 21/7 napos LNG/EE kombinált orális fogamzásgátlóké, és ezért egy komparatív farmakodinámiás vizsgálat a standard 21/7 napos LNG/EE kombinált orális fogamzásgátlókkal szemben nem tekinthető kötelezőnek.

Ezenfelül az LNG 150 µg / EE 30 µg tartalmú, standard, 21/7 napos ciklusú, kombinált orális fogamzásgátlókat széles körben alkalmazzák, és egyes tagállamokban a vonatkozó terméktájékoztatóknak megfelelően a ciklus 2 hónapra kiterjeszhető, hormonmentes időszak nélkül. Ezért a hormonmentes időszak hiánya nem csökkenti a fogamzásgátló hatékonyságot, és a CHMP arra a véleményre jutott, hogy a 28 napos, LNG 150 µg / EE 30 µg kombináció jól dokumentált fogamzásgátló hatékonysága extrapolálható a Seasonique adagolási rendre.

A Seasonique-kel végzett klinikai vizsgálatok során nyert eredményeket a forgalomba hozatal utáni adatok is alátámasztják. Az Európai Unió kívülről származó adatok alapján a 2006. évi első engedélyezés óta 2013 decemberéig a becsült 385 901 nő-év expozíció alatt csupán 10 terhességről számoltak be, ami 0,0026%-os terhességi jelentési aránynak felel meg.

Ezenfelül egy 15–40 év közötti nőkkel végzett, egy éves, retrospektív vizsgálat azt igazolta, hogy a jelentett terhességi arány alacsonyabb volt a kiterjesztett ciklusú fogamzásgátlóval (84/7), mint „standard” adagolási rend (21/7 és 24/4) esetén. Ebben a vizsgálatban 52 664 nő (átlagos életkor 27,3 év) vett részt a 84/7 versus 21/7 elemzésben (n=26 332 mindkét csoportban), és 50 694 (átlagos életkor 27,8 év) a 84/7 versus 24/4 elemzésben (n=25 347 mindkét csoportban). Az egy éves terhességi arány statisztikailag szignifikánsan alacsonyabb volt a 84/7 adagolási rend esetén a 21/7 (4,4%, illetve 7,3%; $p < 0,0001$), valamint a 24/4 (4,4%, illetve 6,9%; $p < 0,0001$) adagolási renddel összehasonlítva. Statisztikailag szignifikánsan magasabb terhességi arányról számoltak be a 21/7 és 24/4 adagolási rend esetén a 84/7 adagolási rendhez képest ($p < 0,0001$) a két, illetve három éves kohorszokban is (Howard, 2014). Egyes CHMP tagok úgy vélték, hogy ez a publikáció nem fogadható el a kiterjesztett ciklusú készítmények fogamzásgátló hatékonyságának bizonyítékeként, mivel ez a típusú vizsgálat különféle zavaró tényezőkre hajlamos (a különböző kombinált orális fogamzásgátlók alkalmazási ideje, teherbe esési szándék, nem fogamzásgátló célú alkalmazás). E korlátok ellenére a publikáció legalább nem támasztja alá a 84/7 adagolási renddel kapcsolatos csökkent fogamzásgátló hatékonyságot.

Megjegyzendő, hogy a PSE-301 pivotális vizsgálat mindkét karját (DP3-84/30 [a Seasonique-nál magasabb dózisú EE a ciklus utolsó 7 napján] és DP3-84/10 [Seasonique adagolási rend]) és a PSE-302 alátámasztó vizsgálatot magukban foglaló kombinált elemzések magasabb, 1,67 PI értéket eredményeztek (95% CI 0,91–2,80). A PSE-301 vizsgálat DP3-84/30 karjában azonban 9, az elemzésbe „kezelés közbeni”-ként (on-treatment) felvett terhesség közül 3 esetében a gyógyszerrel való elszámolás nem volt elvégezhető; a rendelkezésre álló adatok alapján ezek a terhességek ténylegesen „kezelésen kívüli”-nek (off-treatment) tekinthetők. A PSE-302 vizsgálatot korlátozott számú expozíciós ciklus jellemezte, és nem szánták a PI értékelésére. Emiatt a CHMP ezt a magasabb PI-t nem tartotta lényegesnek a Seasonique hatékonyságának értékelésében.

Összefoglalva, bár a farmakodinámiás vizsgálatban nem volt összehasonlító kar, a publikált klinikai vizsgálatokból származó széleskörű eredmények alapján, valamint figyelembe véve azt, hogy a Seasonique esetében a kiterjesztett ciklus már meglévő termékek kisebb módosítását jelenti, a Seasonique a meglévő LNG/EE kombinációs termékekhez viszonyítva – amelyek esetében a hatékonyság jól dokumentált– várhatóan nagyobb befolyással van az ovulációra. A farmakodinámiás adatok igazolták, hogy a Seasonique hatékonysága a petefészek gátlása terén a többi engedélyezett kombinált hormonális fogamzásgátló esetében megfigyelt tartományba esik. Ezenkívül a fázis III klinikai vizsgálat során megfigyelt terhességi arány viszonylag alacsony volt ($PI < 1$), és a forgalomba hozatal után nyert, bőséges tapasztalatok során nem észlelték a csökkent hatékonyság jelét. Ezért a CHMP arra a véleményre jutott, hogy a Seasonique hatékonysága megfelelően igazolt.

Vérzési mintázat

A PSE-302 vizsgálatban a Seasonique vérzési mintázatát a standard, 21/7 napos ciklusú készítménnyel (Nordette, LNG 150 µg / EE 30 µg és 7 napos hormonmentes időszak) hasonlították össze. Jóllehet azokat a nőket alapul véve, akik elvégeztek egy éves kezelést, a kezelés vérzéses/pecsételéssel nemkívánatos események miatti leállítását gyakoribb volt a Seasonique csoportban (7,4%), mint az összehasonlító csoportban (1,1%), a vérzéses/pecsételéssel napok átlagos száma (beleértve az időszert és a köztes vérzést is) páciens-hónaponként hasonló, azaz 4,4 nap volt mind a Seasonique, mind az összehasonlító csoport készítménye esetében. Ezért a kérelmezőt a vérzési mintázat kiegészítő elemzéseinek elvégzésére kérték három extrapolációs szabály alapján, hogy az elemzésbe belevegység a kezelést idő előtt felfüggesztő nőket, és extrapolálják azokat az adatokat az egyéves PSE-302 vizsgálat teljes tervezett időtartamára.

Az egy éves tervezett vizsgálati időszak alatt a vérzéses/pecsételéssel napok teljes száma nagyobb volt a Seasonique csoportban, mint az összehasonlító csoportban (átlagosan 61–62, illetve 55–56, az extrapolációs szabály függvényében). A vártak megfelelően a kiterjesztett ciklus miatt az időszert vérzés/pecsételéssel teljes száma a tervezett vizsgálati időtartam alatt háromszor alacsonyabb volt a Seasonique esetében, mint az összehasonlító csoportban (átlagosan 11, illetve 33). Ezzel szemben a köztes vérzéses/pecsételéssel napok teljes száma kétszer magasabb volt a Seasonique esetében, mint az összehasonlító csoportban (átlagosan 53, illetve 24).

Hasonló számú páciens számolt be köztes vérzésről minden súlyossági csoportban: 64 (80,0%), illetve 69 (78,4%) esetben enyhe vérzés, 42 (52,5%), illetve 42 (47,7%) esetben mérsékelt vérzés, valamint 14 (17,5%), illetve 13 (14,8%) esetben erős vérzés jelentkezett a Seasonique esetében, illetve az összehasonlító csoportban.

Ezen eredményekkel összhangban a laboratóriumi eredmények igazolták, hogy a köztes vérzési/pecsételéssel profil a Seasonique esetében nem vezetett klinikailag jelentős változásokhoz.

Az összes kezelt páciens figyelembe véve a teljes kezeléssel történő együttműködés $\geq 97\%$ volt a pivotális vizsgálatban, és $\geq 98\%$ az alátámasztó vizsgálatban. Hasonló felfüggesztési arányokat figyeltek meg a PSE-302 vizsgálatban a Seasonique csoportban (51,6%) és az összehasonlító csoportban (49,5%). Beleértve a kezelés nemkívánatos esemény miatti leállítását is, hasonló felfüggesztési arányokat figyeltek meg egy nyílt elrendezésű, randomizált, fázis II vizsgálatban is, amelyben a Seasonique-et (34,5%) két 28 napos orális fogamzásgátlóval (35,2% és 39,1%) hasonlították össze 265 nőnél, 8 hónapon keresztül.

Összefoglalva, ahogy az a PSE-302 vizsgálatban igazolódott, a vérzéses/pecsételéssel napok összes száma magasabb volt a Seasonique esetében, mint az összehasonlító készítmény, a Nordette esetében. A köztes vérzéses/pecsételéssel napok nagyobb száma a Seasonique esetében látszólag nem volt hatással az együtműködésre az egyéb 21/7 napos orális fogamzásgátlókhöz képest. Ezt támasztotta alá az anémia vagy klinikailag fontos elváltozások hiánya a laboratóriumi eredményekben a 21/7 napos orális fogamzásgátlókkal összehasonlítva. Ezért a CHMP arra a véleményre jutott, hogy a Seasonique esetében a vérzési mintázat nem jelent biztonságossági problémát a nők részére, és nem befolyásolja a fogamzásgátló hatékonyságot, továbbá az erre vonatkozó, megfelelő tájékoztatás már szerepel a javasolt terméktájékoztatóban.

Kockázatkezelési terv

A Seasonique vonatkozásában folytatott, korábbi decentralizált eljárás során benyújtottak és elfogadtak egy kockázatkezelési tervet. A CHMP nem eszközölt kiegészítő módosításokat.

Általános előny-kockázat profil

A kérelmező által benyújtott valamennyi adat, valamint a biostatistikai munkacsoport véleményének vizsgálatát követően a CHMP arra a véleményre jutott, hogy a Seasonique fogamzásgátló hatékonysága megfelelően igazolt. A CHMP továbbá úgy vélte, hogy a Seasonique alkalmazásával társuló vérzési mintázat nem jelent biztonságossági problémát, és nem rontja a hatékonyságot. A CHMP azon a véleményen volt, hogy a Seasonique és kapcsolódó nevek előny-kockázat profilja kedvezőnek tekinthető.

A pozitív vélemény indoklása

Mivel:

- A bizottság megvizsgálta a Franciaország által a 2001/83/EK irányelv 29. cikkének (4) bekezdése értelmében benyújtott betérjesztésre vonatkozó értesítést. Németország úgy vélte, hogy a forgalomba hozatali engedély megadása potenciálisan súlyos közegészségügyi kockázatot jelent.
- A bizottság áttekintette a kérelmező által a Seasonique és kapcsolódó nevek orális fogamzásgátlásban kiterjesztett ciklusú készítményként mutatott hatékonyságának alátámasztására benyújtott valamennyi adatot.
- A bizottság azon a véleményen van, hogy a rendelkezésre álló adatok alátámasztják a Seasonique és kapcsolódó nevek – mint már meglévő, kiterjesztett ciklusú kombinált orális fogamzásgátlók – hatékonyságát.
- A bizottság továbbá úgy vélte, hogy a Seasonique-vel és kapcsolódó nevekkel társuló vérzési mintázat nem jelent biztonságossági problémát, és nem befolyásolja a fogamzásgátló hatékonyságot, valamint hogy ebben a vonatkozásban megfelelő tájékoztatás található a javasolt terméktájékoztatóban.

A CHMP javasolja a Seasonique és kapcsolódó nevek (lásd I. melléklet) forgalomba hozatali engedélyének (engedélyeinek) megadását, amelyekre vonatkozóan az alkalmazási előírás, a címkeszöveg és a betegtájékoztató a koordinációs csoport eljárása során meghatározott végleges változatban marad, a III. mellékletben foglaltaknak megfelelően.