

Dodatak II

Znanstveni zaključci i razlozi za pozitivno mišljenje Europske agencije za lijekove

Znanstveni zaključci

Cjelokupan sažetak znanstvene ocjene lijeka Seasonique i povezanih naziva (vidjeti Dodatak I.)

Seasonique je 91-dnevni produljeni režim oralnog kontraceptiva koji se sastoji od kombinacije fiksnih doza levonorgestrela 150 µg/ etinilestradiola 30 µg za razdoblje od 84 dana nakon čega slijede tablete etinilestradiola od 10 µg obložene filmom tijekom razdoblja od 7 dana. Levonorgestrel (LGN) je progestrogen za koji je poznato da inhibira ovulaciju, dok mala doza etinilestradiola (EE), estrogena, osigurava zadovoljavajuću kontrolu supresije folikula jajnika i osigurava stabilnost endometrija kako bi se smanjilo probojno krvarenje. Uslijed niskog sadržaja estrogena, pripravak se ubraja u takozvane kombinirane oralne kontraceptive niske doze (COC).

Obje djelatne tvari već su odobrene u ovoj kombinaciji i u manjem doziranju (LGN 100 µg/ EE 20 µg). Seasonique je odobren u pojedinim državama izvan Europske unije (EU).

Decentralizirani zahtjev za izdavanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet dostavljen je u skladu s člankom 28. stavkom 3. Direktive 2001/83/EZ u skladu s člankom 10b Direktive 2001/83/EZ. Predložena indikacija lijeka Seasonique glasila je „oralni kontraceptiv“.

Tijekom decentraliziranog postupka, država članica podnositeljica primjedbe (OMS) bila je mišljenja da djelotvornost kontraceptiva Seasonique nije dokazana u dostatnoj mjeri. Uistinu, budući da u pivotalnom ispitivanju PSE-301 klasičnom Poisson metodom nije ostvarena primjerena preciznost od 95 % CI-a cjelokupne točke procjene Pearl indeksa (PI) za lijek Seasonique u žena u dobi od 18-35 godina (procjena točke 0,76, 95 % CI od 0,16 – 2,22), podnositelj zahtjeva dostavio je dodatne analize primjenom metode procjene pogreške modela (eng. *bootstrap*) za izračun 95 % CI-a. Ovom metodom, odabranom *post-hoc*, primjerena preciznost u vezi sa zahtjevima za hormonalne metode kontracepcije u Smjernici CHMP-a o kliničkom ispitivanju steroidnih kontraceptiva u žena (EMA/CPMP/EWP/519/98 Rev. 1) bit će dosegnuta (ovisno o specifičnoj simulaciji procjene pogreške modela) s točkom procjene od 0,76 i 95 % CI-a (0,0 - 1,76).

Nadalje, OMS smatra da obrazac krvarenja nije povoljan i ne može se isključiti potencijalno djelovanje na sukladnost liječenja i djelotvornost kontraceptiva.

Decentralizirani postupak zaključen je 210. dana, nakon što se većina država članica sudionica u postupku (CMS) suglasila sa zaključcima RMS-a, osim Njemačke koja je istaknula potencijalan ozbiljan rizik za javno zdravlje. Stoga je pri CMDh-u pokrenut postupak upućivanja. Daljnje analize koje su uključivale obje grupe (DP3-84/30 (veću dozu EE od Seasonique u posljednjih 7 dana ciklusa) i DP3-84/10 (Seasonique)) pivotalnog ispitivanja PSE-301 i potpornog ispitivanja PSE-302 nisu pružile pouzdanije procjene djelotvornosti kontraceptiva Seasonique usprkos povećanju u veličini uzorka, što je rezultiralo većim PI od 1,67 (95 % CI 0,91 - 2,80). Slijedom navedenog, većina razloga za zabrinutost koje je iznijela Njemačka nije mogla biti riješena tijekom postupka upućivanja pri CMDh-u, te je stoga problem upućen CHMP-u.

Kritička evaluacija

Program kliničkog razvoja za lijek Seasonique obuhvatio je dva randomizirana klinička ispitivanja faze III., pivotalno ispitivanje PSE-301 i potporno ispitivanje PSE-302, posebno osmišljena za procjenu rezultata endometrijalne biopsije koja je provedena u Sjedinjenim Američkim Državama.

Djelotvornost kontraceptiva

U pivotalnom ispitivanju PSE-301, zabilježene su 3 trudnoće za Seasonique u 1 578 ciklusa u trajanju od 91 dana u 621 ženi u dobi od 18 - 35 godina, što je rezultiralo ukupnim PI od 0,76 s 95 % CI od 0,16 do 2,22 primjenom Poisson modela. Kako je prethodno navedeno, podnositelj zahtjeva dostavio je tijekom DCP-a dodatnu analizu s metodom procjene pogreške modela kojom je ostvarena primjerena preciznost za metode kontracepcije kako pokazuju vrijednosti uz 95 % CI: 0.0 – 1.76, no iznesena je zabrinutost u vezi sa značajkama izglednosti pokrivanja ove post-hoc analize. CHMP je zatražio savjet Biostatističke radne grupe (BSWP) o valjanosti ove metode u aktualnom slučaju.

CHMP je podržao stav BSWP-a, kojim je zaključeno da je metoda procjene pogreške modela načelno neprimjerena za izračunavanje intervala pouzdanosti za PI; tim više u ovom primjeru u kojem nije prethodno utvrđena, a primijenjena je tek nakon što su uočeni negativni rezultati za konvencionalniju analizu. Zaključeno je stoga da je PI izračunan pomoću Poisson metode bio prihvatljiv ako se uzme u obzir da je produljeni režim samo manja modifikacija postojećeg proizvoda.

Uistinu, hormonalna kombinacija LNG 150 µg/ EE 30 µg odobrena je kao kontraceptiv u EU-u tijekom više od 35 godina i djelotvornost je dobro dokumentirana.

Nadalje, podnositelj zahtjeva proveo je nekomparativno farmakodinamičko (FD) ispitivanje DR-105-101 tijekom jednog produljenog ciklusa od 91 dana (84 dana LNG/EE, nakon čeka je slijedilo samo 7 dana EE-a). Za potrebe analize, ovo je razdoblje podijeljeno u razdoblja od 28 dana i 35 dana. Ovulacija je nastupila u dva subjekta (5,71 % žena) tijekom drugog razdoblja od 28 dana, od kojih je jedna ovulirala u trećem razdoblju, što je rezultiralo ukupnom stopom aktivnosti jajnika od 2,86 (95 % CI: 0,78 -7,22) tijekom razdoblja od 91 dana. Izostanak grupe koja je primala komparator smatrao se opravdanim uzimajući u obzir činjenicu da je mehanizam djelovanja ove kombinacije hormona u ovoj dozi dobro poznat, te da je jedina razlika između lijeka Seasonique i postojeće kombinacije lijekova LNG/EE trajanje liječenja (84 dana, odnosno 21 dan), odnosno primjena 10µg EE tijekom posljednjih 7 dana ciklusa umjesto intervala bez hormona (HFI). Nadalje, nekoliko objavljenih farmakodinamičkih ispitivanja pokazalo je da je stupanj inhibicije ovulacije povećan kod kraćeg HFI. Razine hormona koji stimulira folikule (FSH), luteinizirajućeg hormona (LH), estradiola i inhibina B bile su potisnute učinkovitije u slučaju kada je djelovanje HFI-a bilo skraćeno sa 7 dana na 3 ili 4 dana po ciklusu liječenja od 28 dana (Willis, 2006). Ova izraženija progresija dokazana je pri režimu drospirenona od 3 mg/EE 2 µg 24/4 u usporedbi sa standardnim režimom 21/7 (Klipping, 2008.), za oralni režim 24/4 s nomegestrol acetatom/17b-estradiolom u usporedbi s režimom 21/7 (Christin-Maitre, 2011.), i za 23-dnevni režim gestodena od 0,075 mg/20 µg EE u usporedbi s 21-dnevnim režimom (Spona, 1996.). Također je dokazano u literaturi da je eliminacija HFI-a povezana s boljom inhibicijom aktivnosti jajnika. U objavljenom ispitivanju s 3 različite skupine kombiniranih oralnih kontraceptiva (COC-ova), navedeno je da su žene liječenje kontinuiranim 28-dnevnim režimom imale izraženiju folikularnu supresiju u odnosu na one koje su 5 dana primale suplement od 10 µg EE ili koje su imale 7-dnevni HFI (Schlaff, 2004.). Drugo objavljeno farmakodinamičko ispitivanje prijavilo je kontinuirani režim COC-a s lijekom Levonorgestrel/EE i norgestimatom/EE koji je rezultirao djelotvornijom supresijom folikula u odnosu na režim doziranja COC-a s mjesečnim 7-dnevnim HFI (Birtch, 2006.). Na temelju rezultata ovih kliničkih objavljenih ispitivanja očekuje se da će Seasonique imati veću kontrolu nad

ovulacijom, što će zatim rezultirati većom kontraceptivnom djelotvornošću u usporedbi sa standardnim 21/7-dnevnim LNG/EE COC-ovima, te se stoga komparativno farmakodinamičko ispitivanje za standardne 21/7-dnevne LNG/EE COC-ove ne smatra obaveznim.

Nadalje, primjena standardnih 21/7-dnevnih COC-ova koji sadrže LGN 150 µg/ EE 30 µg široko je rasprostranjena te se, u skladu s odgovarajućim informacijama o lijeku u pojedinim državama članicama, ciklus može produljiti na 2 mjeseca, bez HFI-a. Stoga se izostanak HFI-a ne smatra smanjenjem kontraceptivne djelotvornosti, a CHMP je zaključio da se dobro dokumentirana kontraceptivna djelotvornost kombinacije 28-dnevnog LGN-a od 150 µg/ EE 30 µg može ekstrapolirati na režim lijekom Seasonique.

Rezultati dobiveni kliničkim ispitivanjem provedenim s lijekom Seasonique nadalje su podržani podacima nakon stavljanja lijeka u promet. Na temelju podataka izvan EU, od prvog odobrenja 2006. do prosinca 2013., dok je procijenjeno izlaganje iznosilo 385 901 žena-godina, prijavljeno je samo 10 trudnoća što je rezultiralo stopom prijavljivanja trudnoća od 0,0026 %.

Nadalje, jednogodišnje retrospektivno ispitivanje u žena u dobi od 15 do 40 pokazalo je da su prijavljene stope trudnoće bile niže s produljenim režimom OC-a (84/7) u odnosu na „standardne” režime (21/7 i 24/4). Ovo je ispitivanje obuhvatilo 52 664 žena (srednje dobi od 27,3 godine) u 84/7 u odnosu na 21/7 analizu (n=26 332 u obje grupe) i 50 694 (srednje dobi od 27,8 godine) u 84/7 u odnosu na 24/4 analizu (n=25,347 u obje grupe). Jednogodišnje stope trudnoće bile su statistički niže s režimom 84/7 u odnosu na režim 21/7 (4,4 % u odnosu na 7,3 %; $p < ,0001$) te s režimima 24/4 (4,4 % u odnosu na 6,9 %, $p < ,0001$). Statistički značajno više stope trudnoće s režimima 21/7 i 24/4 u odnosu na režime 84/7 ($p < ,0001$) također su uočene u dvo- i trogodišnjim kohortama (Howard, 2014.). Pojedini članovi CHMP-a smatrali su da ova publikacija nije prihvatljiva kao dokaz kontraceptivne djelotvornosti režima produljenih ciklusa budući da je ovaj tip ispitivanja podložan različitim vrstama trećih varijabli (trajanje primjene različitih COC-ova, namjera trudnoće, primjena drugih razloga osim kontracepcije). Usprkos ovim ograničenjima, ova publikacija u najmanju ruku ne podržava smanjenu djelotvornost kontraceptiva povezanu s režimom 84/7.

Valja napomenuti da su kombinirane analize koje su obuhvatile obje skupine (DP3-84/30 (više doze EE u odnosu na Seasonique u posljednjih 7 dana ciklusa) i DP3-84/10 (režim Seasonique)) pivotalnog ispitivanja PSE-301 i potvrdno ispitivanje PSE-302 rezultirale PI-em većim od 1,67 (95 % CI 0,91 – 2,80). Međutim, u skupini DP3-84/30 ispitivanja PSE-301, u slučaju 3 od 9 trudnoća uključenih u analizi pod nazivom „primaju terapiju”, odgovornost lijeka nije se mogla utvrditi. Uistinu, na temelju dostupnih podataka, ove se trudnoće mogu ubrajati u skupinu „bez terapije”. Ispitivanje PSE-302 uključilo je ograničeni broj ciklusa izlaganja i nije bilo dizajnirano za evaluaciju PI-a. Iz istih razloga CHMP nije uzeo u obzir viši PI kao relevantan za ocjenu djelotvornosti lijeka Seasonique.

Zaključno, iako farmakodinamičko ispitivanje nije obuhvatilo komparativnu skupinu, na temelju opsežnih rezultata iz objavljenih kliničkih ispitivanja i uzimajući u obzir činjenicu da je produljeni režim lijekom Seasonique manja modifikacija u odnosu na postojeće lijekove, od lijeka Seasonique očekuje se da ima veću kontrolu nad ovulacijom u usporedbi s postojećim kombiniranim lijekovima LNG/EE za koje je djelotvornost dobro dokumentirana. Farmakodinamički podaci ukazuju na to da je djelotvornost lijeka Seasonique u pogledu inhibiranja jajnika unutar raspona koji je uočen za druge odobrene kombinirane hormonalne kontraceptive. Nadalje, uočena stopa trudnoće u kliničkom ispitivanju faze III. bila je relativno mala ($PI < 1$), te nije otkriven signal smanjene djelotvornosti u opsežnom iskustvu prikupljenom nakon stavljanja lijeka u promet. Stoga je CHMP zaključio da je djelotvornost lijeka Seasonique primjereno dokazana.

Obrazac krvarenja

Obrazac krvarenja pri primjeni lijeka Seasonique uspoređen je sa standardnim 21/7-dnevnim ciklusom režima (Nordette, LGN 150 µg/ EE 30 µg i 7-dnevni HFI) u ispitivanju PSE 302. Iako je, na temelju broja žena koje su završile jednogodišnju terapiju, prekid zbog nuspojava krvarenja/pojave sukrvavog iscjetka iz rodnice bio češći u slučaju grupe koja je primala lijek Seasonique (7,4 %) u odnosu na grupu koja je primala komparator (1,1 %), prosječni broj dana krvarenja/pojave sukrvavog iscjetka iz rodnice (uključujući pojavu istog prema rasporedu i izvan rasporeda) po bolesniku mjesecu bio je sličan, odnosno iznosilo je 4,4 dana kako za lijek Seasonique tako i za komparator. Stoga je od podnositelja zahtjeva zatraženo da provede dodatnu analizu obrasca krvarenja na temelju tri pravila ekstrapolacije kako bi uključio žene koje su prijevremeno prekinule liječenje te da ekstrapolira te podatke u trajanje potpuno isplaniranog ispitivanja PSE-302 u trajanju od godine dana.

Ukupan broj dana krvarenja/pojave sukrvavog iscjetka iz rodnice u sklopu trajanja planiranog ispitivanja od godine dana bio je veći u grupi koja je primala lijek Seasonique u odnosu na grupu koja je primala komparatorski lijek (prosječno 61-62 u odnosu na 55-56 ovisno o pravilu ekstrapolacije). Prema očekivanju, uslijed produljenog režima, ukupan broj planiranih dana krvarenja/pojave sukrvavog iscjetka iz rodnice u okviru planiranog trajanja ispitivanja bio je 3 puta manji za lijek Seasonique u odnosu na komparator (prosječno 11 u odnosu na 33). S druge strane, ukupan broj neplaniranih dana krvarenja/pojave sukrvavog iscjetka iz rodnice bio je dvostruko veći za lijek Seasonique u odnosu na komparator (prosječno 53 u odnosu na 24).

Sličan broj bolesnica prijavio je nezakazano krvarenje svakog stupnja ozbiljnosti: 64 (80,0 %) i 69 (78,4 %) za blago krvarenje, 42 (52,5 %) i 42 (47,7 %) za umjereno krvarenje i 14 (17,5 %) te 13 (14,8 %) za teško krvarenje, za grupu koja je primala lijek Seasonique odnosno za grupu koja je primala komparator.

U skladu s ovim nalazima, laboratorijski su rezultati pokazali da profil neplaniranog krvarenja/pojave sukrvavog iscjetka iz rodnice s lijekom Seasonique nije uzrokovao klinički značajne promjene.

Cjelokupna sukladnost liječenja za sve liječene bolesnice iznosila je ≥ 97 % u pivotalnom ispitivanju i ≥ 98 % u potpornom ispitivanju. Usporedive stope ustezanja uočene su u Ispitivanju PSE-302 za grupu koja je primala Seasonique (51,6 %) te za grupu koja je primala komparator (49,5 %). Usporedive stope ustezanja, uključujući i prekid zbog nuspojava također su uočene u otvorenom, randomiziranom ispitivanju faze II. u kojem je lijek Seasonique (34,5 %) uspoređen s dva 28-dnevna OC-a (35,2 % i 39,1 %) u 265 žena tijekom 8 mjeseci.

Zaključno, kako je dokazano u ispitivanju PSE-302, ukupan broj krvarenja/dana sukrvavog iscjetka iz rodnice bio je veći u grupi koja je primala lijek Seasonique u odnosu na komparator, Nordette. Čini se da povišeni broj neplaniranih dana krvarenja/pojave sukrvavog iscjetka iz rodnice s lijekom Seasonique nije imao značajnog utjecaja na sukladnost u usporedbi s drugim OC-om. Ovo je nadalje potkrijepljeno izostankom anemije ili klinički važnih promjena u laboratorijskim rezultatima u usporedbi s 21/7-dnevnim COC-om. Stoga je CHMP zaključio da obrazac krvarenja s lijekom Seasonique ne predstavlja sigurnosni problem u žena te ne narušava djelotvornost kontraceptiva i primjerene informacije u tom smislu već su uključene u predloženim informacijama o lijeku.

Plan upravljanja rizikom

Plan upravljanja rizikom dostavljen je i usuglašen tijekom prethodnog decentraliziranog postupka provedenog za lijek Seasonique. CHMP nije proveo dodatne izmjene.

Ukupan omjer koristi i rizika

Nakon razmatranja svih podataka koje je dostavio podnositelj zahtjeva kao i mišljenja BSWP-a, CHMP je zaključio da je kontracepcijsko djelovanje lijeka Seasonique primjereno dokazano. CHMP je također zaključio da obrazac krvarenja povezan s primjenom lijeka Seasonique ne predstavlja razlog za zabrinutost za sigurnu primjenu niti narušava djelotvornost. Mišljenje je CHMP-a da se omjer koristi i rizika lijeka Seasonique i povezanih naziva može smatrati povoljnim.

Razlozi za pozitivno mišljenje

Budući da

- je Odbor razmotrio obavijest o postupku upućivanja koji je pokrenula Francuska u skladu s člankom 29. stavkom 4. Direktive 2001/83/EZ. Njemačka je smatrala da izdavanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet predstavlja potencijalan ozbiljan rizik za javno zdravlje.
- je Odbor pregledao sve podatke koje je dostavio podnositelj zahtjeva u prilog djelotvornosti lijeka Seasonique i povezanih naziva u oralnoj kontracepciji kao produljenog režima.
- je mišljenje Odbora da dostupni podaci idu u prilog djelotvornosti lijeka Seasonique i povezanih naziva kao produljenih režima postojećeg kombiniranog oralnog kontraceptiva.
- je Odbor također smatrao da obrazac krvarenja povezan s primjenom lijeka Seasonique i povezanim nazivima ne predstavlja sigurnosni problem niti narušava kontracepcijsku djelotvornost te da su primjerene informacije uključene u predložene informacije o lijeku u tom smislu.

CHMP je preporučio izdavanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet za koji sažetak opisa svojstava lijeka, etiketa i uputa o lijeku ostaju isti završnim verzijama usuglašenima tijekom postupka Koordinacijske skupine kako je navedeno u Dodatku III. za lijek Seasonique i povezane nazive (vidjeti Dodatak I.).