Anexo II

Conclusiones científicas y motivos para el dictamen positivo presentados por la Agencia Europea de Medicamentos

Conclusiones científicas

Resumen general de la evaluación científica de Seasonique y denominaciones asociadas (ver Anexo I)

Seasonique es un anticonceptivo oral en régimen de ciclo prolongado de 91 días, que consiste en una combinación a dosis fija de levonorgestrel 150 µg/etinilestradiol 30 µg durante 84 días seguido de etinilestradiol 10 µg durante 7 días, en comprimidos con cubierta pelicular. Levonorgestrel (LGN) es un progestágeno conocido por inhibir la ovulación; la dosis baja de etinilestradiol (EE), un estrógeno, garantiza el control de la inhibición folicular ovárica y aporta estabilidad al endometrio para minimizar la metrorragia intercurrente. Dado el bajo contenido en estrógenos, el preparado se encuadra en los llamados anticonceptivos orales combinados (AOC) de dosis bajas.

Ambos principios activos están ya autorizados en esta combinación, a esta dosis y a una dosis menor (LGN 100 µg/EE 20 µg). Seasonique está autorizado en algunos países fuera de la Unión Europea (UE).

La solicitud de autorización de comercialización por procedimiento descentralizado se presentó en virtud del artículo 28, apartado 3, de la Directiva 2001/83/CE, de acuerdo con el artículo 10 bis de la Directiva 2001/83/CE. La indicación propuesta para Seasonique fue «anticoncepción oral».

Durante el procedimiento descentralizado, el Estado miembro que planteó la objeción opinaba que no estaba suficientemente demostrada la eficacia anticonceptiva de Seasonique. Ciertamente, como en el estudio fundamental PSE-301, el método clásico de Poisson no logró alcanzar la precisión necesaria para el IC del 95 % de la estimación puntual del índice de Pearl (IP) global para Seasonique en mujeres de 18 a 35 años (estimación puntual, 0,76; IC del 95 %, 0,16 – 2,22), el solicitante presentó análisis complementarios utilizando un método de remuestreo para calcular el IC del 95 %. Con este método, elegido a posteriori, justo se alcanzaba (dependiendo de la simulación de remuestreo específica) la precisión adecuada con respecto a los requisitos para métodos anticonceptivos hormonales de la Directriz del CHMP sobre investigación clínica de los anticonceptivos esteroideos en mujeres (EMEA/CPMP/EWP/519/98 Rev. 1), con una estimación puntual de 0,76 y un IC del 95 % (0,0 - 1,76).

Además, el Estado miembro que planteó la objeción consideró que el patrón de hemorragias es desfavorable y no se puede descartar que tenga un impacto sobre el cumplimiento terapéutico y la eficacia anticonceptiva.

El procedimiento descentralizado se cerró el día 210; la mayoría de los Estados miembros interesados estuvieron de acuerdo con las conclusiones del Estado miembro de referencia, a excepción de Alemania, que lo consideró un riesgo potencial grave para la salud pública. Por tanto, se solicitó un procedimiento de arbitraje al CMDh. Otros análisis en los que se incluyeron ambos grupos (DP3-84/30 (dosis de EE mayor que en Seasonique durante los últimos 7 días del ciclo) y DP3-84/10 (Seasonique)) del estudio fundamental PSE-301 y el estudio de apoyo PSE-302 no ofrecieron una estimación más fiable de la eficacia anticonceptiva de Seasonique, a pesar del aumento del tamaño de la muestra, y dieron como resultado un IP más alto, de 1,67 (IC del 95 %, 0,91 - 2,80). Por tanto, la principal preocupación planteada por Alemania no se resolvió durante el procedimiento de arbitraje del CMDh y el asunto se remitió al CHMP.

Evaluación clínica

El programa de desarrollo clínico para Seasonique comprendió dos ensayos clínicos aleatorizados en fase III, el estudio fundamental PSE-301 y el estudio de apoyo PSE-302, específicamente diseñados para evaluar los resultados de la biopsia endometrial, que se realizaron en Estados Unidos.

Eficacia anticonceptiva

En el estudio fundamental PSE-301 se observaron 3 embarazos con Seasonique en 1 578 ciclos de 91 días en 621 mujeres de 18 a 35 años, lo que dio un IP global de 0,76 con un IC del 95 % de 0,16 – 2,22, utilizando el modelo de Poisson. Como se ha indicado, el solicitante presentó análisis complementarios durante el procedimiento descentralizado en los que el método de remuestreo permitió alcanzar la precisión adecuada para los métodos anticonceptivos, como se demuestra mediante el IC del 95 %: 0,0 – 1,76; sin embargo, se plantearon algunas cuestiones relativas a la probabilidad de cobertura de este análisis a posteriori. El CHMP solicitó el asesoramiento del Grupo de Trabajo de Bioestadística (BSWP) sobre la validez de este método en el presente caso.

El CHMP respaldó la posición del BSWP, que consideró que el método de remuestreo es, por lo general, inadecuado para calcular intervalos de confianza para un IP; más incluso en este caso, donde no estaba preespecificado y se utilizó solo tras observar resultados negativos en el análisis convencional. El IP calculado por el método de Poisson se consideró, por tanto, aceptable teniendo en cuenta que el régimen de ciclo prolongado con Seasonique es solo una modificación menor de un producto existente.

De hecho, la combinación hormonal LNG 150 µg/EE 30 µg está aprobada como método anticonceptivo en la UE desde hace más de 35 años y su eficacia está bien documentada.

Además, el solicitante realizó un estudio farmacodinámico (FD) no comparativo, el estudio DR-105-101, durante un ciclo prolongado de 91 días (84 días de LNG/EE, seguidos de 7 días solo con EE). Para el análisis, este periodo se dividió en dos periodos de 28 días y un periodo de 35 días. Tuvieron ovulación dos mujeres (el 5,71 % del total) durante el segundo periodo de 28 días; una mujer también ovuló en el tercer periodo, lo que dio una tasa global de actividad ovárica de 2,86 (IC del 95 %: 0,78 - 7,22) en un periodo de 91 días. La ausencia de un grupo con comparador se consideró justificada, dado que el mecanismo de acción de esta combinación hormonal a esta dosis es bien conocido; las únicas diferencias entre Seasonique y los productos de combinación LNG/EE existentes son la duración del tratamiento (84 días frente a 21 días, respectivamente) y la administración de 10 µg de EE durante los últimos 7 días del ciclo, en lugar de un intervalo sin hormonas (ISH), respectivamente. Por otra parte, diversos estudios FD demostraron que el grado de inhibición de la ovulación aumentaba cuanto más corto era el ISH. Los niveles de hormona foliculoestimulante (FSH), hormona luteinizante (LH), estradiol e inhibina B se redujeron más eficazmente cuando la duración del ISH se acortó de 7 a 3 o 4 días por ciclo de tratamiento de 28 días (Willis, 2006). Esta mayor reducción se demostró también para el régimen 24/4 con drospirenona 3 mg/EE 2 µg, comparado con el régimen estándar 21/7 (Klipping, 2008); para el régimen oral 24/4 con acetato de nomegestrol/17b-estradiol, comparado con el régimen 21/7 (Christin-Maitre, 2011) y para un régimen de 23 días con gestodeno 0,075 mg/EE 20 µg, comparado con un régimen de 21 días (Spona, 1996). También se ha descrito en la literatura científica que la eliminación del ISH mejora la inhibición de la actividad ovárica. Un estudio publicado en el que se utilizaron 3 anticonceptivos orales combinados (AOC) distintos puso de manifiesto que en las mujeres tratadas con un régimen continuo de 28 días se alcanzaba una mayor inhibición folicular que en las mujeres con un régimen suplementario de 5 días con 10 µg de EE o con un tratamiento que

incluía un ISH de 7 días (Schlaff, 2004). En otro estudio FD publicado se puso de manifiesto también que con un régimen de AOC continuo con levonorgestrel/EE y norgestimato/EE la inhibición folicular era más eficaz que con el mismo régimen posológico de AOC, pero con un ISH de 7 días al mes (Birtch, 2006). Conforme a los resultados de estos estudios clínicos publicados, se espera que Seasonique controle mejor la ovulación, lo que a su vez mejoraría la eficacia anticonceptiva, en comparación con el régimen de AOC estándar de 21/7 días con LNG/EE; por ello, no se considera obligatorio un estudio de FD comparativo respecto a este régimen.

Además, los AOC estándar de 21/7 días que contienen LGN 150 µg/EE 30 µg son ampliamente utilizados y, de acuerdo con las respectivas informaciones sobre el producto en algunos Estados miembros, el ciclo puede ampliarse a 2 meses sin ISH. Por tanto, no se considera que la ausencia de ISH disminuya la eficacia anticonceptiva y el CHMP opina que la eficacia anticonceptiva bien documentada de la combinación de LGN 150 µg/EE 30 µg en los ciclos de 28 días puede extrapolarse al régimen de Seasonique.

Los resultados obtenidos en los ensayos clínicos con Seasonique están también respaldados por los datos posteriores a la comercialización. En los datos procedentes de fuera de la UE, desde la primera autorización en 2006 hasta diciembre de 2013, con una exposición estimada de 385 901 años-mujeres, solo se han comunicado 10 embarazos, lo que supone una tasa del 0,0026 %.

Además, un estudio retrospectivo a 1 año en mujeres de 15 a 40 años demostró que las tasas notificadas de embarazos eran menores con anticonceptivos orales (AO) en régimen de ciclo prolongado (84/7) que con los regímenes «estándar» (21/7 y 24/4). Este estudio se hizo sobre 52 664 mujeres (edad media, 27,3 años) en el análisis del régimen 84/7 frente a 21/7 (n = 26 332 en ambos grupos) y 50 694 mujeres (edad media, 27,8 años) en el análisis del régimen 84/7 frente a 24/4 (n = 25 347 en ambos grupos). Las tasas de embarazo a 1 año fueron significativamente inferiores con el régimen 84/7 en comparación con los regímenes 21/7 (4,4 % frente a 7,3 %; p < 0,0001) y 24/4 (4,4 % frente a 6,9 %, p < 0,0001). También se observaron tasas de embarazo significativamente superiores con los regímenes 21/7 y 24/4 en comparación con el régimen 84/7 (p < 0,0001) en las cohortes a 2 y 3 años (Howard, 2014). Algunos miembros del CHMP consideraron que esta publicación no es aceptable como prueba de la eficacia anticonceptiva de los regímenes de ciclo prolongado, ya que este tipo de estudio es proclive a introducir varios tipos de factores de confusión (duración del uso de los distintos AOC, intención de quedarse embarazada, uso por motivos distintos de la anticoncepción). A pesar de estas limitaciones, la publicación, cuando menos, no indica una inferior eficacia anticonceptiva para el régimen 84/7.

Cabe destacar que los análisis combinados en los que se incluyeron ambos grupos (DP3-84/30 (dosis de EE mayor que en Seasonique durante los últimos 7 días del ciclo) y DP3-84/10 (Seasonique)) del estudio fundamental PSE-301 y el estudio de apoyo PSE-302 dieron como resultado un IP más alto, de 1,67 (IC del 95 %, 0,91 - 2,80). Sin embargo, en el grupo DP3-84/30 del estudio PSE-301, para 3 de los 9 embarazos incluidos en el análisis como «durante el tratamiento», no se llevó a cabo el recuento del fármaco; de hecho, basándose en los datos disponibles, estos embarazos podrían considerarse «fuera del tratamiento». El estudio PSE-302 incluyó un número limitado de ciclos de exposición y no se diseñó para evaluar el IP. Por tales motivos, el CHMP no consideró que este IP mayor fuera relevante para la evaluación de la eficacia de Seasonique.

En definitiva, aunque el estudio FD no incluyó un grupo de comparación, teniendo en cuenta los abundantes resultados procedentes de los estudios clínicos publicados y considerando que el régimen de ciclo prolongado con Seasonique es solo una modificación menor de los productos existentes, se

espera que Seasonique controle mejor la ovulación que los productos de combinación LNG/EE existentes, cuya eficacia está bien documentada. Los datos FD demostraron que la eficacia de la inhibición ovárica de Seasonique está dentro de los márgenes observados para otros anticonceptivos hormonales combinados aprobados. Además, la tasa de embarazos observada en el ensayo clínico de fase III fue relativamente baja ($IP < 1$) y no se detectaron signos de reducción de la eficacia durante la larga experiencia posterior a la comercialización. Por tanto, el CHMP consideró adecuadamente demostrada la eficacia de Seasonique.

Patrón de hemorragias

El patrón de hemorragias con Seasonique se comparó con el régimen estándar en ciclos de 21/7 días (Nordette, LGN 150 µg/EE 30 µg y un ISH de 7 días) en el estudio PSE 302. Aunque, basándose en las mujeres que completaron 1 año de tratamiento, el abandono por acontecimientos adversos de metrorragia/oligometrorragia fue más frecuente en el grupo de Seasonique (7,4 %) que en el grupo del comparador (1,1 %), el número medio total de días de metrorragia/oligometrorragia (contando tanto los previstos como los imprevistos) por meses-pacientes fue similar, de 4,4 días en ambos grupos (Seasonique y comparador). Por consiguiente, se pidió al solicitante que realizara análisis complementarios del patrón de hemorragias basados en tres reglas de extrapolación para incluir a las mujeres que abandonaron prematuramente el tratamiento y extrapolar sus datos a la duración total planificada del estudio PSE-302, de 1 año.

El número total de días de metrorragia/oligometrorragia durante el año de duración planificada del estudio fue mayor en el grupo de Seasonique que en el grupo del comparador (media, 61 - 62 frente a 55 - 56, según la regla de extrapolación). Como se esperaba, debido al régimen de ciclo prolongado, el número total de metrorragias/oligometrorragias previstas durante la duración planificada del estudio fue 3 veces menor para Seasonique que para el comparador (media, 11 frente a 33). Por el contrario, el número total de días de metrorragias/oligometrorragias imprevistas fue dos veces más alto con Seasonique que con el comparador (media, 53 frente a 24).

Un número similar de pacientes comunicaron hemorragias imprevistas para cada intensidad: 64 (80,0 %) y 69 (78,4 %) para hemorragia leve; 42 (52,5 %) y 42 (47,7 %) para hemorragia moderada y 14 (17,5 %) y 13 (14,8 %) para hemorragia intensa, en los grupos de Seasonique y del comparador, respectivamente.

En línea con estos resultados, los análisis de laboratorio demostraron que el perfil de metrorragias/oligometrorragias imprevistas con Seasonique no produjo cambios clínicamente significativos.

El cumplimiento terapéutico global para todas las pacientes tratadas fue ≥ 97 % en el estudio fundamental y ≥ 98 % en el estudio de apoyo. Las tasas de retirada observadas en el estudio PSE-302 fueron comparables en el grupo de Seasonique (51,6 %) y en el grupo del comparador (49,5 %). También se observaron tasas de retirada comparables, incluyendo los abandonos debidos a efectos adversos, en un estudio abierto y aleatorizado de fase II en el que se compararon Seasonique (34,5 %) y dos AO en ciclos de 28 días (35,2 % y 39,1 %) en 265 mujeres durante 8 meses.

En conclusión, como se demuestra en el estudio PSE-302, el número total de días de metrorragia/oligometrorragia fue mayor con Seasonique que con el comparador, Nordette. El mayor número total de días de metrorragia/oligometrorragia con Seasonique no parece afectar al

cumplimiento terapéutico en comparación con otros AO en ciclos de 21/7 días. Esto fue respaldado también por la ausencia de anemia o cambios clínicamente importantes en los resultados de los análisis de laboratorio en comparación con los AOC en ciclos de 21/7 días. Por tanto, el CHMP consideró que el patrón de hemorragias con Seasonique no constituye un problema de seguridad para las mujeres ni afecta a la eficacia anticonceptiva; a este respecto, ya se incluye la información adecuada en la información sobre el producto propuesta.

Plan de gestión de riesgos

Durante el anterior procedimiento descentralizado se presentó y aprobó un plan de gestión de riesgos para Seasonique. El CHMP no realizó modificaciones adicionales.

Relación riesgo/beneficio global

Teniendo en cuenta todos los datos presentados por el solicitante, así como el punto de vista del BSWP, el CHMP consideró que la eficacia anticonceptiva de Seasonique quedaba adecuadamente demostrada. El CHMP también consideró que el patrón de hemorragias con el uso de Seasonique no constituye un problema de seguridad ni afecta a la eficacia. El CHMP estimó que la relación riesgo/beneficio de Seasonique y denominaciones asociadas era favorable.

Fundamentos para un dictamen positivo

Considerando que:

- El Comité estudió la notificación del arbitraje puesto en marcha por Francia conforme al artículo 29, apartado 4, de la Directiva 2001/83/CE. Alemania consideró que conceder la autorización de comercialización supone un riesgo potencial grave para la salud pública.
- El Comité revisó todos los datos presentados por el solicitante en apoyo de la eficacia de Seasonique y denominaciones asociadas en la anticoncepción oral en régimen de ciclo prolongado.
- El Comité considera que los datos disponibles respaldan la eficacia de Seasonique y denominaciones asociadas como un régimen de ciclo prolongado de un anticonceptivo oral combinado ya existente.
- El Comité también considera que el patrón de hemorragias con el uso de Seasonique y denominaciones asociadas no constituye un problema de seguridad ni afecta a la eficacia anticonceptiva y que, a este respecto, se incluye la información adecuada en la información sobre el producto propuesta.

el CHMP ha recomendado que se otorguen las autorizaciones de comercialización, para las cuales quedan como versiones finales las fichas técnicas, el etiquetado y el prospecto que se aprobaron durante el procedimiento del grupo de coordinación, según se menciona en el Anexo III para Seasonique y denominaciones asociadas (ver Anexo I).