

Liite II

Euroopan lääkeviraston tieteelliset johtopäätökset ja myönteisen lausunnon perusteet

Tieteelliset johtopäätökset

Tiivistelmä tieteellisestä arvioinnista, joka koskee valmistetta nimeltä Seasonique ja sen muita kauppanimiä (ks. liite I)

Seasonique on 91 päivän pidennetyssä ohjelmassa käytettävä kalvopäällysteinen ehkäisytabletti. Se koostuu kiinteäannoksisesta yhdistelmästä, joka sisältää 150 mikrogrammaa levonorgestreelia / 30 mikrogrammaa etinyyliestradiolia, jota otetaan 84 päivän ajan, ja 10 mikrogrammaa etinyyliestradiolia, jota otetaan sen jälkeen seitsemän päivän ajan. Levonorgestreeli (LGN) on progestogeeni, joka estää tunnetusti ovulaatiota, ja pieniannoksinen etinyyliestradioli (EE) on estrogeeni, joka estää munarakkulan kypsymisen ja minimoi läpäisyvuodon vakauttamalla kohdun limakalvon toimintaa. Pienen estrogeenipitoisuuden vuoksi valmiste kuuluu niin sanottuihin pieniannoksisiin yhdistelmäpillereihin.

Molemmat vaikuttavat aineet on jo hyväksytty tässä yhdistelmässä tällä annostuksella sekä pienemmällä annostuksella (100 µg LGN / 20 µg EE). Seasonique on saanut myyntiluvan joissakin Euroopan unionin (EU) ulkopuolisissa maissa.

Hajautetun menettelyn myyntilupahakemus toimitettiin direktiivin 2001/83/EY 28 artiklan 3 kohdan nojalla direktiivin 2001/83/EY 10 b artiklan mukaisesti. Seasoniquen ehdotettu käyttöaihe oli ”suun kautta otettava ehkäisy”.

Hajautetun menettelyn aikana hakemusta vastustava jäsenvaltio katsoi, että Seasoniquen ehkäisytehosta ei ollut riittävää näyttöä. Koska päätutkimuksessa PSE-301 ei saatu perinteisellä Poisson-menetelmällä yleisen Pearlin indeksin piste-estimaatin riittävää 95 prosentin luottamusvälin tarkkuutta, kun Seasonique-valmistetta annettiin 18–35-vuotiaille naisille (piste-estimaatti 0,76, 95 prosentin luottamusväli 0,16–2,22), hakija esitti lisäanalyysseja, joissa 95 prosentin luottamusväli oli laskettu käyttämällä bootstrap-menetelmää. Tässä takautuvasti valitussa menetelmässä saavutettiin niukasti lääkevalmistekomitean ohjeessa ”Guideline on Clinical Investigation of steroid contraceptives in women” (EMA/CPMP/EWP/519/98 Rev. 1) vaadittu tarkkuus (bootstrap-simulaatiosta riippuen). Piste-estimaatti oli 0,76 ja 95 prosentin luottamusväli 0,0–1,76.

Hakemusta vastustava jäsenvaltio katsoi myös, että vuotoprofiili ei ole suotuisa, eikä sen mahdollista vaikutusta hoitomyöntyvyyteen ja ehkäisytehoon voida sulkea pois.

Hajautettu menettely kesti 210 päivää, ja sen päätteeksi suurin osa asianosaisista jäsenvaltioista yhtyi viitejäsenvaltion päätelmään, lukuun ottamatta Saksaa, joka toi esiin kansanterveydelle mahdollisesti aiheutuvan vakavan riskin. Asia saatettiin näin ollen tunnustamis- ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmän (ihmislääkevalmisteet) (CMDh) käsiteltäväksi. Lisäanalyysseistä, jotka sisälsivät päätutkimuksen PSE-301 ja vahvistavan tutkimuksen PSE-302 molemmat tutkimushaarat (DP3-84/30, suurempi etinyyliestradioliannos kuin Seasoniquessa kierron seitsemän viimeisen päivän ajan) ja DP3-84/10 (Seasonique), ei saatu luotettavampaa arviota Seasoniquen ehkäisytehosta huolimatta otoskoon kasvattamisesta ja siitä johtuneesta suuremmasta Pearlin indeksistä 1,67 (95 prosentin luottamusväli 0,91–2,80). Siksi Saksan esiin tuomaan huolenaiheeseen ei saatu selvyyttä CMDh-menettelyn aikana, ja asia siirrettiin lääkevalmistekomitean käsiteltäväksi.

Kriittinen arviointi

Seasoniquen kliininen kehitysohjelma sisälsi kaksi Yhdysvalloissa tehtyä vaiheen III satunnaistettua kliinistä tutkimusta, päätutkimuksen PSE-301 ja vahvistavan tutkimuksen PSE-302, joiden tarkoituksena oli erityisesti arvioida endometriumbiopsian tuloksia.

Ehkäisyteho

Päätutkimuksessa PSE-301 Seasonique-valmistetta käytettäessä havaittiin kolme raskautta 1 578:ssa 91 päivän kierrossa 621 naisella, jotka olivat iältään 18–35-vuotiaita. Tämän perusteella yleinen Pearl-indeksi oli 0,76 ja 95 prosentin luottamusväli 0,16–2,22 Poisson-mallia käyttämällä. Edellä esitetyn mukaisesti hakija esitti hajautetun menettelyn aikana lisäanalyysin, jossa bootstrap-menetelmällä saavutettiin riittävä tarkkuus (95 prosentin luottamusväli 0,0–1,76), mutta tämän post hoc -analyysin kattavuustodennäköisyydestä esitettiin varauksia. Lääkevalmistekomitea pyysi biostatistiikan työryhmältä (BSWP) lausunnon menetelmän hyväksyttävyydestä tässä tapauksessa.

Lääkevalmistekomitea tuki BSWP:n kantaa, jonka mukaan bootstrap-menetelmä on yleisesti epäasianmukainen menetelmä Pearl-indeksin luottamusvälien laskemista varten ja erityisesti tässä esimerkissä, jossa sitä ei ollut määritetty etukäteen ja jossa sitä käytettiin vasta sen jälkeen, kun konventionaalisemmasta analyysistä oli saatu negatiivisia tuloksia. Siksi Poisson-menetelmällä laskettua Pearl-indeksiä pidettiin hyväksyttävänä, kun otetaan huomioon, että Seasoniquen pidennetty annostusohjelma on vain vähäinen muutos nykyiseen valmisteeseen nähden.

Hormoniyhdistelmä, joka sisältää 150 mikrogrammaa levonorgestreelia / 30 mikrogrammaa etinyyliestradiolia, on ollut hyväksytty ehkäisy menetelmä EU:ssa yli 35 vuotta, ja sen teho on hyvin dokumentoitu.

Lisäksi hakija teki ei-vertailevan farmakodynaamisen tutkimuksen DR-105-101 yhden pidennetyn 91 päivän kierron aikana (84 päivää levonorgestreelia/etinyyliestradiolia ja sen jälkeen 7 päivää pelkkää etinyyliestradiolia). Kierro jaettiin analyysia varten 28 päivän ja 35 päivän jaksoihin. Ovulaatio tapahtui kahdella naisella (5,71 prosentilla naisista) toisen 28 päivän jakson aikana, ja toinen naisista ovuloi myös kolmannella jaksolla, jolloin munasarjojen aktiivisuus oli 2,86 (95 prosentin luottamusväli: 0,78–7,22) 91 päivän jakson aikana. Verrokkiryhmän puuttumista pidettiin perusteltuna, koska tämän hormoniyhdistelmän vaikutusmekanismi tunnetaan tätä annosta käytettäessä hyvin ja koska ainoat erot Seasonique-valmisteen ja olemassa olevien levonorgestreelia/etinyyliestradiolia sisältävien yhdistelmävalmisteiden välillä on hoidon kesto (84 päivää vs. 21 päivää) ja se, että jakson seitsemänä viimeisenä päivänä annetaan 10 mikrogrammaa etinyyliestradiolia hormonittoman kauden sijasta. Lisäksi useat julkaistut farmakodynaamiset tutkimukset osoittivat, että hormonittoman kauden lyhentäminen edistää ovulaation estämistä. Follikkelia stimuloivan hormonin (FSH), luteinisoivan hormonin (LH), estradiolin ja inhibiinin B pitoisuudet laskivat tehokkaammin, kun hormonitonta kautta lyhennettiin 28 päivän hoitojaksoa seitsemästä päivästä kolmeen tai neljään päivään (Willis, 2006). Suppression teho lisääntyi myös annostusohjelmassa 24/4 3 mg drospirenonia / 2 µg etinyyliestradiolia verrattuna tavalliseen annostusohjelmaan 21/7 (Klipping, 2008), annostusohjelmassa 24/4 nomegestroliasetaattia/17b-estradiolia suun kautta otettuna verrattuna annostusohjelmaan 21/7 (Christin-Maitre, 2011) ja 23 päivän annostusohjelmassa 0,075 mg gestodeenia / 20 µg etinyyliestradiolia verrattuna 21 päivän annostusohjelmaan (Spona, 1996). Lisäksi kirjallisuudessa on osoitettu, että hormonittoman kauden poistaminen tehostaa munasarjojen aktiivisuuden estämistä. Julkaistussa tutkimuksessa, jossa tutkittiin kolmea eri yhdistelmäpilleriä, kävi ilmi, että munarakkulan

kypsyminen estyi tehokkaammin naisilla, joilla noudatettiin jatkuvaa 28 päivän ohjelmaa, kuin naisilla, jotka saivat lisäksi 5 päivää 10 mikrogrammaa etinyyliestradiolia tai joilla oli seitsemän päivän hormoniton jakso (Schlaff, 2004). Toisessa julkaistussa farmakodynaamisessa tutkimuksessa kävi ilmi, että jatkuva yhdistelmäpilleriohjelma, joka sisälsi levonorgestreelia/etinyyliestradiolia ja norgestimaattia/etinyyliestradiolia, ehkäisi munarakkulan kypsymistä tehokkaammin kuin saman yhdistelmäpillerin annostusohjelma, jossa oli joka kuukausi seitsemän päivän hormoniton kausi (Birtch, 2006). Näiden julkaistujen kliinisten tutkimusten tulosten perusteella Seasoniquen odotetaan estävän ovulaatiota tehokkaammin, jolloin ehkäisyteho on parempi kuin tavallisessa 21/7 päivän annostusohjelmassa yhdistelmäpillereillä, jotka sisältävät levonorgestreelia/etinyyliestradiolia. Siksi farmakodynaamista tutkimusta, jossa valmistetta verrataan 21/7 päivän ajan annettaviin yhdistelmäpillereihin, jotka sisältävät levonorgestreelia/etinyyliestradiolia, ei pidetä pakollisena.

Lisäksi tavanomaisia 21/7 päivän yhdistelmäpillereitä, jotka sisältävät 150 mikrogrammaa levonorgestreelia ja 30 mikrogrammaa etinyyliestradiolia, käytetään yleisesti, ja tiettyjen jäsenvaltioiden asiaankuuluvien tuotetietojen mukaisesti kiertoa voi pidentää kahteen kuukauteen ilman hormonitonta jaksoa. Siten hormonittoman jakson puuttumisen ei katsota vähentävän ehkäisytehoa, ja lääkevalmistekomitea katsoi, että 150 mikrogrammaa levonorgestreelia ja 30 mikrogrammaa etinyyliestradiolia sisältävän 28 päivänä otettavan yhdistelmän vakiintunut ehkäisyteho voidaan ekstrapoloida Seasonique-ohjelmaan.

Markkinoille tulon jälkeiset tiedot vahvistivat edelleen Seasonique-valmistetta koskevien kliinisten tutkimusten tuloksia. EU:n ulkopuolisista tiedoista käy ilmi, että arvioitu altistuminen oli vuonna 2006 annetusta ensimmäisestä myyntiluvasta alkaen joulukuuhun 2013 asti 385 901 naisvuotta, mutta vain kymmenestä raskaudesta on ilmoitettu, joten raskauksien ilmoitustaso oli 0,0026 prosenttia.

Lisäksi yhden vuoden takautuva tutkimus 15–40-vuotiailla naisilla osoitti, että ilmoitetut raskausluvut olivat pienempiä pidennetyn ohjelman ehkäisytableteilla (84/7) kuin "vakio-ohjelmilla" (21/7 ja 24/4). Tutkimuksessa oli 52 664 naista (keski-ikä 27,3 vuotta) 84/7 vs. 21/7 -analyysissä (n = 26 332 molemmissa ryhmissä) ja 50 694 naista (keski-ikä 27,8 vuotta) 84/7 vs. 24/4 -analyysissä (n = 25 347 molemmissa ryhmissä). Yhden vuoden raskausluvut olivat tilastollisesti merkitsevästi pienempiä 84/7-ohjelmassa kuin 21/7-ohjelmassa (4,4 % vs. 7,3 %; p < 0,0001) ja 24/4-ohjelmassa (4,4 % vs. 6,9 %, p < 0,0001). Myös kahden ja kolmen vuoden kohorteissa 21/7- ja 24/4-ohjelmissä havaittiin tilastollisesti merkitsevästi suurempia raskauslukuja verrattuna 84/7-ohjelmaan (p < 0,0001) (Howard, 2014). Jotkut lääkevalmistekomitean jäsenet katsoivat, että tätä julkaisua ei voida hyväksyä todisteeksi pidennetyn kierron ohjelmien ehkäisytehosta, koska tällainen tutkimus on altis erityyppisille sekoittaville tekijöille (eri yhdistelmäpillereiden käytön kesto, pyrkimys tulla raskaaksi, lääkkeen käyttö muihin tarkoituksiin kuin ehkäisyyn). Näistä rajoituksista huolimatta tämä julkaisu ei ainakaan vahvista 84/7-ohjelmaan liittyvää vähentynyttä ehkäisytehoa.

Merkille pantavaa on, että päätutkimuksen PSE-301 ja vahvistavan tutkimuksen PSE-302 yhdistelmäanalyysissä, jotka kattoivat kummankin tutkimushaaran DP3-84/30 (suurempi annos etinyyliestradiolia kuin Seasoniquessa kierron viimeisenä seitsemänä päivänä) ja DP3-84/10 (Seasonique-ohjelma), saatiin suurempi Pearl indexi 1,67 (95 prosentin luottamusväli 0,91–2,80). Lääkekirjanpidon tarkistusta ei voitu tehdä tutkimuksen PSE-301 haarassa DP3-84/30 kolmelle yhdeksästä raskaudesta, jotka oli määritetty analyysissä hoidon aikaisiksi. Käytettävissä olevien tietojen perusteella voidaankin katsoa, että nämä raskaudet ilmenivät hoidon ulkopuolella. Tutkimuksessa PSE-302 oli rajallinen määrä altistumisjaksoja, eikä sitä ollut suunniteltu Pearl indeksin arvioimista varten. Siksi lääkevalmistekomitea ei pitänyt suurempaa Pearl indeksia oleellisena Seasoniquen tehon arvioinnin kannalta.

Farmakodynaamisessa tutkimuksessa ei ollut vertailuhaaraa, mutta koska julkaistuista kliinisistä tutkimuksista on saatu kattavia tuloksia ja koska Seasoniquen pidennetty annostusohjelma on vain vähäinen muutos nykyisiin valmisteesiin nähden, Seasoniquen odotetaan estävän ovulaatiota tehokkaammin kuin nykyiset levonorgestreelia/etinyyliestradiolia sisältävät yhdistelmävalmisteet, joiden teho on hyvin dokumentoitu. Farmakodynaamiset tiedot osoittivat, että Seasoniquen munasarjoihin kohdistuva ehkäisevä vaikutus on samalla tasolla kuin muiden hyväksytyjen yhdistelmäehkäisyvalmisteiden havaittu vaikutus. Lisäksi vaiheen III kliinisessä tutkimuksessa havaittu raskauksien määrä oli melko pieni ($PI < 1$), eikä signaalia heikentyneestä tehosta havaittu laajassa markkinoille tulon jälkeisessä kokemuksessa. Siksi lääkevalmistekomitea katsoi, että Seasoniquen tehosta on riittävästi näyttöä.

Vuotoprofiili

Seasonique-valmisteeseen liittyvää vuotoprofiilia verrattiin 21/7 päivän vakio-ohjelmaan (Nordette, 150 µg LGN / 30 µg EE ja 7 päivän hormoniton jakso) tutkimuksessa PSE-302. Vaikka hoidon keskeyttäminen oli välivuotoon tai tiputteluun liittyvien haittavaikutusten takia paljon yleisempää Seasonique-ryhmässä (7,4 %) kuin vertailuryhmässä (1,1 %) naisilla, jotka saivat hoitoa yhden vuoden ajan, (suunniteltuja ja suunnittelemattomia) välivuoto- ja tiputtelupäiviä oli kokonaisuudessaan potilaskuukautta kohti keskimäärin 4,4 päivää sekä Seasonique-valmistetta että vertailuvalmistetta käytettäessä. Hakijaa pyydettiin siksi tekemään lisäanalyysejä vuotoprofiilista kolmen ekstrapolointisäännön perusteella, jotta tutkimukseen saatiin sisällytettyä hoidon ennaikaisesti keskeyttäneet naiset ja jotta kyseiset tiedot voitiin ekstrapoloida PSE-302-tutkimuksen suunniteltuun yhden vuoden kokonaiskesto.

Välivuoto- ja tiputtelupäivien kokonaismäärä, kun tutkimuksen suunniteltu kesto oli yksi vuosi, oli suurempi Seasonique-ryhmässä kuin vertailuryhmässä (keskimäärin 61–62 vs. 55–56 ekstrapolointisäännöstä riippuen). Odotusten mukaisesti suunniteltujen välivuotojen/tiputtelun kokonaismäärä tutkimuksen suunnitellun keston aikana oli pidennetyn ohjelman vuoksi kolme kertaa pienempi Seasoniquella kuin vertailuryhmällä (keskimäärin 11 vs. 33). Sitä vastoin suunnittelemattomien välivuotojen/tiputtelun kokonaismäärä oli kaksi kertaa suurempi Seasoniquella kuin vertailuvalmisteella (keskimäärin 53 vs. 24).

Samanlaisia potilasmääriä ilmoitettiin suunnittelemattomista välivuodoista (kaikki vuotomäärät mukaan luettuina): niukkaa välivuotoa oli Seasonique-ryhmässä 64 potilaalla (80,0 %) ja vertailuryhmässä 69 potilaalla (78,4 %), kohtalaista välivuotoa Seasonique-ryhmässä 42 potilaalla (52,5 %) ja vertailuryhmässä 42 potilaalla (47,7 %) ja runsasta välivuotoa Seasonique-ryhmässä 14 potilaalla (17,5 %) ja vertailuryhmässä 13 potilaalla (14,8 %).

Näiden havaintojen mukaisesti laboratoriotuloksista kävi ilmi, että Seasoniquen suunnittelemattomien välivuotojen/tiputtelun jakauma ei aiheuttanut kliinisesti merkittäviä muutoksia.

Yleinen hoitomyöntyvyys oli kaikilla hoidetuilla potilailla ≥ 97 prosenttia päätutkimuksessa ja ≥ 98 prosenttia vahvistavassa tutkimuksessa. PSE-302-tutkimuksessa havaittiin vertailukelpoisia lopettamislukuja Seasonique-ryhmässä (51,6 %) ja vertailuryhmässä (49,5 %). Vertailukelpoisia lopettamislukuja, mukaan lukien haittavaikutuksista johtuva keskeyttäminen, havaittiin myös avoimessa ja satunnaistetussa vaiheen II tutkimuksessa, jossa verrattiin Seasonique-valmistetta (34,5 %) kahteen 28 päivän ehkäisytablettiin (35,2 % ja 39,1 %) 265 naisella kahdeksan kuukauden ajan.

PSE-302-tutkimuksen mukaisesti välivuoto- ja tiputtelupäivien kokonaismäärä oli suurempi Seasoniquen yhteydessä kuin vertailuvalmiste Nordetten yhteydessä. Suunnittelemattomien välivuoto- ja tiputtelupäivien määrän lisääntyminen Seasonique-valmistetta käytettäessä ei näyttänyt vaikuttavan hoitomyöntyvyyteen verrattuna muihin 21/7 päivän ehkäisytabletteihin. Tämän vahvisti myös anemian tai kliinisesti merkittävien muutosten puuttuminen laboratoriotuloksista verrattuna 21/7 päivän yhdistelmäpillereihin. Lääkevalmistekomitea katsoi siksi, että Seasonique-valmistetta käytettäessä vuotoprofiili ei ole naisille turvallisuusongelma eikä vähennä ehkäisytehoa ja että siitä on jo sisällytetty riittävästi tietoa ehdotettuihin valmistetietoihin.

Riskinhallintasuunnitelma

Riskinhallintasuunnitelma toimitettiin ja hyväksyttiin edellisen Seasonique-valmistetta koskevan hajautetun menettelyn aikana. Lääkevalmistekomitea ei tehnyt siihen lisämuutoksia.

Yleinen hyöty-riskisuhde

Arvioituaan kaikki hakijan toimittamat tiedot ja BSWP:n lausunnon lääkevalmistekomitea katsoi, että Seasoniquen ehkäisytehosta oli riittävästi näyttöä. Lääkevalmistekomitea katsoi myös, että Seasoniquen käyttöön liittyvä vuotoprofiili ei ollut turvallisuusongelma eikä vähentänyt tehoa. Lääkevalmistekomitea totesi, että Seasoniquen ja sen muiden kauppanimien hyöty-riskisuhteen katsotaan olevan suotuisa.

Myönteisen lausunnon perusteet

Ottaen huomioon seuraavat seikat:

- Komitea aloitti lausuntopyyntömenettelyn Ranskan tekemän ilmoituksen perusteella direktiivin 2001/83/EY 29 artiklan 4 kohdan mukaisesti. Saksa katsoi, että myyntiluvan myöntämisestä voisi aiheutua vakava riski kansanterveydelle.
- Lääkevalmistekomitea arvioi kaikki tiedot, jotka hakija oli toimittanut todisteeksi Seasoniquen ja sen muiden kauppanimien tehosta suun kautta otettavana ehkäisyynä, jota käytetään pidennetyn ohjelman mukaisesti.
- Lääkevalmistekomitea katsoi, että käytettävissä olevat tiedot tukevat Seasoniquen ja sen muiden kauppanimien tehoa, kun annostusohjelma on pidempi kuin olemassa olevien yhdistelmäpillereiden.
- Lääkevalmistekomitea katsoi myös, että Seasoniquen ja sen muiden kauppanimien käyttöön liittyvä vuotoprofiili ei ole turvallisuusongelma eikä vähennä ehkäisytehoa ja että ehdotetuissa tuotetiedoissa on riittävästi tietoa tästä asiasta.

Lääkevalmistekomitea suositteli myyntiluvan myöntämistä Seasoniquelle ja sen muille kauppanimille (ks. liite I). Valmisteyhteenvedon, pakkausmerkintöjen ja pakkausselosteen lopulliset koordinoitiryhmämenettelyn yhteydessä laaditut versiot on esitetty liitteessä III.