

## **Annexe II**

*Conclusions scientifiques et motifs de l'avis positif présenté par l'Agence européenne des médicaments*

## Conclusions scientifiques

### ***Résumé général de l'évaluation scientifique de Seasonique et noms associés (voir Annexe I)***

Seasonique est un contraceptif oral à cycle prolongé de 91 jours sous forme de comprimés pelliculés d'une association à dose fixe de 150 µg de lévonorgestrel et de 30 µg d'éthinylestradiol pendant 84 jours puis de 10 µg d'éthinylestradiol pendant 7 jours. Le lévonorgestrel (LNG) est un progestatif connu pour bloquer l'ovulation, tandis que l'éthinylestradiol (EE), un œstrogène, faiblement dosé assure le contrôle de la perte de l'activité folliculaire ovarienne et la stabilité de l'endomètre afin de minimiser les saignements intermenstruels. Du fait de sa faible teneur en œstrogènes, la préparation appartient à la famille des contraceptifs oraux combinés (COC) faiblement dosés.

Ces deux principes actifs sont déjà autorisés en association, à cette posologie et à une posologie plus faible (LNG 100 µg/ EE 20 µg). Seasonique est autorisé dans certains pays hors de l'Union européenne (UE).

La demande d'autorisation de mise sur le marché par la procédure décentralisée (PDC) a été soumise au titre de l'article 28, paragraphe 3, de la directive 2001/83/CE conformément à l'article 10b de la directive 2001/83/CE. L'indication proposée pour Seasonique était la «contraception orale».

Au cours de la procédure décentralisée, l'État membre ayant soulevé des objections (EMO) a estimé que l'efficacité contraceptive de Seasonique n'avait pas été suffisamment démontrée. En effet, comme dans l'étude pivot PSE-301, la méthode de Poisson classique n'a pas permis d'obtenir une précision adéquate pour l'IC à 95 % de l'estimation ponctuelle de l'indice de Pearl (IP) global de Seasonique chez les femmes âgées de 18 à 35 ans (estimation ponctuelle 0,76, IC à 95 % compris entre 0,16 et 2,22), le demandeur a présenté des analyses supplémentaires utilisant une méthode de bootstrap pour le calcul de l'IC à 95 %. Grâce à cette méthode, choisie comme étant post-hoc, une précision adéquate conformément aux exigences relatives aux méthodes contraceptives hormonales prévues par la ligne directrice du CHMP relative à l'investigation clinique des contraceptifs stéroïdiens chez les femmes (EMA/CPMP/EWP/519/98 Rev. 1) ne serait obtenue (selon la simulation bootstrap spécifique) qu'avec une estimation ponctuelle de 0,76 et un IC à 95 % compris entre 0,0 et 1,76.

En outre, l'EMO a estimé que le schéma de saignements n'est pas favorable et ne pourrait pas exclure une incidence potentielle sur l'observance du traitement et l'efficacité contraceptive.

La procédure décentralisée s'est achevée au jour 210, la plupart des États membres concernés (EMC) acceptant les conclusions des États membres de référence (EMR) à l'exception de l'Allemagne qui a exprimé une préoccupation quant à un risque potentiel grave pour la santé publique. Une saisine a donc été formée auprès du CMD(h). Des analyses supplémentaires incluant les deux bras (DP3-84/30 (dose d'EE supérieure à Seasonique dans les 7 derniers jours du cycle) et DP3-84/10 (Seasonique)) de l'étude pivot PSE-301 et l'étude justificative PSE-302 n'ont pas fourni une estimation fiable de l'efficacité contraceptive de Seasonique malgré l'augmentation de la taille de l'échantillon et ont conduit à un IP supérieur de 1,67 (IC à 95 % compris entre 0,91 et 2,80). Dès lors, les préoccupations majeures soulevées par l'Allemagne n'ont pas pu être levées au cours de la saisine du CMD(h) et l'affaire a été transmise au CHMP.

## Évaluation critique

Le programme de développement clinique de Seasonique comprenait deux essais cliniques randomisés de phase III, l'étude pivot PSE-301 et une étude justificative PSE-302, spécifiquement conçue pour évaluer les résultats de la biopsie de l'endomètre, qui a été réalisée aux États-Unis.

### Efficacité contraceptive

Dans l'étude pivot PSE-301, 3 grossesses ont été observées avec Seasonique, examinant 1 578 cycles de 91 jours chez 621 femmes âgées de 18-35 ans, donnant un IP global de 0,76 avec un IC à 95 % compris entre 0,16 et 2,22, en utilisant le modèle de Poisson. Comme mentionné, le demandeur a présenté au cours de la PDC une analyse supplémentaire utilisant une méthode de bootstrap pour obtenir une précision adéquate de la méthode contraceptive comme le montre l'IC à 95 %: 0,0 - 1,76. Des préoccupations ont toutefois été soulevées quant à la probabilité de couverture de cette analyse post-hoc. Le CHMP a demandé conseil auprès du groupe de travail sur les biostatistiques (BSWP) en ce qui concerne la validité de cette méthode dans le cas concerné.

Le CHMP a soutenu la position du BSWP, qui a estimé que la méthode de bootstrap est généralement inappropriée pour le calcul des intervalles de confiance de l'IP; encore davantage dans cet exemple où elle n'était pas spécifiée au préalable et n'a été employée qu'après obtention de résultats négatifs pour l'analyse la plus conventionnelle. L'IP calculé avec la méthode de Poisson a, dès lors, été considéré comme acceptable en tenant compte du fait que la posologie prolongée de Seasonique ne constitue qu'une modification mineure par rapport à un produit existant.

En effet, l'association hormonale LNG 150 µg/ EE 30 µg est approuvée comme contraceptif dans l'UE depuis plus de 35 ans et son efficacité est bien documentée.

De plus, le demandeur a mené une étude pharmacodynamique (PD) non comparative DR-105-101 pendant un cycle prolongé de 91 jours (84 jours de LNG / EE, suivis de 7 jours d'EE seule). Pour l'analyse, cette période a été fractionnée en deux périodes de 28 jours et de 35 jours. Une ovulation est survenue chez deux sujets (5,71 % des femmes) au cours de la seconde période de 28 jours, l'une ayant aussi présenté une ovulation au cours de la troisième période, ce qui a eu pour résultat un taux global d'activité ovarienne de 2,86 (IC à 95 %: 0,78 - 7,22) sur une période de 91 jours. L'absence d'un bras comparateur a été considérée comme justifiée étant donné que le mécanisme d'action de cette association hormonale avec cette dose est bien connu et que les seules différences entre Seasonique et les produits combinés LNG/EE existants sont la durée du traitement (84 jours contre 21 jours, respectivement) et l'administration de 10 µg d'EE au cours des 7 derniers jours du cycle au lieu d'un intervalle sans hormones (ISH), respectivement. De plus, plusieurs études pharmacodynamiques publiées ont démontré que le degré d'inhibition de l'ovulation est augmenté avec un ISH plus court. Les taux d'hormone folliculo-stimulante (FSH), d'hormone lutéinisante (LH), d'œstradiol et d'inhibine B ont été supprimés de façon plus efficace lorsque l'on écourtait la durée de l'ISH de 7 jours à 3 ou 4 jours par cycle de traitement de 28 jours (Willis, 2006). Cette suppression plus prononcée a également été démontrée avec un cycle 24/4, 3 mg drospirénone / 2 µg EE par comparaison à un cycle standard 21/7 (Klipping, 2008), avec un cycle par voie orale 24/4 avec l'acétate de nomégestrol / 17β-estradiol par comparaison au cycle 21/7 (Christin-Maitre, 2011), et avec un cycle de 23 jours avec 0,075 mg de gestodène / 20 µg d'EE par comparaison au cycle de 21 jours (Spona, 1996). Il a également été montré dans la littérature que la suppression de l'ISH était associée à une meilleure inhibition de l'activité ovarienne. Une étude publiée avec 3 bras différents de contraceptifs oraux combinés (COC) a rapporté que les femmes traitées avec un cycle continu de

28 jours présentait une suppression folliculaire plus prononcée que les femmes traitées avec un cycle de 5 jours avec 10 µg d'EE ou ayant eu un ISH de 7 jours (Schlaff, 2004). Une autre étude pharmacodynamique publiée a rapporté qu'un cycle continu de COC avec Lévonorgestrel/EE et Norgestimate/EE entraînait une suppression folliculaire plus efficace qu'avec le même cycle de COC avec un ISH mensuel de 7 jours (Birtch, 2006). En se basant sur les résultats de ces études cliniques publiées, on s'attend à ce que Seasonique ait un meilleur contrôle de l'ovulation, entraînant à son tour une efficacité contraceptive plus élevée par rapport à un cycle de 21/7 jours d'un COC LNG/EE standard et, par conséquent, une étude pharmacodynamique comparative vs un COC LNG/EE standard de 21/7 jours n'est pas considérée comme obligatoire.

De plus, les COC standards à cycle de 21/7 jours contenant une association 150 µg LGN/EE 30 µg; sont largement utilisés et, conformément aux informations sur le produit respectives dans certains États membres, le cycle peut être étendu à deux mois, sans ISH. Il n'a, dès lors, pas été considéré que l'absence d'un ISH diminue l'efficacité contraceptive et le CHMP a estimé que l'efficacité contraceptive bien établie avec l'association LGN 150 µg/EE 30 µg sur 28 jours peut être extrapolée à la posologie de Seasonique.

Les résultats obtenus dans les essais cliniques sur Seasonique sont en outre étayés par des données post-commercialisation. D'après les données obtenues en dehors de l'UE, depuis la première autorisation en 2006 jusqu'en décembre 2013, et l'exposition estimée étant de 385 901 femmes par an, 10 grossesses seulement ont été rapportées, ce qui signifie un taux de grossesses signalées de 0,0026 %.

De plus, une étude rétrospective sur un an chez des femmes âgées de 15 à 40 ans, a montré que les taux de grossesses signalées étaient plus faibles avec un CO à cycle prolongé (84/7) qu'avec des posologies «standard» (21/7 et 24/4). L'étude comprenait 52 664 femmes (âge moyen, 27,3 ans) dans l'analyse comparant la posologie à cycle 84/7 et la posologie à cycle 21/7 (n = 26 332 dans les deux groupes) et 50 694 femmes (âge moyen, 27,8 ans) dans l'analyse comparant la posologie à cycle 84/7 et la posologie à cycle 24/4 (n = 25 347 dans les deux groupes). Les taux de grossesses à un an étaient statistiquement très inférieurs avec la posologie à cycle 84/7 par comparaison avec la posologie à cycle 21/7 (4,4 % par rapport à 7,3 %; p < 0,0001) et la posologie à cycle 24/4 (4,4 % par rapport à 6,9 %, p < 0,0001). Des taux de grossesses statistiquement très supérieurs avec les posologies à cycle 21/7 et 24/4 par comparaison avec la posologie à cycle 84/7 (p < 0,0001) ont également été observés dans les cohortes sur 2 et 3 ans (Howard, 2014). Certains membres du CHMP ont estimé que cette publication n'est pas acceptable pour prouver l'efficacité contraceptive des posologies à cycle prolongé car ce type d'étude est sujet à diverses confusions (durée d'utilisation des différents COC, intention de grossesse, utilisation pour d'autres raisons que la contraception). Malgré ces limitations, cette publication n'étaye pas tout au moins une efficacité contraceptive réduite associée à la posologie à cycle 84/7.

Il y a lieu de noter que les analyses combinées, y compris les deux bras (DP3-84/30 (dose plus élevée d'EE qu'avec Seasonique dans les 7 derniers jours du cycle) et DP3-84/10 (posologie de Seasonique)) de l'étude pivot PSE-301 et de l'étude justificative PSE-302 ont donné un IP plus élevé de 1,67 (IC à 95 %, 0,91 - 2,80). Cependant, dans le bras DP3-84/30 de l'étude PSE-301, dans 3 des 9 grossesses incluses dans l'analyse, considérées comme «sous traitement», la responsabilité du produit n'a pas pu être impliquée; en effet, sur la base des données disponibles, ces grossesses pourraient être considérées comme «sans traitement». L'étude PSE-302 a inclus un nombre limité de cycles d'exposition et n'a pas été conçue pour l'évaluation des IP. Pour ces raisons, le CHMP n'a pas estimé cet IP plus élevé comme pertinent dans l'évaluation de l'efficacité de Seasonique.

En conclusion, même si l'étude PD ne comprenait pas un bras comparatif, en se basant sur les résultats de nombreuses études cliniques publiées et en tenant compte du fait que la posologie à cycle prolongé avec Seasonique constitue une modification mineure par rapport aux produits existants, on s'attend à ce que Seasonique ait un meilleur contrôle de l'ovulation par rapport aux produits combinés (LNG/EE) existants, dont l'efficacité est bien documentée. Les données PD ont montré que l'inhibition de l'activité ovarienne avec Seasonique était dans la marge de l'efficacité observée avec d'autres contraceptifs hormonaux combinés approuvés. De plus, le taux de grossesse observé dans l'essai clinique de phase III a été relativement faible (IP <1), et aucun signe d'une diminution de l'efficacité n'a été détecté malgré la grande expérience acquise après la commercialisation. Par conséquent, le CHMP en est venu à la conclusion que l'efficacité de Seasonique était suffisamment démontrée.

### **Schéma de saignements**

Le schéma de saignement de Seasonique a été comparé à une posologie à cycle standard de 21/7 jours (Nordette, LGN 150 µg/EE 30 µg et ISH de 7 jours) dans l'étude PSE 302. Bien que, sur la base de femmes ayant terminé un an de traitement, une interruption du traitement due à des événements indésirables de saignement/spotting était plus fréquente dans le groupe traité par Seasonique (7,4 %) que dans le groupe de comparaison (1,1 %), le nombre total moyen de jours de saignement/spotting (programmés et non programmés) par mois chez un patient était similaire, c'est à dire 4,4 jours à la fois pour le groupe traité par Seasonique et pour le groupe de comparaison. Il a donc été demandé au demandeur de mener des analyses supplémentaires du schéma de saignements sur la base de trois règles d'extrapolation afin d'inclure les femmes ayant interrompu prématurément leur traitement et pour extrapoler ces données à la durée totale planifiée de l'étude PSE-302 d'un an.

Le nombre total de jours de saignement/spotting sur la durée planifiée de l'étude de 1 an était plus élevé pour le groupe traité par Seasonique que pour le groupe de comparaison (nombre moyen 61-62 par rapport à 55-56 selon la règle d'extrapolation). Comme prévu, du fait de la posologie à cycle prolongé, le nombre total de saignements/spottings programmés sur la durée planifiée de l'étude était trois fois plus faible pour le groupe traité par Seasonique que pour le groupe de comparaison (nombre moyen 11 par rapport à 33). Au contraire, le nombre total de jours de saignements/spottings non programmés était deux fois plus élevé pour le groupe traité par Seasonique que pour le groupe de comparaison (nombre moyen 53 par rapport à 24).

Un nombre similaire de patients a présenté des saignements non programmés de différente sévérité: 64 (80,0 %) et 69 (78,4 %) patients ont présenté de faibles saignements, 42 (52,5 %) et 42 (47,7 %) patients ont présenté des saignements modérés et 14 (17,5 %) et 13 (14,8 %) patients ont présenté des saignements importants, pour le groupe traité par Seasonique et pour le groupe de comparaison, respectivement.

Compte tenu de ces constats, les résultats de laboratoire ont démontré que le profil de saignements/spottings non programmés chez les patients traités par Seasonique n'a pas conduit à des modifications cliniques importantes.

L'observance globale du traitement pour l'ensemble des patients traités était  $\geq 97$  % dans l'étude pivot et  $\geq 98$  % dans l'étude justificative. Des taux de retrait comparables ont été observés dans l'étude PSE-302 pour le groupe traité par Seasonique (51,6 %) et pour le groupe de comparaison (49,5 %). Des taux de retrait comparables, y compris une interruption due à des événements indésirables, ont également été observés dans une étude ouverte randomisée de phase II comparant Seasonique (34,5 %) à deux CO à cycle de 28 jours (35,2 % et 39,1 %) chez 265 femmes pendant 8 mois.

En conclusion, comme le montre l'étude PSE-302, le nombre total de jours de saignement/spotting était plus élevé pour le groupe traité par Seasonique que pour le groupe de comparaison, traité par Nordette. Le nombre accru de jours de saignement/spotting non programmés chez les patients traités par Seasonique n'a pas semblé avoir d'effet sur l'observance par comparaison avec d'autres CO à cycle de 21/7 jours. Ceci a été en outre étayé par l'absence d'anémie ou de modifications cliniquement importantes dans les résultats de laboratoire par comparaison avec les COC à cycle de 21/7 jours. Par conséquent, le CHMP a estimé que le schéma de saignements chez les patients traités par Seasonique ne constitue pas un problème de sécurité pour les femmes et n'altère pas l'efficacité contraceptive. À cet égard, des informations adéquates sont déjà incluses dans les informations sur le produit proposées.

### **Plan de gestion des risques**

Un plan de gestion des risques a été soumis et convenu lors de la précédente procédure décentralisée relative à Seasonique. Aucune modification supplémentaire n'a été faite par le CHMP.

### **Rapport bénéfice/risque global**

Après examen de l'ensemble des données présentées par le demandeur, et compte tenu de l'opinion du BSWP, le CHMP a estimé que l'efficacité contraceptive de Seasonique a été démontrée de manière adéquate. Le CHMP a également considéré que le schéma de saignements associé à l'utilisation de Seasonique ne constitue pas un problème de sécurité et n'altère pas l'efficacité. Le CHMP a estimé que le rapport bénéfice/risque de Seasonique et noms associés est jugé favorable.

### **Motifs de l'avis positif**

Considérant que :

- le comité a pris en compte la notification de la saisine formée par la France au titre de l'article 29, paragraphe 4 de la directive 2001/83/CE; l'Allemagne a estimé que l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché constitue un risque potentiel grave pour la santé publique;
- le comité a examiné l'ensemble des données présentées par le demandeur étayant l'efficacité de Seasonique et noms associés en matière de contraception orale en tant que produit à cycle prolongé;
- le comité est d'avis que les données disponibles étayent l'efficacité de Seasonique et noms associés en tant que contraceptif oral combiné existant à cycle prolongé;
- le comité est également d'avis que le schéma de saignements associé à l'utilisation de Seasonique et noms associés ne constitue pas de problème de sécurité et n'altère pas l'efficacité contraceptive, et que des informations adéquates sont incluses dans les informations sur le produit à cet égard;

le CHMP a recommandé l'octroi de l'autorisation ou des autorisations de mise sur le marché pour laquelle (lesquelles) le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice restent identiques aux versions finales adoptées durant la procédure du groupe de coordination, comme mentionné dans l'annexe III pour Seasonique et noms associés (voir Annexe I).