

II lisa

Euroopa Raviameti esitatud teaduslikud järeldused ja positiivse arvamuse alused

Teaduslikud järeldused

Seasonique ja sarnaste nimetuste (vt I lisa) teadusliku hindamise üldkokkuvõte

Seasonique on 91-päevase pikendatud režiimiga suukaudne kontratseptiiv, mis koosneb levonorgestreeli (150 µg) ja etinüülöstradiooli (30 µg) fikseeritud annusega kombinatsiooni 84-päevasesest faasist ning etinüülöstradiooli (10 µg) õhukese polümeerkattega tablettide 7-päevasesest faasist. Levonorgestreel on ovulatsiooni pärssiv progestageen ja madalaannuseline etinüülöstradiool on östrogeen, mis pärsib tõhusalt munasarjade follikulogeneesi ning stabiliseerib endomeetriumi, et vähendada tsüklivälist verejooksu. Madala östrogeenisalduse tõttu kuulub preparaati madalaannuseliste kombineeritud suukaudsete kontratseptiivide hulka.

Mõlemad toimeained on selles kombinatsioonis kasutamiseks juba heaks kiidetud nii kõnealusel annuses kui ka väiksemas annuses (levonorgestreeli 100 µg ja etinüülöstradiooli 20 µg). Seasonique on heaks kiidetud mõnes riigis väljaspool Euroopa Liitu (EL).

Detsentraliseeritud müügiloo taotlus esitati direktiivi 2001/83/EÜ artikli 28 lõike 3 alusel kooskõlas direktiivi 2001/83/EÜ artikliga 10b. Seasonique näidustuseks esitati „suukaudne kontratseptsioon“.

Detsentraliseeritud menetluses oli vastuväite esitanud liikmesriik seisukohal, et Seasonique rasestumisvastane efektiivsus ei ole piisavalt tõestatud. Et keskses uuringus PSE-301 ei leitud Seasoniquet kasutanud 18–35-aastastel naistel klassikalise Poissoni meetodiga piisavalt täpset üldise Pearl'i indeksi punkthinnangu 95% usaldusvahemikku (punkthinnang 0,76; 95% usaldusvahemik: 0,16–2,22), esitas taotleja lisaanalüüsid, milles kasutati 95% usaldusvahemiku arvutamiseks *bootstrap*-meetodit. Selle *post hoc* meetodiga saavutati inimravimite komitee koostatud naiste hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite kliinilise uurimise juhendi (EMA/CPMP/EWP/519/98 Rev. 1) nõuete kohane piisav täpsus (olenevalt konkreetsest *bootstrap*-simulatsioonist), mille puhul punkthinnang oli 0,76 ja 95% usaldusvahemik 0,0–1,76.

Lisaks oli vastuväite esitanud liikmesriik seisukohal, et veritsussagedus ei ole soodne ning ei saa välistada võimalikku mõju ravisoostumusele ja rasestumisvastasele efektiivsusele.

Detsentraliseeritud menetlus lõpetati 210. päeval. Enamik asjaomaseid liikmesriike oli nõus referentliikmesriigi järeldustega, välja arvatud Saksamaa, kes tõstas küsimuse võimalikust tõsisest ohust rahvatervisele. Seetõttu algatas inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste kooskõlastusrühm esildismenetluse. Lisaanalüüsid, mis hõlmasid keskse uuringu PSE-301 mõlemat haru (DP3-84/30 (tsükli viimasel 7 päeval suurem annus etinüülöstradiooli kui Seasoniques) ja DP3-84/10 (Seasonique)) ja toetavat uuringut PSE-302, ei võimaldanud Seasonique rasestumisvastast efektiivsust usaldusväärsemalt hinnata hoolimata suuremast valimist, mistõttu Pearl'i indeks oli kõrgem: 1,67 (95% usaldusvahemik: 0,91–2,80). Seega ei olnud inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste kooskõlastusrühma esildismenetluses võimalik lahendada Saksamaa tõstatatud küsimust ja see edastati inimravimite komiteele.

Kriitiline hindamine

Seasonique kliinilisse arendusprogrammi kuulusid kaks III faasi randomiseeritud kliinilist uuringut: keskne uuring PSE-301 ja toetav uuring PSE-302, mis olid spetsiaalselt kavandatud endomeetriumi biopsia tulemuste hindamiseks ja viidi läbi Ameerika Ühendriikides.

Rasestumisvastane efektiivsus

Uuringus PSE-301 leiti 621-l 18–35-aastaselt naisel (1578 91-päevast tsükli) Seasonique võtmisel 3 rasedusjuhtu. Poissoni mudeli kasutamisel oli üldine Pearl'i indeks 0,76 ja 95% usaldusvahemik 0,16–2,22. Nagu mainitud, esitas taotleja detsentraliseeritud menetluses lisaanalüüsi, kus saavutati *bootstrap*-meetodiga piisav täpsus (95% usaldusvahemik: 0,0–1,76). Kahtlused tekkisid aga seoses kõnealuse *post hoc* analüüsi kattuvuse tõenäosusega. Inimravimite komitee küsis biostatistika töörühmalt nõu meetodi valiidsuse kohta kõnealuse juhtumi puhul.

Inimravimite komitee toetas biostatistika töörühma seisukohta, milles leiti, et *bootstrap*-meetod ei ole üldiselt asjakohane Pearl'i indeksi usaldusvahemike arvutamiseks. Seda enam kõnealusel juhul, kui see ei olnud eelnevalt valitud ja seda kasutati alles pärast negatiivsete tulemuste saamist konventsionaalsemas analüüsis. Poissoni meetodiga arvutatud Pearl'i indeksit peeti seetõttu vastuvõetavaks, võttes arvesse, et Seasonique pikendatud režiim on vaid olemasoleva ravimi väike modifikatsioon.

Hormonaalne ravimikombinatsioon (levonorgestreeli 150 µg ja etinüülöstradioli 30 µg) kiideti ELis rasestumisvastase vahendina heaks rohkem kui 35 aastat tagasi ja selle efektiivsus on hästi dokumenteeritud.

Lisaks viis taotleja läbi mittevõrdleva farmakodünaamilise uuringu DR-105-101 ühe pikema, 91-päevase tsükli ajal (84 päeva levonorgestreeli ja etinüülöstradioli, seejärel 7 päeva vaid etinüülöstradioli). Analüüsis jagati see ajavahemik kaheks 28-päevaseks ja üheks 35-päevaseks perioodiks. Teise 28-päevase perioodi ajal tekkis ovulatsioon kahel isikul (5,71% naistest), kellest üks ovuleeris ka kolmandal perioodil, mis andis munasarjade aktiivsuse üldiseks määra 91-päevase perioodi jooksul 2,86 (95% usaldusvahemik: 0,78–7,22). Võrdlusrühma puudumist peeti põhjendatuks, sest kõnealuse hormonaalse kombinatsiooni toimetehhanism selles annuses on hästi teada ja et ainsad erinevused Seasonique ja olemasolevate levonorgestreeli ja etinüülöstradioli kombinatsioonravimite vahel on ravi kestus (vastavalt 84 päeva vs 21 päeva) ning 10 µg etinüülöstradioli manustamine tsükli viimase 7 päeva jooksul tabletivaba perioodi asemel. Lisaks näitas mitu avaldatud farmakodünaamilist uuringut, et lühema tabletivaba perioodi korral suureneb ovulatsiooni pärssimise määr. Folliikuleid stimuleeriva hormooni, luteiniseeriva hormooni, östradioli ja inhibiini B taset alandati efektiivsemalt, kui tabletivaba perioodi kestust lühendati 7-lt päevalt 3 või 4 päevale 28-päevase ravitsükli kohta (Willis 2006). Sellist rohkem väljendunud supressiooni näidati ka drospirenooni 3 mg ja etinüülöstradioli 2 µg 24/4 kombinatsiooniga võrreldes standardse 21/7-režiimiga (Klipping, 2008), nomegestroolsetaadi ja 17b-östradioli 24/4 suukaudse kombinatsiooniga võrreldes 21/7-režiimiga (Christin-Maitre 2011) ning 0,075 mg gestodeeni ja 20 µg etinüülöstradioli kombinatsiooni 23-päevase režiimiga võrreldes 21-päevase režiimiga (Spona 1996). Samuti nähtub kirjandusest, et tabletivaba perioodi ärajätmist seostatakse munasarjade aktiivsuse parema pärssimisega. Avaldatud uuringus, mis viidi läbi 3 erineva kombineeritud suukaudse kontratseptiivi haruga, teatati, et naistel, keda raviti 28-päevase pidevrežiimiga, oli follikulogeneesi pärssimine rohkem väljendunud kui naistel, kes said täiendavalt 5 päeva 10 µg etinüülöstradioli või kellel oli 7-

päevane tabletivaba periood (Schlaff 2004). Teises avaldatud farmakodünaamika uuringus teatati, et kombineeritud suukaudse kontratseptiivi pidevreežim kombinatsiooniga levonorgestreel ja etinüülöstradiool ning norgestimaat ja etinüülöstradiool andis tulemuseks efektiivsema follikulogeneesi pärssimise kui sama kombineeritud suukaudse kontratseptiivi annustamisreežim igakuise 7-päevase tabletivaba perioodiga (Birtch 2006). Nende avaldatud kliiniliste uuringute tulemuste põhjal eeldatakse, et Seasonique kontrollib ovulatsiooni paremini, millega omakorda kaasneb suurem rasestumisvastane efektiivsus võrreldes kombineeritud suukaudsete kontratseptiivide (levonorgestreel ja etinüülöstradiool) 21/7-päevase standardreežimiga, ning seega ei peeta võrdlevat farmakodünaamika uuringut kombineeritud suukaudsete kontratseptiivide (levonorgestreel ja etinüülöstradiool) 21/7-päevase standardreežimi puhul kohustuslikuks.

Lisaks kasutatakse laialdaselt kombineeritud suukaudsete kontratseptiivide 21/7-päevast standardreežimi, mis koosneb 150 µg levonorgestreelist ja 30 µg etinüülöstradiolist, kusjuures mõne liikmesriigi ravimiteabe kohaselt võib tsükli pikendada 2 kuuni ilma tabletivaba perioodita. Seega ei arvata, et tabletivaba perioodi ärajätmine vähendab rasestumisvastast efektiivsust, ning inimravimite komitee leidis, et 150 µg levonorgestreeli ja 30 µg etinüülöstradioli 28-päevase kombinatsiooni hästi dokumenteeritud rasestumisvastase toime võib üle kanda Seasonique režiimile.

Seasonique kliiniliste uuringute tulemusi toetavad ka turustamisjärgsed andmed. Alates kontratseptiivi esmasest müügiloast 2006. aastal kuni 2013. aasta detsembrini teatati väljastpoolt ELi, kus hinnanguline ekspositsioon oli 385 901 naiseaastat, ainult 10 rasedusest, mis annab rasestumisest teatamise määraks 0,0026%.

Lisaks näitas 1-aastane tagasiulatuva uuring 15–40-aastastel naistel, et rasestumisest teatamise määrad olid madalamad suukaudse kontratseptiivi pikendatud režiimiga (84/7) kui standardreežimiga (21/7 ja 24/4). Uuringus osales 52 664 naist (keskmine vanus 27,3 aastat) 84/7-režiimi vs 21/7-režiimi analüüsis (n=26 332 mõlemas rühmas) ja 50 694 naist (keskmine vanus 27,8 aastat) 84/7-režiimi vs 24/4-režiimi analüüsis (n=25 347 mõlemas rühmas). 1-aastased rasestumise määrad olid statistiliselt palju madalamad 84/7-režiimi puhul võrreldes 21/7-režiimi (4,4% vs 7,3%; p<0,0001) ja 24/4-režiimiga (4,4% vs 6,9%, p<0,0001). Statistiliselt palju kõrgemaid rasestumise määrasid 21/7-režiimi ja 24/4-režiimi puhul võrreldes 84/7-režiimiga (p<0,0001) täheldati ka 2- ja 3-aastastes kohortides (Howard 2014). Mõned inimravimite komitee liikmed olid seisukohal, et seda publikatsiooni ei saa pidada pikendatud tsükliga režiimide rasestumisvastase efektiivsuse tõestuseks, sest seda tüüpi uuringus võib olla mitmesuguseid segavaid faktoreid (eri kombineeritud suukaudsete kontratseptiivide kasutamise kestus, raseduse planeerimine, kasutamine muudel põhjustel kui kontratseptsioon). Nendest puudustest hoolimata ei tõenda vähemalt see publikatsioon 84/7-režiimiga seostatud väiksemat rasestumisvastast efektiivsust.

Tuleb märkida, et kombineeritud analüüsid, mis hõlmasid keskse uuringu PSE-301 mõlemat haru (DP3-84/30 (tsükli viimasel 7 päeval suurem annus etinüülöstradioli kui Seasoniques) ja DP3-84/10 (Seasonique režiim)) ja toetavat uuringut PSE-302, andsid tulemuseks kõrgema Pearl'i indeksi: 1,67 (95% usaldusvahemik: 0,91–2,80). Siiski ei saanud uuringu PSE-301 haru DP3-84/30 analüüsi lisatud üheksast nn raviaegsest rasedusest kolme puhul seost ravimiga tõendada. Olemasolevatele andmetele tuginedes võib neid rasedusi pidada pigem n-ö ravivälisteks rasedusteks. Uuringus PSE-302 oli piiratud arvul kokku puutatetsükleid ja selle eesmärk ei olnud hinnata Pearl'i indeksit. Nendel põhjustel ei pidanud inimravimite komitee nimetatud kõrgemat Pearl'i indeksit Seasonique efektiivsuse hindamisel oluliseks.

Kokkuvõttes eeldatakse avaldatud farmakodünaamika kliiniliste uuringute ulatuslike tulemuse põhjal ja arvestades, et Seasonique pikendatud režiim on olemasoleva ravimi väikeste muudatustega variant, et

Seasonique pärsib ovulatsiooni paremini võrreldes olemasolevate levonorgestreeli/etinüülöstradioli sisaldavate kombineeritud ravimitega, mille efektiivsus on hästi dokumenteeritud. Farmakodünaamika andmed näitasid, et Seasonique munasarjade talitlust pärssiv toime on samas vahemikus mis teistel heakskiidetud kombineeritud hormonaalsetel kontratseptiividel. Lisaks oli III faasi kliinilises uuringus täheldatud rasestumise määr suhteliselt madal ($PI < 1$) ja turustamisjärgne kogemus ei anna märku vähenenud efektiivsusest. Seetõttu otsustas inimravimite komitee, et Seasonique efektiivsus on piisavalt tõestatud.

Veritsussagedus

Uuringus PSE 302 võrreldi Seasoniquega seotud veritsussagedust 21/7-päevase tsükli režiimiga (Nordette, 150 µg levonorgestreeli / 30 µg etinüülöstradioli ja 7-päevane tabletivaba periood). Ehkki veritsuse/määrimise kõrvalnähtude tõttu katkestati ravi sagedamini Seasonique rühmas (7,4%) kui võrdlusrühmas (1,1%), oli pärast üheaastast ravi keskmine veritsuse/määrimise (sh kavandatud ja kavandamata) päevade arv patsiendi kohta 4,4 päeva nii Seasonique kui ka võrdluspreparaadi kasutamisel. Seetõttu nõuti, et taotleja teeks kolme ekstrapolatsioonireegli põhjal veritsussageduse lisaanalüüsid, et kaasata naised, kes katkestasid ravi enneaegselt, ja ekstrapoleeriks need andmed uuringu PSE-302 kavandatud üheaastasele kogukestusele.

Veritsuse/määrimise päevade koguarv uuringu kavandatud 1-aastase kestuse jooksul oli suurem Seasonique rühmas kui võrdlusrühmas (keskmiselt 61–62 vs 55–56 olenevalt ekstrapolatsioonireeglist). Pikendatud režiimi tõttu oli uuringu ettenähtud kestuse jooksul kavandatud veritsuse/määrimise päevade arv eelduspäraselt kolm korda väiksem Seasonique kui võrdluspreparaadi kasutamisel (keskmiselt 11 vs 33). Seevastu kavandamata veritsuse/määrimise päevade arv oli Seasonique kasutamisel võrdluspreparaadist kaks korda suurem (keskmiselt 53 vs 24).

Igas tugevusastmes teatas kavandamata veritsusest sarnane arv patsiente (vastavalt Seasonique rühma ja võrdlusrühma patsiendid): kerge veritsus: 64 (80,0%) ja 69 (78,4%); mõõdukas veritsus: 42 (52,5%) ja 42 (47,7%); tugev veritsus: 14 (17,5%) ja 13 (14,8%).

Kooskõlas nende tulemustega tõendasid laboriuuringute tulemused, et kavandamata veritsuse/määrimise profiil Seasonique kasutamisel ei põhjastanud kliiniliselt olulisi muutusi.

Kõigi patsientide üldine ravisoostumus oli keskses uuringus $\geq 97\%$ ja toetavas uuringus $\geq 98\%$. Uuringus PSE-302 täheldati Seasonique rühmas (51,6%) ja võrdlusrühmas (49,5%) võrreldavaid katkestamise määrasid. Võrreldavaid katkestamise määrasid (sh kõrvalnähtudest tingitud katkestamine) täheldati ka avatud randomiseeritud II faasi uuringus, kus 8 kuu jooksul võrreldi 265 naisel Seasoniquet (34,5%) kahe 28-päevase režiimiga suukaudse kontratseptiiviga (35,2% ja 39,1%).

Kokkuvõttes tõestas uuring PSE-302, et veritsuse/määrimise päevade koguarv on suurem Seasonique kui võrdluspreparaadi Nordette korral. Kavandamata veritsuse/määrimise päevade suurem arv Seasonique kasutamisel ei paistnud mõjutavat ravisoostumust võrreldes teiste 21/7-päevase režiimiga suukaudsete kontratseptiividega. Seda toetas ka asjaolu, et 21/7-päevase režiimiga kombineeritud suukaudsete kontratseptiividega võrreldes ei esinenud aneemiat ega kliiniliselt tähtsaid muutusi laboriuuringute tulemustes. Seetõttu oli inimravimite komitee seisukohal, et veritsussagedus Seasonique kasutamisel ei ole naistele ohtlik ega vähenda rasestumisvastast efektiivsust ja et selle kohta on tooteinfos juba esitatud asjakohane teave.

Riskijuhtimiskava

Seasonique eelnenud detsentraliseeritud menetluses juba esitati ja kiideti heaks riskijuhtimiskava. Inimravimite komitee ei teinud lisamuudatusi.

Üldine kasulikkuse ja riski suhe

Pärast kõigi taotleja esitatud andmete ja biostatistika töörühma arvamuse läbivaatamist oli inimravimite komitee seisukohal, et Seasonique rasestumisvastane efektiivsus on piisavalt tõestatud. Komitee oli ka arvamusel, et Seasonique kasutamisega seotud veritsussagedus ei ole ohtlik ega vähenda efektiivsust. Komitee leidis, et Seasonique ja sarnaste nimetuste kasulikkuse ja riski suhe on soodne.

Positiivse arvamuse alused

Arvestades, et

- inimravimite komitee arutas Prantsusmaa poolt direktiivi 2001/83/EÜ artikli 29 lõike 4 alusel algatatud esildismenetlust; Saksamaa oli seisukohal, et müügiloa andmisega kaasneb võimalik tõsine oht rahvatervisele;
- inimravimite komitee vaatas läbi kõik taotleja esitatud andmed, mis tõendavad Seasonique ja sarnaste nimetuste efektiivsust pikendatud režiimiga suukaudse kontratseptiivina kasutamisel;
- inimravimite komitee on arvamusel, et olemasolevad andmed tõendavad Seasonique ja sarnaste nimetuste efektiivsust pikendatud režiimiga suukaudse kontratseptiivina kasutamisel;
- inimravimite komitee on ühtlasi arvamusel, et Seasonique ja sarnaste nimetuste kasutamisega seotud veritsussagedus ei ole ohtlik ega vähenda rasestumisvastast efektiivsust ja et selle kohta on tooteinfos juba esitatud asjakohane teave.

Seetõttu soovitas inimravimite komitee anda Seasonique ja sarnaste nimetuste (vt I lisa) müügiloa(d), mille jaoks lepidi kooskõlastusrühma menetluses kokku ravimi omaduste kokkuvõte, pakendi märgistuse ja pakendi infolehe lõplikud versioonid, mis on esitatud III lisas.