

## **Anexa II**

***Concluzii științifice și motivele avizului favorabil prezentate de Agenția Europeană pentru Medicamente***

## Concluzii științifice

### **Rezumat general al evaluării științifice pentru Seasonique și denumirile asociate (vezi Anexa I)**

Seasonique este un contraceptiv oral administrat în cadrul unui regim prelungit de 91 de zile, care include o combinație în doză fixă de levonorgestrel 150 µg/etinilestradiol 30 µg, administrată timp de 84 de zile, urmată de utilizarea comprimatelor filmate de etinilestradiol 10 µg timp de 7 zile. Levonorgestrel (LGN) este un progestogen cunoscut pentru faptul că inhibă ovulația, în timp ce doza mică de etinilestradiol (EE), un estrogen, asigură controlul asupra suprimării foliculilor ovarieni și oferă stabilitate endometrului pentru a reduce la minimum metroragiile. Din cauza conținutului mic de estrogen, medicamentul face parte din așa-numita clasă de contraceptive orale combinate în doză mică (COC).

Ambele substanțe active sunt deja autorizate în această combinație, în această doză și în doze mai mici (LGN 100 µg/EE 20 µg). Seasonique este autorizat în unele țări din afara Uniunii Europene (UE).

Cererea de autorizație de punere pe piață depusă prin intermediul procedurii descentralizate a fost prezentată în temeiul articolului 28 alineatul (3) din Directiva 2001/83/CE în conformitate cu articolul 10b din Directiva 2001/83/CE. Indicația propusă pentru Seasonique era „contracepție orală”.

În timpul procedurii descentralizate, statul membru care a ridicat obiecții (SMO) a fost de părere că eficacitatea contraceptivă a Seasonique nu fusese suficient demonstrată. Într-adevăr, deoarece în studiul pivot PSE-301, metoda clasică Poisson nu a reușit să atingă gradul adecvat de precizie pentru intervalul de încredere (IÎ) de 95 % al estimării punctuale a indicelui Pearl (IP) general pentru Seasonique la femei cu vârsta între 18 și 35 de ani (estimare punctuală de 0,76, IÎ 95 % de 0,16-2,22), solicitantul a prezentat analize suplimentare prin utilizarea unei metode de reeșantionare statistică (bootstrap) pentru calcularea IÎ 95 %. Prin această metodă, care a fost selectată *post-hoc*, precizia adecvată specificată în cerințele pentru metodele contraceptive hormonale din „CHMP Guideline on Clinical Investigation of steroid contraceptives in women” („Orientări CHMP privind investigarea clinică la femei a contraceptivelor care conțin steroizi”) (EMA/CPMP/EWP/519/98 Rev. 1) va fi atinsă la limită (în funcție de simularea specifică a re-eșantionării) cu o estimare punctuală de 0,76 și un IÎ 95 % de (0,0-1,76).

În plus, SMO a considerat că tiparul menstruației nu este favorabil și nu a putut să excludă un impact potențial asupra complianței la tratament și asupra eficacității contraceptive.

Procedura descentralizată a fost încheiată în ziua 210, majoritatea statelor membre interesate (SMI) fiind de acord cu concluziile raportului de evaluare al statului membru de referință (SMR), cu excepția Germaniei, care a atras atenția asupra unui potențial risc grav pentru sănătatea publică. Astfel, a fost declanșată o sesizare la nivelul CMD(h). Analizele suplimentare care au inclus ambele brațe de tratament [DP3-84/30 (la doză mai mare de EE decât cea din Seasonique în ultimele 7 zile ale ciclului) și DP3-84/10 (Seasonique)] din studiul pivot PSE-301 și studiul de susținere PSE-302 nu au furnizat o estimare mai precisă a eficacității contraceptive a Seasonique, în pofida creșterii eșantionului, și au dus la o valoare IP mai mare, de 1,67 (IÎ 95 %, 0,91-2,80). Astfel, motivul principal de îngrijorare ridicat

de Germania nu a putut fi soluționat în cursul sesizării CMD(h) și, prin urmare, a fost sesizat Comitetul pentru medicamente de uz uman (CHMP).

### **Evaluare critică**

Programul de dezvoltare clinică pentru Seasonique a inclus două studii clinice de fază III, randomizate, și anume studiul pivot PSE-301 și un studiu de susținere, PSE-302, concepute special pentru a evalua rezultatele biopsiei endometriale, care au fost efectuate în Statele Unite ale Americii.

### **Eficacitate contraceptivă**

În studiul pivot PSE-301, au fost urmărite 3 cazuri de sarcină pentru Seasonique în 1 578 de cicluri de 91 de zile la 621 de femei cu vârste cuprinse între 18 și 35 de ani, rezultatele obținute conducând la un IP general de 0,76 cu IÎ 95 % de 0,16-2,22, prin utilizarea modelului Poisson. Astfel cum a fost menționat mai sus, solicitantul a prezentat în timpul procedurii descentralizate (PDC) analiza suplimentară prin metoda de reeșantionare, prin care s-a obținut nivelul adecvat de precizie pentru metode contraceptive, după cum s-a demonstrat (IÎ 95 %: 0,0-1,76), însă, cu toate acestea, au fost ridicate motive de îngrijorare cu privire la proprietățile probabilității de acoperire ale acestei analize *post-hoc*. CHMP a solicitat Grupului de lucru pentru biostatistică (BSWP) să își prezinte avizul privind validitatea acestei metode în cazul de față.

CHMP a susținut poziția BSWP, care a considerat că, în general, metoda de reeșantionare nu este adecvată pentru calcularea intervalelor de încredere pentru IP; cu atât mai mult în acest exemplu, în care metoda nu era prevăzută și a fost utilizată numai după ce au fost observate rezultatele negative ale analizei mai convenționale. Prin urmare, IP calculat prin metoda Poisson a fost considerat acceptabil ținând cont de faptul că regimul prelungit de administrare a Seasonique reprezintă numai o modificare minoră a unui produs existent.

Într-adevăr, combinația de hormoni LNG 150 µg/EE 30 µg este aprobată în scop contraceptiv în UE de mai mult de 35 de ani, iar eficacitatea acesteia este bine documentată.

În plus, solicitantul a realizat un studiu farmacodinamic, non-comparativ, DR-105-101, pe parcursul unui ciclu extins de tratament de 91 de zile (84 de zile de tratament cu LNG/EE, urmate de 7 zile cu EE în monoterapie). În scopul analizei, această perioadă a fost împărțită în două perioade de 28 de zile și o perioadă de 35 de zile. Ovulația s-a produs la două paciente (5,71 % dintre femei) în cursul celei de-a doua perioade de 28 de zile, una dintre acestea având ovulație și în cea de-a treia perioadă, ceea ce a rezultat într-o rată generală a activității ovariene de 2,86 (IÎ 95 %: 0,78-7,22) într-o perioadă de 91 de zile. Lipsa unui braț comparator a fost considerată justificată dat fiind faptul că mecanismul de acțiune al acestei combinații de hormoni, la această doză, este bine cunoscut, că singurele diferențe dintre Seasonique și produsele combinate LNG/EE existente sunt durata tratamentului (84 de zile față de 21 de zile) și administrarea a 10 µg EE în cursul ultimelor 7 zile ale ciclului în locul unui interval fără administrare de hormoni. În plus, mai multe studii farmacodinamice publicate au demonstrat că gradul de inhibare a ovulației crește la un interval fără administrare de hormoni mai scurt. Nivelurile de hormon foliculostimulant (FSH), hormon luteinizant (LH), estradiol și inhibină B au fost diminuate mai eficace atunci când durata intervalului fără administrare de hormoni a fost redusă de la 7 zile la 3 sau 4 zile într-un ciclu de tratament de 28 de zile (Willis, 2006). Această diminuare mai pronunțată a fost demonstrată, de asemenea, cu regimul 24/4 cu drospirenonă 3 mg/EE 2 µg în comparație cu regimul standard 21/7 (Klipping, 2008), pentru regimul oral 24/4 cu acetat de nomegestrol/17b-estradiol în

comparație cu regimul 21/7 (Christin-Maitre, 2011) și pentru un regim de 23 de zile cu 0,075 mg gestoden/20 μg EE în comparație cu un regim de 21 de zile (Spona, 1996). De asemenea, în literatura de specialitate s-a demonstrat că eliminarea intervalului fără administrare de hormoni este asociată cu o mai bună inhibare a activității ovariene. Un studiu publicat, cu 3 brațe cu contraceptive orale combinate (COC) diferite, a indicat faptul că femeile tratate cu un regim continuu de 28 de zile au prezentat o inhibare foliculară mai pronunțată decât femeile al căror regim a fost suplimentat cu 5 zile de 10 μg EE sau care au avut un interval fără administrare de hormoni de 7 zile (Schlaff, 2004). Un alt studiu farmacodinamic publicat a indicat faptul că un regim continuu de administrare a COC cu Levonorgestrel/EE și norgestimat/EE rezultă într-o inhibare foliculară mai eficace decât cu același regim de dozare a COC cu un interval fără administrare de hormoni de 7 zile pe lună (Birtch, 2006). Pe baza rezultatelor acestor studii clinice publicate, se preconizează ca Seasonique să aibă un control superior asupra ovulației, care să conducă la o eficacitate contraceptivă crescută în comparație cu regimul standard de 21/7 zile cu contraceptivele orale combinate care conțin LNG/EE și, prin urmare, nu este considerat obligatoriu un studiu farmacodinamic comparativ față de regimul standard de 21/7 zile cu contraceptivele orale combinate care conțin LNG/EE.

În plus, contraceptivele orale combinate care se administrează ca tratament standard timp de 21/7 zile și care conțin LGN 150 μg/EE 30 μg se utilizează la scară largă și, în conformitate cu informațiile referitoare la produs din unele state membre, ciclul poate fi prelungit până la 2 luni fără un interval fără administrare de hormoni. Astfel, nu se consideră că absența unui interval fără administrare de hormoni scade eficacitatea contraceptivă și CHMP a considerat că eficacitatea contraceptivă bine documentată a combinației de LGN 150 μg/EE 30 μg, administrată timp de 28 de zile, poate fi extrapolată la regimul cu Seasonique.

Rezultatele obținute în studiile clinice cu Seasonique sunt susținute suplimentar de datele ulterioare punerii pe piață. Din datele obținute în afara teritoriului UE, din momentul primei autorizări din anul 2006 și până în luna decembrie 2013, timp în care expunerea estimată este de 385 901 de femei-ani, au fost raportate numai 10 sarcini, ceea ce a condus la o frecvență de raportare a sarcinilor de 0,0026 %.

În plus, un studiu retrospectiv care a durat 1 an și care a fost efectuat la femei cu vârste cuprinse între 15 și 40 de ani a indicat că frecvența de raportare a sarcinii a fost mai mică în cazul regimului prelungit cu contraceptive orale (84/7) față de regimurile „standard” (21/7 și 24/4). Acest studiu a cuprins 52 664 de femei (vârsta medie, 27,3 ani) în cadrul analizei 84/7 față de 21/7 (în ambele grupuri de tratament, n=26 332) și 50 694 de femei (vârsta medie, 27,8 ani) în cadrul analizei 84/7 față de 24/4 (în ambele grupuri de tratament, n=25 347). Frecvența anuală a sarcinilor a fost semnificativ mai mică din punct de vedere statistic în cazul regimului de 84/7, în comparație cu regimul de 21/7 (4,4 % față de 7,3 %;  $p < 0,0001$ ) și cu cel de 24/4 (4,4 % față de 6,9 %,  $p < 0,0001$ ). De asemenea, a fost observată o frecvență a sarcinilor semnificativ mai mare din punct de vedere statistic în cazul regimurilor de 21/7 și 24/4, în comparație cu regimul de 84/7 ( $p < 0,0001$ ), în cadrul cohortelor de 2 și 3 ani (Howard, 2014). Unii membri ai CHMP au considerat că această publicație nu poate fi acceptată drept dovadă a eficacității contraceptive a regimurilor cu ciclu prelungit, deoarece acest tip de studiu este predispus la diverse tipuri de factori de confuzie (durata de utilizare a diferitelor COC, intenția de sarcină, utilizarea medicamentului din alte motive decât contracepția). În pofida acestor limitări, cel puțin această publicație nu susține o eficacitate contraceptivă redusă asociată cu regimul de 84/7.

Este de reținut faptul că analizele care au inclus ambele brațe de tratament [DP3-84/30 (în doză mai mare de EE decât cea din Seasonique în ultimele 7 zile ale ciclului) și DP3-84/10 (regimul cu Seasonique)] din studiul pivot PSE-301 și studiul de susținere PSE-302 au dus la o valoare IP mai

mare, de 1,67 (IÎ 95 %, 0,91-2,80). Cu toate acestea, în brațul DP3-84/30 al studiului PSE-301, pentru 3 din cele 9 sarcini incluse în analiza „în cursul tratamentului”, nu a putut fi ținută evidența medicamentelor; într-adevăr, pe baza datelor disponibile, aceste sarcini pot fi considerate „în afara tratamentului”. Studiul PSE-302 a inclus un număr limitat de cicluri de expunere și nu a fost proiectat pentru evaluarea IP. Din aceste motive, CHMP nu a considerat acest IP mai mare ca fiind relevant în evaluarea eficacității Seasonique.

În concluzie, deși studiul farmacodinamic nu a inclus un braț comparator, pe baza rezultatelor ample din studiile clinice publicate și având în vedere că regimul prelungit de administrare a Seasonique reprezintă o modificare minoră față de produsele existente, se preconizează ca Seasonique să aibă un control superior asupra ovulației, în comparație cu produsele combinate existente care conțin LNG/EE și a căror eficacitate este bine documentată. Datele farmacodinamice au demonstrat că eficacitatea inhibării ovariene a Seasonique se situează în intervalul celei observate pentru alte contraceptive hormonale combinate autorizate. În plus, frecvența sarcinilor observată în studiul clinic de fază III a fost relativ scăzută (IP<1) și nu a fost detectat niciun semnal de reducere a eficacității în experiența vastă obținută ulterior punerii pe piață. Prin urmare, CHMP a considerat că eficacitatea Seasonique a fost demonstrată în mod adecvat.

### **Tiparul menstruației**

Tiparul menstruației pentru Seasonique a fost comparat cu regimul cu ciclu standard administrat timp de 21/7 zile (Nordette, LGN 150 µg/EE 30 µg și 7 zile interval fără administrare de hormoni) din studiul PSE 302. Deși, ținând cont de femeile care au încheiat un an de tratament, întreruperea tratamentului din cauza reacțiilor adverse asociate sângerărilor/sângerărilor minime (spottingului) a fost mai frecventă în grupul de tratament cu Seasonique (7,4 %) decât în grupul de tratament cu un medicament comparator (1,1 %), media numărului total de zile cu sângerări/spotting (inclusiv cele programate și neprogramate) pe pacientă și pe lună a fost similară, adică de 4,4 zile atât în cazul Seasonique, cât și al medicamentului comparator. De aceea, solicitantului i s-a cerut să efectueze analize suplimentare privind tiparul menstruației, având la bază trei reguli de extrapolare pentru a include femeile care au întrerupt prematur tratamentul, și să extrapoleze datele respective la durata totală de studiu planificată a PSE302 de un an.

Numărul total de zile în care au apărut sângerări/spotting pe parcursul perioadei planificate de studiu de 1 an a fost mai mare la grupul care a luat Seasonique decât la grupul comparator (în medie 61-62 față de 55-56, în funcție de regula de extrapolare). Astfel cum s-a preconizat, datorită regimului prelungit, numărul total de sângerări/spotting programat(e), manifestat(e) pe durata planificată de studiu, a fost de 3 ori mai mic pentru Seasonique decât pentru medicamentul comparator (o medie de 11 față de 33). Dimpotrivă, numărul total de zile cu sângerări/spotting neprogramat(e) a fost de două ori mai mare pentru Seasonique decât pentru medicamentul comparator (o medie de 53 față de 24).

Un număr similar de paciente au raportat menstruații neprogramate pentru fiecare grad de gravitate: 64 (80,0 %) și 69 (78,4 %) pentru sângerare ușoară, 42 (52,5 %) și 42 (47,7 %) pentru sângerare moderată și 14 (17,5 %) și 13 (14,8 %) pentru sângerare abundentă, în cazul grupului la care s-a administrat Seasonique și, respectiv, în cazul grupului care a primit medicamentul comparator.

În conformitate cu aceste constatări, rezultatele de laborator au demonstrat că profilul sângerărilor/spottingului neprogramat(e) observat cu Seasonique nu a dus la modificări semnificative din punct de vedere clinic.

Complianța generală la tratament pentru toate pacientele tratate a fost  $\geq 97\%$  în studiul pivot și  $\geq 98\%$  în studiul de susținere. În studiul PSE-302, au fost observate rate de întrerupere a tratamentului comparabile pentru grupul de tratament cu Seasonique (51,6 %) și pentru grupul comparator (49,5 %). Au fost observate, de asemenea, rate de întrerupere a tratamentului comparabile, inclusiv rate de întrerupere a tratamentului din cauza apariției reacțiilor adverse, în cadrul unui studiu de fază II, deschis, randomizat, în care Seasonique (34,5 %) a fost comparat cu două contraceptive orale (35,2 % și 39,1 %) administrate în cicluri de 28 de zile, timp de 8 luni, la 265 de femei.

În concluzie, astfel cum a fost demonstrat în studiul PSE-302, numărul total de zile cu sângerări/spotting a fost mai mare pentru Seasonique decât pentru medicamentul comparator, Nordette. Numărul crescut de zile cu sângerări/spotting neprogramat(e) în cazul Seasonique nu a părut să aibă vreun efect asupra complianței în comparație cu celălalt contraceptiv oral administrat timp de 21/7 zile. Acest aspect a fost susținut în plus prin rezultatele de laborator care au indicat absența anemiei sau a modificărilor importante din punct de vedere clinic în comparație cu COC administrat timp de 21/7 zile. Prin urmare, CHMP a considerat că tiparul menstruației asociat cu Seasonique nici nu constituie o problemă de siguranță pentru femei și nici nu afectează eficacitatea contraceptivă, iar informațiile adecvate în această privință sunt deja incluse în informațiile propuse referitoare la produs.

#### **Planul de management al riscurilor**

Un plan de management al riscurilor a fost prezentat și convenit în timpul procedurii descentralizate precedente referitoare la Seasonique. CHMP nu a efectuat nicio modificare suplimentară.

#### **Raportul general beneficiu-risc**

În urma analizării tuturor datelor prezentate de solicitant și a punctului de vedere al Grupului de lucru pentru biostatistică (BSWP), CHMP a considerat că eficacitatea contraceptivă a Seasonique a fost demonstrată în mod adecvat. De asemenea, CHMP a considerat că tiparul menstruației asociat cu utilizarea Seasonique nici nu a constituit o problemă de siguranță și nici nu a afectat eficacitatea. CHMP a fost de părere că raportul beneficiu-risc pentru Seasonique și denumirile asociate este considerat favorabil.

#### ***Motivele avizului favorabil***

Întrucât,

- Comitetul a analizat notificarea procedurii de sesizare declanșate de Franța în temeiul articolului 29 alineatul (4) din Directiva 2001/83/CE. Germania a considerat că acordarea autorizației de punere pe piață constituie un potențial risc grav pentru sănătatea publică.
- Comitetul a evaluat toate datele prezentate de solicitant în scopul susținerii eficacității Seasonique și denumirile asociate în contracepția orală sub forma unui regim prelungit.

- Comitetul este de părere că datele disponibile susțin eficacitatea Seasonique și denumirile asociate sub forma unui regim prelungit cu contraceptive orale combinate existente.
- De asemenea, Comitetul consideră că tiparul menstruației asociat cu utilizarea Seasonique și denumirile asociate nici nu constituie o problemă de siguranță și nici nu afectează eficacitatea contraceptivă, iar informațiile adecvate în această privință sunt incluse în informațiile propuse referitoare la produs.

CHMP a recomandat acordarea autorizației (autorizațiilor) de punere pe piață pentru care Rezumatul caracteristicilor produsului, etichetarea și prospectul rămân în conformitate cu versiunile finale obținute în timpul procedurii Grupului de coordonare, după cum se menționează în Anexa III pentru Seasonique și denumirile asociate (vezi Anexa I).